(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 725 951**

(51) Int. CI.:

C07K 1/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 17/00 (2006.01)
C12N 15/00 (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/US2015/023087**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15148974**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15770114 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3122761**

(54) Título: **Proteínas de canales aniónicos activadas por la luz modificadas por ingeniería genética y métodos de uso de las mismas**

(30) Prioridad:

28.03.2014 US 201461972182 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2019

(73) Titular/es:

THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (100.0%)
Office of the General Counsel Building 170, Third Floor, Main Quad P.O. Box 20386
Stanford, CA 94305-2038, US

(72) Inventor/es:

DEISSEROTH, KARL A.;
LEE, SOO YEUN;
RAMAKRISHNAN, CHARU y
BERNDT, ANDRE

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Proteínas de canales aniónicos activadas por la luz modificadas por ingeniería genética y métodos de uso de las mismas

Introducción

La optogenética se refiere a la combinación de métodos genéticos y ópticos utilizados para controlar acontecimientos específicos en células diana con la precisión temporal (escala de tiempo de milisegundos) necesaria para mantener el ritmo de funcionamiento de los sistemas biológicos intactos. La optogenética implica la introducción de un canal iónico o proteínas de bombeo de respuesta rápida a la luz en las membranas plasmáticas de las células diana para permitir la manipulación temporalmente precisa de potenciales de membrana mientras se mantiene la resolución de tipo celular mediante el uso de mecanismos específicos de direccionamiento, tales como promotores específicos de tejido.

El uso de la luz para silenciar la actividad eléctrica en las células diana es un objetivo importante de la optogenética. Las proteínas optogenéticas disponibles que mueven directamente los iones para lograr el silenciamiento son a menudo ineficientes, al bombear solo un ion por fotón a través de la membrana celular, en lugar de permitir que muchos iones por fotón fluyan a través de un poro de canal iónico.

Existe la necesidad en la técnica de canales iónicos sensibles a la luz mejorados.

Sumario

La divulgación incluye composiciones, dispositivos, sistemas y métodos para la modulación optogenética de potenciales de acción en células diana. Los dispositivos de la presente invención incluyen dispositivos generadores de luz, dispositivos de control y dispositivos de liberación para liberar polipéptidos que responden a la luz, o ácidos nucleicos que los codifican, en células diana. Las composiciones y sistemas de la presente invención incluyen polipéptidos activados por la luz, ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican estos polipéptidos, así como sistemas de expresión que facilitan la expresión de estos polipéptidos en células diana. También se describen métodos de uso de los dispositivos y sistemas de la presente invención para manipular de manera optogenética los potenciales de acción en las células diana, por ejemplo, para tratar una afección neurológica o psiquiátrica en un sujeto humano o animal.

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación proporciona un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 1, 23, 34 o 56, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. La presente divulgación proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 1, 23, 34 o 56, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. La presente divulgación proporciona un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 1, 23, 34 o 56, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido funciona como un canal de anión cloruro activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 1 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 1-22. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 34 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80); en algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO:82); en algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 está cambiado por un resto de treonina, alanina o serina; en algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 34-55. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %,

al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 56 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E130S, E141S, E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81); en algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO:82); en algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 está cambiado por un resto de treonina, alanina o serina; en algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 56-77. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 23 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79); en algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 está cambiado por un resto de treonina, alanina o serina; en algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 23-33.

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende; a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz como se ha descrito anteriormente, y en otras partes del presente documento; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende; a) un polipéptido activado por la luz como se ha descrito anteriormente, y en otras partes del presente documento; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación proporciona una célula que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz como se ha descrito anteriormente, y en otras partes del presente documento. La presente divulgación proporciona una célula que comprende un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz como se ha descrito anteriormente, y en otras partes del presente documento.

La presente divulgación proporciona un sistema para modular el potencial de membrana de una célula, comprendiendo el sistema: un ácido nucleico que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 1, 23, 34 o 56, en el que el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz; y un dispositivo configurado para iluminar una ubicación diana con luz. En algunos casos, el polipéptido funciona como un canal de ion cloruro activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 1 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 1-22. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 34 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 34-55. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 56 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E130S, E141S, E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 56-77. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 23 y comprende 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 23-33. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con una luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 350 a aproximadamente 750 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar constantemente la ubicación diana con luz. En algunos casos, El dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con pulsos de luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para modular la longitud de onda y/o la intensidad de la luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para modular la frecuencia y/o la duración de los pulsos de luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana en respuesta a una señal de entrada del usuario. En algunos casos, la señal de entrada del usuario comprende: la longitud de onda de la luz, la intensidad de la luz, la duración de un pulso de luz, la frecuencia de un pulso de luz y/o la ubicación diana. En algunos casos, el dispositivo está adaptado para implantarse en un sujeto. En algunos casos, la ubicación diana es: una célula, una parte de una célula, una pluralidad de células, un haz de fibras nerviosas, una unión neuromuscular, un tejido del sistema nervioso central (SNC), un tejido del sistema nervioso periférico (SNP) o una región anatómica.

La presente divulgación proporciona un método para modular el potencial de membrana de una célula en respuesta a la luz, comprendiendo el método: exponer una célula a luz de una longitud de onda de activación, en donde la célula está modificada genéticamente con un ácido nucleico que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 1, 23, 34 o 56, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 1 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 1-22. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 34 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 34-55. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 56 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E130S, E141S, E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 56-77. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 23 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 23-33.

La presente divulgación también proporciona un método de tratamiento de una afección en un sujeto, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula diana del sujeto con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 1, 23, 34 o 56, en el que el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz; y exponer la célula diana a la luz de una longitud de onda de activación para tratar la afección en el sujeto. En algunos

casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 1 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 1-22. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 34 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 34-55. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 56 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E130S, E141S, E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 56-77. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 23 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 23-33. En algunos casos, la célula diana es una célula nerviosa.

La presente divulgación proporciona un método para inhibir la formación de un potencial de acción en una célula nerviosa o una parte de la misma, comprendiendo el método: modificar genéticamente la célula nerviosa con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 1, 23, 34 o 56, en el que el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz; y exponer al menos una parte de la célula nerviosa a luz de una longitud de onda de activación para inhibir la formación de un potencial de acción en la célula nerviosa o en una parte de la misma. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 1 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 1-22. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 34 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 34-55. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %,

o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 56 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E130S, E141S, E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 56-77. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 23 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en cualquiera de las SEC ID NO: 23-33.

La presente descripción proporciona un kit que comprende: un ácido nucleico que codifica un polipéptido que es al menos un 58 % idéntico a las SEQ ID NO: 1, 23, 34 o 56, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 1 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 1-22. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 34 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 34-55. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % idéntico, o es un 100 % idéntico, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 56 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E130S, E141S, E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 56-77. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % idéntico, o es un 100 % idéntico, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 23 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 23-33. En algunos casos, el kit comprende además un dispositivo configurado para iluminar una ubicación diana con una luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con una luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 350 a aproximadamente 750 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar constantemente la ubicación diana con una luz. En algunos casos, El dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con pulsos de luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para modular la longitud de onda y/o la intensidad de la luz. En algunos casos, El dispositivo está configurado para modular la frecuencia y/o la duración de los pulsos de luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana en respuesta a una señal de entrada del usuario. En algunos casos, la señal de entrada del usuario comprende: la longitud de onda de la luz, la intensidad de la luz, la

duración de un pulso de luz, la frecuencia de un pulso de luz, y/o la ubicación diana a iluminar por la luz. En algunos casos, el dispositivo está adaptado para implantarse en un sujeto. En algunos casos, la ubicación diana es: una célula, una parte de una célula, una pluralidad de células, un haz de fibras nerviosas, una unión neuromuscular, un tejido del SNC, un tejido del SNP o una región anatómica.

La presente divulgación proporciona un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. La presente divulgación proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. La presente divulgación proporciona un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido funciona como un canal de anión cloruro activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 94 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 94-115. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 127 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 127-148. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 149 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 149-170. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 116 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 116-126.

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende: a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en el que el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación proporciona una célula que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico

activado por la luz. La presente divulgación proporciona una célula que comprende un vector de expresión recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido activado por la luz que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz.

La presente divulgación proporciona un sistema para modular el potencial de membrana de una célula, comprendiendo el sistema: a) un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en el que el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz; y b) un dispositivo configurado para iluminar una ubicación diana con luz. En algunos casos, el polipéptido funciona como un canal de ion cloruro activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 94 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 94-115. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 127 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 127-148. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 149 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 149-170. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 116 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 116-126. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con una luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 350 a aproximadamente 750 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar constantemente la ubicación diana con luz. En algunos casos, El dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con pulsos de luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para modular la longitud de onda y/o la intensidad de la luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para modular la frecuencia y/o la duración de los pulsos de luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana en respuesta a una señal de entrada del usuario. En algunos casos, la señal de entrada del usuario comprende: la longitud de onda de la luz, la intensidad de la luz, la duración de un pulso de luz, la frecuencia de un pulso de luz y/o la ubicación diana. En algunos casos, el dispositivo está adaptado para implantarse en un sujeto. En algunos casos, la ubicación diana es: una célula, una parte de una célula, una pluralidad de células, un haz de fibras nerviosas, una unión neuromuscular, un tejido del SNC, un tejido del SNP o una región anatómica.

La presente divulgación proporciona un método para modular el potencial de membrana de una célula en respuesta a la luz, comprendiendo el método: exponer una célula a luz de una longitud de onda de activación, en donde la célula está modificada genéticamente con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 94 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 94-115. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % idéntico, o es un 100 % idéntico, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 127 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 127-148. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 149 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 149-170. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 116 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 116-126.

La presente divulgación también proporciona un método de tratamiento de una afección en un sujeto, comprendiendo el método: a) modificar genéticamente una célula diana del sujeto con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en el que el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz; y b) exponer la célula diana a luz de una longitud de onda de activación para tratar la afección en el sujeto. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 94 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 94-115. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 %

idéntica, o es un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 127 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 127-148. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 149 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 149-170. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 116 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 116-126. En algunos casos, la célula diana es una célula nerviosa.

La presente divulgación proporciona un método para inhibir la formación de un potencial de acción en una célula nerviosa o una parte de la misma, comprendiendo el método: a) modificar genéticamente la célula nerviosa con un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % idéntica a las SEC ID NO: 94, 116, 127 o 149, en el que el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz; y b) exponer al menos una parte de la célula nerviosa a luz de una longitud de onda de activación para inhibir la formación de un potencial de acción en la célula nerviosa o en una parte de la misma. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 94 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 94-115. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 127 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 127-148. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 149 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En

algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 149-170. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 116 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en cualquiera de las SEC ID NO: 116-126.

La presente descripción proporciona un kit que comprende: un ácido nucleico que codifica un polipéptido que es al menos un 60 % idéntico a las SEQ ID NO: 94, 116, 127 o 149, en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por la luz. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 94 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 94-115. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 127 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80). En algunos casos, los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 127-148. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 149 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81). En algunos casos, los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 149-170. En algunos casos, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % idéntica, o es un 100 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 116 y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79). En algunos casos, el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina. En algunos casos, el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina, un resto de asparagina o un resto de cisteína. En algunos casos, el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 116-126. En algunos casos, el kit comprende además un dispositivo configurado para iluminar una ubicación diana con una luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con una luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 350 a aproximadamente 750 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 450 hasta aproximadamente 500 nm. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar constantemente la ubicación diana con una luz. En algunos casos, El dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con pulsos de luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para modular la longitud de onda y/o la intensidad de la luz. En algunos casos, El dispositivo está configurado para modular la frecuencia y/o la duración de los pulsos de

luz. En algunos casos, el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana en respuesta a una señal de entrada del usuario. En algunos casos, la señal de entrada del usuario comprende: la longitud de onda de la luz, la intensidad de la luz, la duración de un pulso de luz, la frecuencia de un pulso de luz, y/o la ubicación diana a iluminar por la luz. En algunos casos, el dispositivo está adaptado para implantarse en un sujeto. En algunos casos, la ubicación diana es: una célula, una parte de una célula, una pluralidad de células, un haz de fibras nerviosas, una unión neuromuscular, un tejido del SNC, un tejido del SNP o una región anatómica.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1, Paneles AE muestra detalles del diseño racional y exploración: ChR con desplazamiento de V_{rev}. (Panel A) Estructura cristalina de C1C2 con restos utilizados para la exploración. (Panel B) Mutaciones de C1C2 exploradas en neuronas para el tamaño de fotocorriente a -80 mV (n = 6-8). Flechas: nueve mutaciones seleccionadas para las construcciones C1C2_5x (T98S/E129S/E140S/E162S/T285N) y C1C2_4x (V156K/H173R/V281K/N297Q). (Panel C) V_{rev} de construcciones C1C2 de una sola mutación (n = 6-8). (Panel D) Comparación de tamaños de fotocorriente para C1C2, C1C2_4x y C1C2_5x. (Panel E) Comparación de V_{rev} para C1C2, C1C2_4x y C1C2_5x (n = 8-10). Barras de error: sem.

FIG. 2, Paneles AJ muestra propiedades biofísicas de iC1C2. (Panel A) Estructura de C1C2 con los nueve restos mutados en C1C2_4x y C1C2_5x. (Panel B) Fotocorrientes representativas y (Panel C) relaciones de corriente-voltaje correspondientes registradas a potenciales de membrana de -75 mV a +55 mV tras la activación con luz de 475 nm (densidad de potencia: 5 mW/mm^2). (Panel D) V_{rev} de C1C2, iC1C2, C1C2_4x y C1C2_5x (soluciones de registro neuronal en Métodos). (Panel E) Espectros de activación de NpHR, C1C2 e iC1C2 medidos a una densidad de potencia de 0,65 mW/mm^2 para cada longitud de onda y normalizados para la amplitud máxima (n = 6). (Panel F) V_{rev} de C1C2, 1C1C2, C1C2_4x y C1C2_5x con KCl 120 mM interno (int) y NaCl, CsCl o Na-Gluconato, 120 mM externo (ext), pH 7,3, caracterizado en células HEK. (Panel G) Como en (Panel A), con NaCl 120 mM ext y KCl, CsCl o K-Gluconato 120 mM int, pH 7,3 (*n* = 6-17). (Panel H) V_{rev} de iC1C2 en condiciones de pH externo e interno iguales (eq), generando un potencial de Nernst para protones de 0 mV (línea de puntos superior) a pH 6 y 7,3. La concentración de $[Cl^-]_i$ fue 8 mM y la de $[Cl^-]_o$ fue 128 mM, generando un potencial de Nernst para Cl^- de -71 mV (línea de puntos inferior) (n = 6-9). (Panel I) Relación de corriente-voltaje registrada con valores de pH externo e interno iguales a pH 6 y 7,3; $[Cl^-]$ interna y externa de 8 mM y 128 mM, respectivamente*n* = 3-8). (Panel J) Fotocorriente de iC1C2 a 0 mV de la relación de corriente-voltaje en (Panel I). Barras de error: sem.

FIG. 3, Paneles de AF muestra datos relacionados con la caracterización de iC1C2 en neuronas de mamíferos. (Panel A) Se aplicaron fotocorrientes representativas de C1C2 (izquierda) e iC1C2 (derecha) registradas a potenciales de membrana que variaban de -80 a 0 mV. Se aplicó luz de 475 nm (barra de "475 nm") a 5 mW/mm^2. (Panel B) Relación de corriente-voltaje correspondiente para fotocorrientes. (Panel C) V_{rev} de C1C2 y iC1C2 en relación con el umbral para la generación de espigas (V_{AP}) y el potencial de reposo neuronal (V_{rest}) (*n* = 8-22). (Panel D) Amplitudes de fotocorriente (izquierda) y polarización de membrana a V_{AP} (derecha) (*n* = 9-14). (Panel E) Los cambios medios en las resistencias de entrada se normalizaron con respecto al valor antes de la luz (n = 9-20). (Panel F) Gráficos de voltaje de muestra de neurona que expresa iC1C2 estimulada con inyecciones de corriente variable para pulsos de 1,5 s y 0,5 s adicionales, 475 nm, 5 mW/mm^2 que muestran una fijación eficaz hacia V_{rev}: obsérvense las respuestas hiperpolarizantes por debajo de V_{AP}. Barras de error: sem.

FIG. 4, Paneles AH muestre datos relacionados con la inhibición rápida y biestable del disparo neuronal con iC1C2 y SwiChR. Gráficos de voltaje representativos de neuronas que expresan iC1C2 estimuladas con (Panel A) un pulso eléctrico continuo (3s) o (Panel B) inyecciones de corriente pulsátil (10Hz/3s). Las espigas evocadas eléctricamente se inhibieron por luz de 475 nm (barra "475 nm") a 5 mW/mm^2. (Panel C) Distribución de la probabilidad de inhibición de espigas para células que expresan iC1C2 (*n* = 18 neuronas; fracción de espigas bloqueadas mostradas). (Panel D) Fotocorrientes hacia el interior y hacia el exterior de $SwiChR_{CT}$ en células HEK tras luz de 475 nm (barra "475 nm"). (Panel E) Cinética de desbloqueo de canal (τ) para iC1C2, $SwiChR_{CT}$ y $SwiChR_{CT}$ Expuesto a luz roja durante el cierre del canal. (Panel F) Sensibilidad a la luz de $SwiChR_{CT}$ en comparación con iC1C2 y NpHR. iC1C2 y $SwiChR_{CT}$ se activaron con 470 nm y NpHR con 560 nm. Las fotocorrientes se midieron a intensidades de luz entre 0,0036 y 5 mW/mm^2, el potencial de mantenimiento fue de -80 mV. Las amplitudes se normalizaron al valor máximo para cada construcción (*n* = 6-8). (Panel G) Potencial de inversión de iC1C2 y iC1C2-C167T con respecto a VAP y V_{rest} (n = 10-22) (izquierda). Las amplitudes de fotocorriente a VAP se muestran a la derecha (*n* = 9-15). (Panel H) Modulación de disparo biestable por $SwiChR_{CT}$. Se indujo el disparo mediante un pulso eléctrico continuo (3 s) y se inhibió de forma estable por luz de 475 nm (barra de "475 nm"). El disparo se reanudó después de la aplicación de luz de 632 nm (barra "632 nm"). La densidad de potencia luminosa fue de 5 mW/mm^2. Barras de error: sem.

La **FIG. 5** muestra una alineación de secuencias de proteína de las proteínas C1C2 (SEC ID NO: 78) e iC1C2 (SEC ID NO: 1) a ChR2 (SEC ID NO: 79). Los restos mutados se muestran en recuadros y las hélices transmembrana se indican con las barras etiquetadas TM 1-7. El posicionamiento de las mutaciones de SwiChR se indica mediante una elipse de trazos.

La **FIG. 6** muestra imágenes de microscopía confocal de neuronas cultivadas que expresan C1C2-eYFP (panel izquierdo) e iC1C2-eYFP (panel derecho). Barra de escala: 20 µm.

FIG. 7, los **Paneles AD** muestran inhibición biestable con SwiChR. (Panel A) Modulación de disparo biestable con $SwiChR_{CT}$. Se indujo el disparo mediante un pulso eléctrico continuo (3 s), se inhibió de manera estable por luz de 475 nm (barra "475 nm") administrada a 5 mW/mm^2 y se reanudó después de la aplicación de luz de 632 nm (barra "632 nm") (izquierda). Modulación de disparo prolongada en la misma célula después de la administración de luz

de solo 475 nm (barra "475 nm") a 5 mW/mm^2 (derecha) con la misma inyección de corriente que en el panel izquierdo. (Panel B) Relación corriente-voltaje de SwiChR$_{CA}$ registrada a potenciales de membrana de -80 mV a -30 mV tras pulsos de activación de 470 nm (barra "475 nm") seguidos de pulsos de luz de 632 nm (barra "632 nm"). (Panel C) Fotocorriente representativa de SwiChR$_{CA}$ tras la activación con 470 nm (barra "475 nm") seguido de un segundo pulso de luz a 632 nm (barra "632 nm"). La densidad de potencia luminosa fue de 5 mW/mm^2. (Panel D) (izquierda) Modulación de disparo biestable por SwiChR$_{CA}$. Se indujo el disparo mediante un pulso eléctrico continuo (3 s) y se inhibió de forma estable mediante luz de 475 nm (barra "475 nm") administrada a 5 mW/mm^2. El disparo se reanudó después de la aplicación de luz de 632 nm (barra "632 nm"). (Panel E) Modulación de disparo prolongada de SwiChR$_{CA}$ de la misma célula que en el (Panel D) solo con luz de 475 nm (barra "475 nm"), administrada a 5 mW/mm^2; se usó la misma inyección de corriente para inducir el disparo que en el (Panel D).

La **FIG. 8** muestra un primer ejemplo de un sistema de estimulación óptica de acuerdo con realizaciones de la divulgación.

La **FIG. 9** muestra un segundo ejemplo de un sistema de estimulación óptica de acuerdo con realizaciones de la divulgación.

La **FIG. 10** muestra un tercer ejemplo de un sistema de estimulación óptica de acuerdo con realizaciones de la divulgación.

FIG. 11 muestra un diagrama de flujo que ilustra las etapas de un método de ejemplo de acuerdo con realizaciones de la divulgación.

Las **FIG. 12-16** proporcionan secuencias de aminoácidos de ejemplos de polipéptidos que están relacionados con las composiciones de la divulgación.

FIG. 17, Los **Paneles AB** muestran cuatro gráficos que demuestran el potencial de inversión y la actividad de canalrodopsinas inhibidoras mejoradas medidas en neuronas cultivadas. Panel A, izquierda: El potencial de inversión de ibC1C2_3.0 (SEQ ID NO: 96) es de -79 mV a una concentración interna de cloruro de 4 mM, que es inferior al umbral para los potenciales de acción (VAP) y el potencial de reposo de las neuronas (VRest). Panel A, Derecha: Corrientes hacia el exterior a VAP en comparación con ibC1C2 regular (SEC ID NO: 3). Panel B, Izquierda: A una concentración 12 mM de cloruro interno, los potenciales de inversión de ibC1C2_3.0 (SEQ ID NO: 96) y SwiChR_3.0 (SEQ ID NO: 108) se superponen con el potencial de equilibrio de cloruro (VEq). Panel B, Derecha: Las corrientes fotoeléctricas de ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96) son 7 veces más grandes en comparación con ibC1C2 (SEC ID NO: 3). (Barras de error = error típico de la media, número de registros ≥ 6).

FIG. 18, los **Paneles AC** muestran tres gráficos que demuestran la inhibición de neuronas cultivadas. Panel A: Un pulso de luz de 4 s (475 nm, 5 mW/mm)^2) inhibe los potenciales de acción en una neurona que expresa ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96) durante un período de 6 segundos de estimulaciones eléctricas a 10 Hz. Panel B: Probabilidad de inhibición de espigas a concentraciones 4 mM y (Panel C) 12 mM de cloruro interno. (Barras de error = error típico de la media, número de registros ≥ 6).

FIG. 19, Los **Paneles AC** muestran gráficos que demuestran la inhibición de fuertes estimulaciones prolongadas en neuronas cultivadas a una concentración 12 mM de cloruro interno. Panel A: Inhibición de una neurona que expresa ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96) con un pulso de luz azul de 10 s (475 nm, 5 mW/mm)^2) durante un período de 12 segundos de estimulación eléctrica a 20 Hz. Panel B: Inhibición bimodal de una neurona que expresa SwiChR_3.0 (SEQ ID NO: 108): Se aplicaron estimulaciones eléctricas durante 16 segundos a 20 Hz. Después de 1 s, un breve pulso de luz azul (1 s, 475 nm, 5 mW/mm^2) inhibe los potenciales de acción durante 13 segundos. Posteriormente, un pulso de luz roja (2 s, 632 nm, 10 mW/mm^2) Recupera la generación del potencial de acción. Panel C: Probabilidad de inhibición de espigas para ambas construcciones en estas condiciones. (Barras de error = error típico de la media, número de registros para ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96): n = 15, SwiChR_3.0 (SEQ ID NO: 108): n = 5).

La **FIG. 20** muestra una colección de gráficos que demuestran la inhibición de una neurona que expresa SwiChR_3.0 (SEQ ID NO: 108) durante 1 minuto a una concentración de cloruro interno de 12 mM.

Las **FIG. 21-24** proporcionan secuencias de aminoácidos de ejemplos de polipéptidos que están relacionados con las composiciones de la divulgación.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, un "individuo", "sujeto", o "paciente" puede ser un mamífero, incluyendo un ser humano. Los mamíferos incluyen, pero sin limitación, ungulados, caninos, felinos, bovinos, ovinos, primates no humanos, lagomorfos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En un aspecto, un individuo es un ser humano. En otro aspecto, un individuo es un mamífero no humano.

Los términos "polipéptido", "péptido", y "proteína", que se usan de manera indistinta en el presente documento, se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos codificados y no codificados, aminoácidos modificados o derivados química o bioquímicamente y polipéptidos que tienen esqueletos peptídicos modificados. El término incluye proteínas de fusión, incluyendo, pero sin limitación, proteínas de fusión con una secuencia de aminoácidos heteróloga, fusiones con secuencias líder heterólogas y homólogas, con o sin restos de metionina en el extremo N; proteínas marcadas inmunológicamente; y similares. NH_2 se refiere al grupo amino libre presente en el extremo amino de un polipéptido. COOH se refiere al grupo carboxilo libre presente en el término carboxilo de un polipéptido. De acuerdo con la nomenclatura convencional de polipéptidos, se usa J. Biol. Chem., 243 (1969), 3552-59.

Los términos "polinucleótido" y "ácido nucleico", que se usan de manera indistinta en el presente documento, se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea ribonucleótidos o desoxinucleótidos. De este modo, este término incluye, pero sin limitación, ADN o ARN mono-, bi- o multicatenario, ADN genómico, ADNc, híbridos de ADN-ARN, o un polímero que comprende bases de purina y pirimidina u otras bases de nucleótidos naturales, modificadas química o bioquímicamente, no naturales o modificadas.

El ácido nucleico puede ser de bicatenario, monocatenario o contener partes de secuencia tanto bicatenaria como monocatenaria. Como apreciarán los expertos en la materia, la representación de una sola cadena ("Watson") también define la secuencia de la otra cadena ("Crick"). Por la expresión "ácido nucleico recombinante" en el presente documento se entiende un ácido nucleico, originalmente formado *in vitro*, en general, mediante la manipulación del ácido nucleico por endonucleasas, en una forma que no se encuentra normalmente en la naturaleza. Por lo tanto, para los fines de esta invención, se consideran recombinantes tanto un ácido nucleico aislado, en una forma lineal, como un vector de expresión formado *in vitro* ligando moléculas de ADN que normalmente no están unidas. Se entiende que una vez que se ha fabricado un ácido nucleico recombinante y se ha reintroducido en una célula u organismo hospedador, se replicará de forma no recombinante, es decir, utilizando la maquinaria celular de la célula hospedadora *in vivo* en lugar de manipulaciones *in vitro*; sin embargo, estos ácidos nucleicos, una vez producidos de manera recombinante, aunque posteriormente se repliquen de forma no recombinante, se siguen considerando recombinantes para los fines de la invención.

La identidad de la secuencia de ácido nucleico (así como la identidad de la secuencia de aminoácidos) se calcula basándose en una secuencia de referencia, que puede ser un subconjunto de una secuencia más grande, tal como un motivo conservado, región codificante, región flanqueante, etc. Una secuencia de referencia normalmente tendrá una longitud de al menos aproximadamente 18 restos, más habitualmente de al menos aproximadamente 30 restos de longitud y puede extenderse a la secuencia completa que se está comparando. En la técnica se conocen algoritmos para el análisis de secuencias, tales como BLAST, descrito en Altschul et al. (1990), J. Mol. Biol. 215: 403-10 (usando la configuración predeterminada, es decir, parámetros $w = 4$ y $T = 17$). Como se usa en el presente documento, una secuencia de aminoácidos que es "al menos un x % idéntica" comparte al menos un x % de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de referencia. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, una secuencia de aminoácidos que es "al menos un 99 % idéntica" comparte al menos un 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de referencia.

La expresión "modificación genética" se refiere a un cambio genético permanente o transitorio inducido en una célula después de la introducción en la célula de nuevo ácido nucleico (es decir, ácido nucleico exógeno a la célula). El cambio genético ("modificación") se puede lograr mediante la incorporación del nuevo ácido nucleico en el genoma de la célula hospedadora, o mediante el mantenimiento transitorio o estable del nuevo ácido nucleico como un elemento extracromosómico. Cuando la célula es una célula eucariota, se puede lograr un cambio genético permanente mediante la introducción del ácido nucleico en el genoma de la célula. Los métodos adecuados de modificación genética incluyen infección vírica, transfección, conjugación, fusión de protoplastos, electroporación, tecnología de pistola de partículas, precipitación con fosfato de calcio, microinyección directa y similares.

Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "aislado" describe un polinucleótido, un polipéptido o una célula que está en un entorno diferente de aquel en el que el polinucleótido, el polipéptido o la célula existen de forma natural. Una célula hospedadora modificada genéticamente aislada puede estar presente en una población mixta de células hospedadoras modificadas genéticamente. En algunas realizaciones, un polipéptido aislado será sintético. Los "polipéptidos sintéticos" se ensamblan a partir de aminoácidos y se sintetizan químicamente *in vitro*, por ejemplo, por síntesis química sin células, utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Las sustituciones de aminoácidos en una secuencia de proteína nativa pueden ser "conservativas" o "no conservativas" y dichos restos de aminoácidos sustituidos pueden o no estar codificados por el código genético. Una "sustitución conservativa de aminoácidos" es aquella en la que el resto de aminoácido se reemplaza por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral químicamente similar (es decir, el reemplazo de un aminoácido que posee una cadena lateral básica por otro aminoácido con una cadena lateral básica). Una "sustitución de aminoácido no conservativa" es aquella en la que el resto de aminoácido se reemplaza por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral químicamente diferente (es decir, el reemplazo de un aminoácido que tiene una cadena lateral básica por un aminoácido que tiene una cadena lateral aromática). El "alfabeto" de veinte aminoácidos convencional se divide en familias químicas basadas en las propiedades químicas de sus cadenas laterales. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas *(por ejemplo,* ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales que tienen grupos aromáticos (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Como se usa en el presente documento, la expresión "proteína activada por luz" significa una proteína que experimenta un cambio conformacional cuando se expone a luz de una longitud de onda de activación.

Como se usa en el presente documento, la expresión "proteína de canal aniónico" significa una proteína que incluye un poro aniónico que puede abrirse para permitir el paso de una corriente de aniones de un lado de la membrana celular al otro.

Como se usa en el presente documento, una "dosificación eficaz" o "cantidad eficaz" de fármaco, compuesto, o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados. Para uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados tales como la eliminación o la reducción del riesgo, la disminución de la gravedad o el retraso del inicio de la enfermedad, incluyendo los síntomas bioquímicos, histológicos y/o de conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados clínicos tales como la disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, el aumento de la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad, la reducción de la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad, la potenciación del efecto de otra medicación tal como a través de un direccionamiento, o el retraso de la progresión de la enfermedad y/o la prolongación de la supervivencia. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones. Para los fines de esta divulgación, una dosificación eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento profiláctico o terapéutico tanto directa como indirectamente. Como se entiende en el contexto clínico, una dosificación eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede conseguirse o no junto con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica. De este modo, se puede considerar una "dosificación eficaz" en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un único agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más de otros agentes, puede darse o se consigue un resultado deseable.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo resultados clínicos. Para los fines de esta divulgación, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: la disminución de los síntomas resultantes de la enfermedad, el aumento de la calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad, la reducción de la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la enfermedad, el retraso de la progresión de la enfermedad y/o la prolongación de la supervivencia de los individuos.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que dentro de la invención se incluye cada valor intermedio hasta el décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado. Pueden incluirse independientemente los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños y también se encuentran incluidos en la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, también se incluyen en la invención los intervalos que excluyan uno cualquiera o ambos de los límites incluidos.

En el presente documento se presentan determinados valores con valores numéricos que están antecedidos por el término "aproximadamente". En el presente documento, el término "aproximadamente" se usa para proporcionar soporte literal al número exacto al que antecede, así como un número que está próximo a o es aproximadamente el número al que precede el término. En la determinación de si un número está próximo a o es aproximadamente un número citado específicamente, el número no citado próximo o aproximado puede ser un número que, en el contexto en el que se presenta, proporciona el equivalente sustancial del número citado específicamente.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la materia a la cual pertenece la presente invención. Aunque también pueden usarse en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y materiales ilustrativos representativos.

Debe tenerse en cuenta que, tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Debe tenerse en cuenta además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Por tanto, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de dicha terminología excluyente como "solamente", "solo" y similares en relación con la mención de los elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

Descripción detallada

La divulgación incluye composiciones, dispositivos, sistemas y métodos para la modulación optogenética de potenciales de acción en células diana. Los dispositivos de la presente invención incluyen dispositivos generadores de luz, dispositivos de control y dispositivos de liberación para liberar polipéptidos que responden a la luz, o ácidos nucleicos que los codifican, en células diana. Las composiciones y sistemas de la presente invención incluyen polipéptidos activados por la luz, ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican estos polipéptidos, así como sistemas de expresión que facilitan la expresión de estos polipéptidos en células diana. También

se describen métodos de uso de los dispositivos y sistemas de la presente invención para manipular de manera optogenética los potenciales de acción en las células diana, por ejemplo, para tratar una afección neurológica o psiquiátrica en un sujeto humano o animal.

COMPOSICIONES

La descripción incluye composiciones para modular de manera optogenética potenciales de acción en células diana. Las composiciones de la presente invención generalmente incluyen una proteína de canal aniónico activada por luz modificada por ingeniería genética que está adaptada para permitir el paso de una pluralidad de aniones a través de una membrana celular en respuesta a la luz. En algunos casos, Las composiciones de la presente invención incluyen ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas de la presente invención, así como componentes adicionales, tales como elementos de control de la transcripción (por ejemplo, secuencias promotoras, tales como secuencias promotoras específicas de tejido o específicas de tipo celular, secuencias promotoras inducibles y similares), secuencias de tráfico, secuencias señal, secuencias de exportación del retículo endoplásmico y similares. Cada uno de estos componentes se describe ahora con mayor detalle.

Proteínas de canal aniónico modificadas por ingeniería genética

Como se ha resumido anteriormente, la presente divulgación incluye polipéptidos de canal iónico activados por luz modificados por ingeniería genética que están adaptados para permitir que uno o más aniones pasen a través de la membrana plasmática de una célula diana cuando el polipéptido se ilumina con luz de una longitud de onda de activación. Los polipéptidos de la presente invención son, en algunos casos, específicos para una especie particular de ion, lo que significa que los polipéptidos activados por la luz de la presente invención solo permiten que pasen a través de la membrana de una célula iones de una especie particular. En algunos casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención son específicos para los iones cloruro (Cl^-). En algunos casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención proporcionan una mayor conductividad de cloruro y/o una mayor selectividad de cloruro. En determinados casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención proporcionan una inhibición más fuerte inducida por la luz de la actividad neuronal en una serie más amplia de condiciones, tales como altas concentraciones internas de cloruro.

En algunos casos, un polipéptido activado por luz de la presente invención, cuando se expresa en la membrana de una célula (por ejemplo, una célula de mamífero) y cuando se expone a luz de una longitud de onda de activación, hiperpolariza la membrana. En algunos casos, un polipéptido activado por luz de la presente invención presenta estabilidad prolongada de fotocorrientes. En algunos casos, un polipéptido activado por luz de la presente invención presenta una expresión mejorada en membranas celulares y fotocorrientes más grandes en neuronas cultivadas. En algunos casos, un polipéptido activado por luz de la presente invención presenta una cinética de canal desacelerada/cierre de canal desacelerado. En algunos casos, un polipéptido activado por luz de la presente invención conduce aniones e inhibe la formación de potenciales de acción en las neuronas durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 horas, hasta aproximadamente 0,75 horas, hasta aproximadamente 1 hora, hasta aproximadamente 1,25 horas, hasta aproximadamente 1,5 horas, hasta aproximadamente 1,75 horas, hasta aproximadamente 2 horas, hasta aproximadamente 2,25 horas, hasta aproximadamente 2,5 horas, hasta aproximadamente 2,75 horas, hasta aproximadamente 3 horas o más) después de breves estimulaciones con luz a intensidades de luz más bajas.

En algunos casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención se activan mediante luz azul. En algunos casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención se activan mediante luz verde. En algunas realizaciones, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención se activan mediante luz amarilla. En algunos casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención se activan mediante luz naranja. En algunos casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención se activan mediante luz roja.

En algunos casos, los polipéptidos de canal aniónico activados por luz de la presente invención derivan de un polipéptido de canal catiónico que comprende un poro de iones y un vestíbulo. En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de canal catiónico se ha modificado por ingeniería genética para introducir sustituciones de aminoácidos y/o modificaciones de secuencia que cambian el potencial electrostático del polipéptido en la región que rodea al poro de iones y al vestíbulo. En determinados casos, las sustituciones de aminoácidos y/o las modificaciones de secuencia se seleccionan de modo que se invierta la polaridad del polipéptido de canal catiónico, permitiendo así el paso de aniones a través del poro en lugar de permitir cationes a través del poro. En algunos casos, las sustituciones de aminoácidos y/o las modificaciones de secuencia se seleccionan de modo que los polipéptidos de canal aniónico modificados por ingeniería genética de la presente invención permitan que pasen aniones a través del poro de iones, conservando al mismo tiempo el plegamiento de proteínas apropiado, la expresión de membrana, la activación óptica y la apertura de poros. En determinados casos, un polipéptido de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % (por ejemplo, al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a las SEQ ID NO: 1, 23, 34 o 56 y funciona como una proteína de canal aniónico. En determinados casos, un polipéptido de la presente invención comprende una

secuencia de aminoácidos que es al menos un 60 % (por ejemplo, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a las SEQ ID NO: 94, 116, 127 o 149, y funciona como una proteína de canal aniónico.

A continuación se describen casos representativos de las proteínas de canal aniónico activadas por luz de la presente invención.

Polipéptidos de canal aniónico basados en C1C2

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2. La secuencia de aminoácidos de C1C2 se expone en la SEQ ID NO: 78. En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 con las 9 sustituciones de aminoácidos enumeradas anteriormente, de tal manera que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 1.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 1; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 1; y comprende sustituciones T98S, E129S, E140, E162S y T285N con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). Este polipéptido se denomina en el presente documento C1C2_5x. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 1; y comprende sustituciones V156K, H173R, V281K y N297Q con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78). Este polipéptido se denomina en el presente documento C1C2_4x.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 1; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 1. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 1; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 1. En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 2; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 2. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %,

de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 2; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 2. En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 (SEQ ID NO: 78), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1C2 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 3; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 3. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 3; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 3. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 3. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 (SEQ ID NO: 78), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1C2 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 4; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 4. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 4; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 4. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 4. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 (SEC ID NO: 78), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 5; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y

Q297; y comprende T167. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 5; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende T167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 5. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 5. En algunos de estos casos, el polipéptido activado por luz presenta una estabilidad prolongada de las fotocorrientes. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 6; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 6. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 6; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 6. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por la luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia amino proporcionada en la SEC ID NO: 6. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 7; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 7. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 7; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 7. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 7. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 8; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A195; y comprende T167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 8. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 8; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende T167; y comprende A195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 8. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 8. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 9; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende N195; y comprende T167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 9. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 9; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende T167; y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 9. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 9. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 10; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A195; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 10. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 10; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A167; y comprende A195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 10. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 10. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 11; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende N195; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 11. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 11; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A167; y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 11. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 11. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 12; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A195; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 12. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 12; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende S167; y comprende A195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 12. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 12. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 13; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende N195; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 13. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 13; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende S167; y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 13. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 13. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de alanina. En ciertos casos en los que los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1C2 expuesta en la SEC ID NO: 78) se reemplaza por un resto de alanina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido de aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de asparagina. En ciertos casos en los que los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1C2 expuesta en la SEC ID NO: 78) se reemplaza por un resto de asparagina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 14; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 14. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 14; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 14. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 15; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 15. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 15; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 15. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 16; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 16. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 16; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 16.

En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 17; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 17. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 17; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 17. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 18; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 18. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 18; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 18. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 19; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 19. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 19; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 19. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 20; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 20. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 20; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 20. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 21; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 21. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 21; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 21. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 22; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 22. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 22; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 22. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2, en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 1-22.

En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y E312S. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 con las 10 sustituciones de aminoácidos enumeradas anteriormente, de modo que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 94.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 94; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, V281R, T285N, N297Q y E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 94; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 94. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 94; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 94. En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 95; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 95. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 95; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 95. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 (SEQ ID NO: 78), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1C2 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 96; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: S59, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 96. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 96; y comprende S59, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO:

96. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 96. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 (SEQ ID NO: 78), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1C2 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 97; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 97. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 97; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 97. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 97. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 (SEC ID NO: 78), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 98; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167T. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 98; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 98. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 98. En algunos de estos casos, el polipéptido activado por luz presenta una estabilidad prolongada de las fotocorrientes. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 99; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167A, donde la

numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 99. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 99; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 99. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por la luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia amino proporcionada en la SEC ID NO: 99. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 100; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 100. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 100; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 100. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 100. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 101; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195C; y comprende 167T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 101. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 101; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167T; y comprende 195C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 101. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 101. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98

%, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 102; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195N; y comprende 167T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 102. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 102; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167T; y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 102. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 102. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 103; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195C; y comprende 167A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 103. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 103; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167A; y comprende 195C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 103. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 103. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 104; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195N; y comprende 167A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 104. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 104; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167A; y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 104. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 104. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98

%, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 105; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195C; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 105. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 105; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167S; y comprende 195C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 105. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 105. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRIT-SEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 106; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195N; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 106. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 106; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167S; y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 106. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 106. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de alanina. En ciertas realizaciones en donde los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1C2 expuesta en la SEC ID NO: 78) se reemplaza por un resto de alanina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2 con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido de aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de asparagina. En ciertos casos en los que los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1C2 expuesta en la SEC ID NO: 78) se reemplaza por un resto de asparagina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 107; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 107. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al

menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 107; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 107. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 108; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 108. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 108; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 108. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 109; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 109. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 109; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 109. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 110; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156C donde la numeración de aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 110. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 110; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 110. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 111; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 111. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 111; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 111. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 112; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 112. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 112; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 112. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 113; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 113. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 113; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 113. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 114; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 114. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %,

al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 114; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 114. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 115; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 115. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 115; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 115. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1C2, en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 94-115.

Polipéptidos de canal aniónico basados en C1V1

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1. La secuencia de aminoácidos de C1V1 se expone en la SEQ ID NO: 80. En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 con las 9 sustituciones de aminoácidos enumeradas anteriormente, de tal manera que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 34.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 34; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, A285N, P281K y/o N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 34; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 34. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 34; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 34. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende

una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 35; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 35. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 35; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297, y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 35. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 (SEQ ID NO: 80), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1V1 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 36; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 36. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 36; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 36. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 36. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 (SEQ ID NO: 80), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1V1 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 37; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 37. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 37; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 37. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID

NO: 37. En una cualquiera de estas realizaciones, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 (SEC ID NO: 80), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 38; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende T167. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 38; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende T167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 38. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 38. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 39; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 39. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 39; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 39. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por la luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia amino proporcionada en la SEC ID NO: 39. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 40; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 40. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia

de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 40; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 40. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 40. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 41; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A195; y comprende T167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 41. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 41; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende T167; y comprende A195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 41. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 41. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 42; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende N195; y comprende T167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 42. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 42; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende T167; y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 42. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 42. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 43; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A195; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 43. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por

ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 43; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A167; y comprende A195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 43. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 43. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 44; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende N195; y comprende A167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 44. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 44; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A167; y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 44. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 44. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 45; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende A195; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 45. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 45; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende S167; y comprende A195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 45. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 45. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 46; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende N195; y comprende S167, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 46. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por

ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 46; y comprende S98, S129, S140, S162, K156, R173, N285, K281 y Q297; comprende S167; y comprende N195, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 46. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 46. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de alanina. En ciertos casos en los que los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1V1 expuesta en la SEC ID NO: 80) se reemplaza por un resto de alanina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido de aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de asparagina. En ciertos casos en los que los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1V1 expuesta en la SEC ID NO: 80) se reemplaza por un resto de asparagina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 47; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 47. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 47; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 47. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 48; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 48. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 48; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 48. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente

invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 49; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 49. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 49; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 49. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 50; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 50. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 50; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 50. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 51; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 51. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 51; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 51. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de

aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 52; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 52. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 52; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 52. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 53; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 53. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 53; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 53. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 54; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 54. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 54; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 54. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 55; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 55. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de

aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 55; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 55. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1, en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 34-55.

En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 con las 10 sustituciones de aminoácidos enumeradas anteriormente, de tal manera que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 127.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 127; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E122N, E129Q, E140S, V156R, E162S, P281R, A285N, N297Q y/o E312S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1V1 (SEC ID NO: 80).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 127; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 127. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 127; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 127. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 128; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 128. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 128; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S, y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 128. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 (SEQ ID NO: 80), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1V1 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 129; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 129. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 129; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 129. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 129. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 (SEQ ID NO: 80), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 50 aminoácidos N-terminales de C1V1 por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 130; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 130. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 130; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 130. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 130. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 (SEC ID NO: 80), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 131; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167T. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 131; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 131. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 131. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal

aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 132; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 132. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 132; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 132. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por la luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia amino proporcionada en la SEC ID NO: 132. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1, en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 167 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 133; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 133. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 133; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 133. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 133. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 134; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195C y comprende 167T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 134. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la

secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 134; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167T; y comprende 195C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 134. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 134. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 135; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195N; y comprende 167T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 135. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 135; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167T; y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 135. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 135. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 136; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195C y comprende 167A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 136. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 136; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167A; y comprende 195C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 136. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 136. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 137; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195N; y comprende 167A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 137. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la

secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 137; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167A; y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 137. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 137. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 138; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195C; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 138. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 138; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167S; y comprende 195C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 138. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 138. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 139; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 195N; y comprende 167S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 139. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 139; y comprende 98S, 122N, 129Q, 140S, 156R, 162S, 281R, 285N, 297Q y 312S; comprende 167S; y comprende 195N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 139. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 139. En algunos casos, los primeros 50 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de alanina. En ciertos casos en los que los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1V1 expuesta en la SEC ID NO: 80) se reemplaza por un resto de alanina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1 con una o más de las modificaciones descritas

anteriormente, en donde el resto de aminoácido de aspartato en la posición original 195 se ha reemplazado por un resto de asparagina. En ciertos casos en los que los primeros 50 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 195 de la secuencia de aminoácidos de C1V1 expuesta en la SEC ID NO: 80) se reemplaza por un resto de asparagina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 140; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 140. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 140; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 140. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 141; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 141. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 141; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 141. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 142; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 142. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 142; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 142. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98

%, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 143; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 143. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 143; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 143. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 144; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 144. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 144; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 144. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 145; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 145. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 145; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 145. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 146; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 146. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 146; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 146.

En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 147; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 147. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 147; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 147. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 148; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 148. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 148; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la establecida en la SEC ID NO: 148. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico de membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención se basa en la secuencia de aminoácidos de la proteína C1V1, en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, un 91 %, un 92 %, un 93 %, un 94 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 127-148.

Polipéptidos de canal aniónico basados en ReaChR

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR. La secuencia de aminoácidos de ReaChR se expone en la SEQ ID NO: 81. En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: T99S, E130S, E141S, E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR con las 9 sustituciones de aminoácidos indicadas anteriormente, de tal manera que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 56.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 56; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E130S, E141S,

E163S, V157K, H174R, A286N, P282K y/o N298Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 56; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 56. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 56; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 56. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 57; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298, y comprende N196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 57. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 57; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298, y comprende N196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 57. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR (SEC ID NO: 81), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 51 aminoácidos N-terminales de ReaChR por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 58; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 58. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 58; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 58. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 58. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente

invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR (SEC ID NO: 81), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 51 aminoácidos N-terminales de ReaChR por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 59; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 59. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 59; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 59. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 59. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR (SEC ID NO: 81), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 168 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 60; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; y comprende T168. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 60; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; y comprende T168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 60. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 60. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR, en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 168 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 61; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; y comprende A168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 61. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 61; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; y comprende A168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 61. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 61. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente

invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR, en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 168 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 62; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; y comprende S168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 62. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 62; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; y comprende S168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 62. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 62. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 63; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende A196; y comprende T168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 63. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 63; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende T168; y comprende A196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 63. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 63. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 64; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende N196; y comprende T168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 64. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 64; y comprende S99, S130, S141, S163,

K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende T168; y comprende N196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 64. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 64. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 65; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende A196; y comprende A168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 65. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 65; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende A168; y comprende A196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 65. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 65. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 66; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende N196; y comprende A168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 66. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 66; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende A168; y comprende N196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 66. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 66. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 67; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende A196; y comprende S168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 67. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %,

al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 67; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende S168; y comprende A196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 67. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 67. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 68; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8 o 9 de: S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende N196; y comprende S168, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 68. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 68; y comprende S99, S130, S141, S163, K157, R174, N286, K281 y Q298; comprende S168; y comprende N196, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 68. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 68. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 196 se ha reemplazado por un resto de alanina. En ciertos casos en los que los primeros 51 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 196 de la secuencia de aminoácidos de ReaChR expuesta en la SEC ID NO: 81) está reemplazado por un resto de alanina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 196 se ha reemplazado por un resto de asparagina. En ciertos casos en los que los primeros 51 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 196 de la secuencia de aminoácidos de ReaChR expuesta en la SEC ID NO: 81) está reemplazado por un resto de asparagina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 69; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 69. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 69; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 69. En

uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 70; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 70. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 70; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 70. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 71; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 71. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 71; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 71. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 72; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 72. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 72; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 72. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC

ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 73; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 73. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 73; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende T128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 73. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 74; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 74. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 74; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 74. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 75; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 75. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 75; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende A128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 75. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de

aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 76; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 76. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 76; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 76. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 77; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 77. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 77; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, N246, K242 y Q258; y comprende S128 y N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 77. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR, en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 56-77.

En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR con las 10 sustituciones de aminoácidos indicadas anteriormente, de tal manera que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 149.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 149; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T99S, E123N, E130Q, E141S, V157R, E163S, P282R, A286N, N298Q y/o E313S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ReaChR (SEC ID NO: 81).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 149; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, E163S, 282R, 286N, 298Q y 313S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 149. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 149; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, E163S,

282R, 286N, 298Q y 313S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 149. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 150; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, E163S, 282R, 286N, 298Q y 313S, y comprende 196N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 150. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 150; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, E163S, 282R, 286N, 298Q y 313S, y comprende 196N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 150. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR (SEC ID NO: 81), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 51 aminoácidos N-terminales de ReaChR por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 151; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 151. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 151; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 151. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 151. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR (SEC ID NO: 81), en donde la secuencia de aminoácidos se ha modificado reemplazando los primeros 51 aminoácidos N-terminales de ReaChR por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2 (MDYGGALSAVG) (SEQ ID NO: 82). En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 152; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 152. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 152;

y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 152. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 152. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR (SEC ID NO: 81), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 168 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 153; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; y comprende 168T. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 153; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; y comprende 168T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 153. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 153. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR, en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 168 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 154; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; y comprende 168A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 154. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, la identidad de la secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 154; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; y comprende 168A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 154. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 154. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR, en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 168 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 155; y

comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; y comprende 168S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 155. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 155; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; y comprende 168S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 155. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 155. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 156; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 196C; y comprende 168T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 156. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 156; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 168T; y comprende 196C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 156. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 156. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 157; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 196N; y comprende 168T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 157. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 157; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 168T; y comprende 196N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 157. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 157. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos

expuesta en la SEC ID NO: 158; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 196C; y comprende 168A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 158. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 158; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 168A; y comprende 196C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 158. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 158. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 159; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 196N; y comprende 168A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 159. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 159; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 168A; y comprende 196N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 159. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 159. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 160; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 196C; y comprende 168S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 160. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 160; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 168S; y comprende 196C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 160. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 160. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos

expuesta en la SEC ID NO: 161; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 196N; y comprende 168S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 161. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 161; y comprende 99S, 123N, 130Q, 141S, 157R, 163S, 282R, 286N, 298Q y 313S; comprende 168S; y comprende 196N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 161. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 161. En algunos casos, los primeros 51 aminoácidos se reemplazan por MDYGGALSAVG (SEQ ID NO: 82). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 196 se ha reemplazado por un resto de alanina. En ciertos casos en los que los primeros 51 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 196 de la secuencia de aminoácidos de ReaChR expuesta en la SEC ID NO: 81) está reemplazado por un resto de alanina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR con una o más de las modificaciones descritas anteriormente, en donde el resto de aminoácido aspartato en la posición original 196 se ha reemplazado por un resto de asparagina. En ciertos casos en los que los primeros 51 aminoácidos N-terminales de la proteína se han reemplazado por los aminoácidos 1-11 de la proteína ChR2, el resto de aminoácido aspartato en la posición 156 (que corresponde a la posición original 196 de la secuencia de aminoácidos de ReaChR expuesta en la SEC ID NO: 81) está reemplazado por un resto de asparagina.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 162; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 162. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 162; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 162. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 163; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 163. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 163; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 163. En uno

cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 164; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 164. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 164; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 164. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 165; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 165. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 165; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 165. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 166; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 166. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 166; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 166. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC

ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 167; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 167. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 167; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 167. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 168; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 168. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 168; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 168. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 169; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 169. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 169; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 169. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos

expuesta en la SEC ID NO: 170; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 170. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 170; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S y 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 170. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ReaChR, en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 149-170.

Proteínas de canal aniónico basadas en ChR2

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2. La secuencia de aminoácidos de ChR2 se expone en la SEQ ID NO: 79. En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2 se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2 con las 9 sustituciones de aminoácidos indicadas anteriormente, de tal manera que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 23.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 23; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E90S, E101S, E123S, Q117K, H134R, V242K, T246N y/o N258Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 23; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 23. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 23; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 23. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 24; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 24. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos

que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 24; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258, y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 24. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2 (SEC ID NO: 79), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 128 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 25; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; y comprende T128. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 25; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 25. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 25. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2. en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 128 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 26; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 26. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 26; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; y comprende A128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 26. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 26. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2. en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 128 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 27; y

comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 27. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 27; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 27. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 27. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 28; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende A156; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 28. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 28; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende T128; y comprende A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 28. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 28. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 29; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende N156; y comprende T128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 29. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 29; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende T128; y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 29. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 29. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 30; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117,

R134, K242, N246 y Q258; comprende A128; y comprende A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 30. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 30; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende A128; y comprende A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 30. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 30. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 31; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende A128; y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 31. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 31; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende A128; y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 31. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 31. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 32; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende A156; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 32. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 32; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende S128; y comprende A156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 32. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 32. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 33; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de: S59, S90, S101, S123, K117,

R134, K242, N246 y Q258; comprende N156; y comprende S128, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 33. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 58 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 33; y comprende S59, S90, S101, S123, K117, R134, K242, N246 y Q258; comprende S128; y comprende N156, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 33. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 33. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2. en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 23-33.

En algunos casos, la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2 se ha modificado introduciendo una o más de las siguientes mutaciones en la secuencia de aminoácidos: A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la invención comprende la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2 con las 10 sustituciones de aminoácidos indicadas anteriormente, de tal manera que la secuencia de aminoácidos del polipéptido se proporciona en la SEC ID NO: 116.

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 116; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de A59S, E83N, E90Q, E101S, Q117R, E123S, V242R, T246N, N258Q y/o E273S, con respecto a la secuencia de aminoácidos de ChR2 (SEC ID NO: 79).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 116; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 116. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 116; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 116. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 117; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 117. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 117; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S,

117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S, y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 117. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2 (SEC ID NO: 79), en donde el resto de aminoácido de cisteína en la posición 128 se ha reemplazado por un resto de treonina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 118; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 118; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 118. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 118. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2. en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 128 se ha reemplazado por un resto de alanina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 119; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 119. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 119; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128A, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 119. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 119. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2. en donde el resto de aminoácido cisteína en la posición 128 se ha reemplazado por un resto de serina. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 120; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 120. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de

aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 120; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 120. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 120. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 121; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 156C; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 121. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 121; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128T; y comprende 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 121. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 121. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 122; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 156N; y comprende 128T, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 122. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 122; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128T; y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 122. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 122. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 123; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128A; y comprende 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 123. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia

de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 123; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128A; y comprende 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 123. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 123. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 124; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128A; y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 124. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 124; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128A; y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 124. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 124. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 125; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 156C; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 125. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 125; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128S; y comprende 156C, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 125. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 125. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 126; y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de: 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 156N; y comprende 128S, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 126. En algunos casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 %, o un 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID NO: 126; y comprende 59S, 83N, 90Q, 101S, 117R, 123S, 242R, 246N, 258Q y 273S; comprende 128S; y comprende 156N, donde la numeración de los aminoácidos es la expuesta en la SEC ID NO: 126. En algunos casos, el polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la

presente invención comprende la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEC ID NO: 126. En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende una señal de exportación al RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)). En uno cualquiera de estos casos, un polipéptido de canal aniónico de la presente invención comprende tanto una señal de tráfico a través de la membrana (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83)) como una señal de exportación del RE (por ejemplo, FCYENEV (SEC ID NO: 84)).

En determinados casos, un polipéptido de canal aniónico activado por luz modificado por ingeniería genética de la presente invención está basado en la secuencia de aminoácidos de la proteína ChR2. en donde la secuencia de aminoácidos es al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % idéntica a la secuencia proporcionada en una de las SEC ID NO: 116-126.

Motivos de aminoácidos de transporte intracelular mejorado

La presente divulgación proporciona la modificación de proteínas expresadas en una célula mediante la adición de uno o más motivos de secuencia de aminoácidos que mejoran el transporte de las proteínas a las membranas plasmáticas de células de mamífero. Las proteínas activadas por luz que tienen componentes derivados de organismos evolutivamente más sencillos pueden no expresarse o tolerarse por las células de mamífero, o pueden presentar una localización subcelular alterada cuando se expresan a altos niveles en células de mamífero. En consecuencia, en algunos casos, las proteínas de canal aniónico activadas por luz de la presente invención que se expresan en una célula pueden fusionarse con uno o más motivos de secuencia de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en un péptido señal, una señal de exportación del retículo endoplásmico (RE), una señal de tráfico a través de la membrana y/o una señal N-terminal de exportación del aparato de Golgi. Dichos uno o más motivos de secuencia de aminoácidos que mejoran el transporte de proteínas a las membranas plasmáticas de células de mamífero pueden fusionarse al extremo N, al extremo C, o tanto al extremo N como al extremo C, de una proteína para facilitar la expresión y/o localización óptimas de la proteína en la membrana plasmática de una célula. Opcionalmente, las proteínas de canales aniónicos activadas por luz y dichos uno o más motivos de secuencia de aminoácidos pueden estar separados por un enlazador. En algunos casos, la proteína de canal aniónico activada por luz puede modificarse mediante la adición de una señal de tráfico (ts) que mejora el transporte de la proteína a la membrana plasmática celular. En algunos casos, la señal de tráfico puede proceder de la secuencia de aminoácidos del canal rectificador de potasio interno humano Kir2.1. En otros casos, la señal de tráfico puede comprender la secuencia de aminoácidos KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83).

Las secuencias de tráfico que son adecuadas para su uso pueden comprender una secuencia de aminoácidos que tiene un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos, tal como una secuencia de tráfico del canal rectificador de potasio interno humano Kir2.1 (por ejemplo, KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEQ ID NO: 83)).

Una secuencia de tráfico puede tener una longitud de aproximadamente 10 aminoácidos a aproximadamente 50 aminoácidos, por ejemplo, de aproximadamente 10 aminoácidos a aproximadamente 20 aminoácidos, de aproximadamente 20 aminoácidos a aproximadamente 30 aminoácidos, de aproximadamente 30 aminoácidos a aproximadamente 40 aminoácidos o de aproximadamente 40 aminoácidos a aproximadamente 50 aminoácidos.

Las secuencias señal que son adecuadas para su uso pueden comprender una secuencia de aminoácidos que tiene un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %, de identidad de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos tal como una de las siguientes:

1) el péptido señal de hChR2 (por ejemplo, MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGS (SEQ ID NO: 85))
2) el péptido señal de la subunidad β2 del receptor nicotínico neuronal de acetilcolina (por ejemplo, MAGHSNSMALFSFSLLWLCSGVLGTEF (SEQ ID NO: 86));
3) una secuencia señal del receptor nicotínico de acetilcolina (por ejemplo, MGLRALMLWLLAAAGLVRESLQG (SEQ ID NO: 87)); y
4) una secuencia señal del receptor nicotínico de acetilcolina (por ejemplo, MRGTPLLLVVSLFSLLQD (SEQ ID NO: 88)).

Una secuencia señal puede tener una longitud de aproximadamente 10 aminoácidos a aproximadamente 50 aminoácidos, por ejemplo, de aproximadamente 10 aminoácidos a aproximadamente 20 aminoácidos, de aproximadamente 20 aminoácidos a aproximadamente 30 aminoácidos, de aproximadamente 30 aminoácidos a aproximadamente 40 aminoácidos o de aproximadamente 40 aminoácidos a aproximadamente 50 aminoácidos.

Las secuencias de exportación del retículo endoplásmico (RE) que son adecuadas para su uso con una proteína de canal aniónico activada por la luz de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, VXXSL (donde X es cualquier aminoácido) (por ejemplo, VKESL (SEC ID NO: 89); VLGSL (SEQ ID NO: 90); etc.); NANSFCYENEVALTSK (SEQ ID NO: 91); FXYENE (SEQ ID NO: 92) (donde X es cualquier aminoácido), por ejemplo, FCYENEV (SEQ ID NO: 93); y similares. La secuencia de exportación del RE puede tener una longitud de aproximadamente 5 aminoácidos a

aproximadamente 25 aminoácidos, por ejemplo, de aproximadamente 5 aminoácidos a aproximadamente 10 aminoácidos, de aproximadamente 10 aminoácidos a aproximadamente 15 aminoácidos, de aproximadamente 15 aminoácidos a aproximadamente 20 aminoácidos o de aproximadamente 20 aminoácidos a aproximadamente 25 aminoácidos.

En algunos casos, la secuencia del péptido señal en la proteína se puede eliminar o sustituir con una secuencia de péptido señal de una proteína diferente.

Polinucleótidos y vectores

Los aspectos de la presente divulgación incluyen ácidos nucleicos, tales como polinucleótidos, que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una o más de las proteínas de la presente invención descritas en el presente documento (por ejemplo, una o más proteínas de canal aniónico activadas por la luz como se ha descrito anteriormente). En algunos casos, un polinucleótido de la presente invención comprende un casete de expresión, en donde el casete de expresión contiene una pluralidad de componentes (por ejemplo, una pluralidad de secuencias codificantes) que se utilizan para expresar una o más proteínas codificadas por el polinucleótido en una célula diana.

En algunos casos, una parte de un polinucleótido que codifica una proteína de la presente invención está unida operativamente a una secuencia promotora. Cualquier promotor adecuado que funcione en una célula diana puede usarse para la expresión de los polinucleótidos de la presente invención. En determinados casos, una secuencia promotora puede ser un promotor que es específico para un tipo de célula diana particular o para un tipo de tejido particular, tal como una neurona particular o un promotor pan-neuronal. Las regiones de control de iniciación DE promotores, que son útiles para dirigir la expresión de polinucleótidos en una célula animal específica, son numerosas y conocidas para los expertos en la materia. Se puede usar prácticamente cualquier promotor capaz de dirigir la expresión de los polinucleótidos de la presente invención. En algunos casos, el promotor utilizado para dirigir la expresión de una proteína de la presente invención puede ser el promotor de Thy1 (véase, por ejemplo, Llewellyn, *et al.*, 2010, Nat. Med., 16(10):1161-1166). En algunos casos, el promotor utilizado para dirigir la expresión de una proteína de la presente invención puede ser un promotor de sinapsina humana (hSyn), un promotor del factor de elongación humano 1-α (EF1α), un promotor de citomegalovirus (CMV), un potenciador temprano de CMV/promotor de β actina de pollo (CAG), un promotor de sinapsina-I (por ejemplo, un promotor de sinapsina-I humana), un promotor de sinucleína 1 humana, un promotor de Thy1 humano, un promotor de la quinasa II alfa dependiente de calcio/calmodulina (CAMKIIα) o cualquier otro promotor capaz de dirigir la expresión de la secuencia de ácido nucleico de la presente invención en una célula diana.

En algunos casos, un promotor puede ser un promotor inducible. Por ejemplo, el promotor puede inducirse por un factor de actuación en trans que responde a un fármaco administrado de forma exógena. Los ejemplos de promotores inducibles incluyen, pero sin limitación, promotores de tetraciclina-on o tetraciclina-off o CreER inducible por tamoxifeno.

En algunos casos, un polinucleótido de la presente invención puede comprender una secuencia de salto ribosómico que se puede usar para generar dos proteínas distintas a partir del mismo transcrito. En tales casos, un polinucleótido de la presente invención incluirá normalmente una secuencia codificante que codifica una proteína activada por luz así como una proteína de respuesta. En estos casos, se puede colocar una secuencia de salto ribosómico entre las dos secuencias codificantes para producir dos proteínas distintas (particularmente, la proteína activada por luz y la proteína de respuesta) a partir del mismo transcrito.

En el presente documento también se proporcionan vectores de expresión recombinantes que comprenden los polinucleótidos de la presente invención o cualquier variante de los mismos como se describe en el presente documento. Los vectores según la presente divulgación también incluyen vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica un ARN (por ejemplo, un ARNm) que, cuando se transcribe a partir de los polinucleótidos del vector, dará como resultado la acumulación de una proteína de la presente invención en las membranas plasmáticas de células diana. Los vectores que pueden usarse incluyen, sin limitación, vectores lentivirales, HSV, adenovirales y vectores virales adenoasociados (AAV). Los lentivirus incluyen, pero no se limitan a HIV-1, HIV-2, SIV, FIV y EIAV. Los lentivirus pueden pseudotiparse con las proteínas de la envuelta de otros virus, entre los que se incluyen, pero sin limitación, VSV, rabia, VLM-Mo, baculovirus y ébola. Dichos vectores pueden prepararse usando métodos convencionales en la técnica.

En algunos casos, un vector puede ser un vector de AAV recombinante. Los vectores de AAV son virus de ADN de tamaño relativamente pequeño que pueden integrarse, de una manera estable y específica de sitio, en el genoma de las células que infectan. Son capaces de infectar un amplio espectro de células sin inducir ningún efecto sobre el crecimiento, morfología o diferenciación celular, y no parecen estar involucrados en patologías humanas. El genoma de AAV se ha clonado, secuenciado y caracterizado. Abarca aproximadamente 4700 bases y contiene una región de repetición terminal invertida (ITR) de aproximadamente 145 bases en cada extremo, que sirve como origen de replicación para el virus. El resto del genoma se divide en dos regiones esenciales que llevan a cabo las funciones de encapsidación: la parte izquierda del genoma que contiene el gen rep involucrado en la replicación viral y la expresión de los genes virales; y la parte derecha del genoma que contiene el gen cap que codifica las proteínas de la cápsida

del virus.

Los vectores de AAV se pueden preparar usando métodos convencionales en la técnica. Son adecuados virus adenoasociados de cualquier serotipo (véase, por ejemplo, Blacklow, p. 165-174 de "Parvoviruses and Human Disease" J. R. Pattison, ed. (1988); Rose, Comprehensive Virology 3:1, 1974; P. Tattersall "The Evolution of Parvovirus Taxonomy" In Parvoviruses (JR Kerr, SF Cotmore. ME Bloom, RM Linden, CR Parrish, Eds.) p5-14, Hudder Arnold, Londres, RU (2006); y DE Bowles, JE Rabinowitz, RJ Samulski "The Genus Dependovirus" (JR Kerr, SF Cotmore. ME Bloom, RM Linden, CR Parrish, Eds.) p15-23, Hudder Arnold, Londres, RU (2006)). Pueden encontrarse métodos para la purificación de vectores en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 6.566.118, 6.989.264 y 6.995.006 y el documento WO/1999/011764 titulado "Methods for Generating High Titer Helper-free Preparation of Recombinant AAV Vectors. Se describen métodos para preparar vectores de AAV en un sistema de baculovirus, por ejemplo, el documento WO 2008/024998. Los vectores de AAV pueden ser auto-complementarios o monocatenarios. Se describe la preparación de vectores híbridos en, por ejemplo, la solicitud PCT N.º PCT/US2005/027091; Se ha descrito el uso de vectores derivados de los AAV para la transferencia de genes *in vitro* e *in vivo* (véanse, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N.º: 91/18088 y el documento WO 93/09239; Las Patentes de Estados Unidos N.º: 4.797.368, 6.596.535 y 5.139.941; y la Patente Europea N.º: 0488528). Estas publicaciones describen diversas construcciones derivadas de AAV en las que se han eliminado los genes rep y/o cap y se han reemplazado por un gen de interés, y el uso de estas construcciones para transferir el gen de interés *in vitro* (en células cultivadas) o *in vivo* (directamente en un organismo). Los AAV recombinantes defectuosos en la replicación de acuerdo con la presente divulgación pueden prepararse mediante la cotransfección de un plásmido que contiene la secuencia de ácido nucleico de interés flanqueada por dos regiones de repetición terminal invertida (ITR) de AAV, y un plásmido que lleva los genes de encapsidación de AAV (genes rep y cap), en una línea celular que está infectada con un virus auxiliar humano (por ejemplo, un adenovirus). Los recombinantes de AAV que se producen después se purifican por técnicas convencionales.

En algunos casos, el o los vectores para uso en los métodos de la presente divulgación están encapsidados en una partícula de virus (por ejemplo, una partícula de virus AAV que incluye, pero no se limita a, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV13, AAV14, AAV15 y AAV16). Por consiguiente, La presente divulgación incluye una partícula de virus recombinante (recombinante porque contiene un polinucleótido recombinante) que comprende cualquiera de los vectores descritos en el presente documento. En la técnica se conocen métodos para producir tales partículas y se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 6.596.535.

En algunos casos, las proteínas de canal aniónico de la presente invención se pueden combinar con diversos promotores y/o proteínas fluorescentes (XFP) para dirigirse a poblaciones neuronales específicas en cerebros de mamífero. Por ejemplo, pueden usarse los siguientes vectores adenoasociados (AAV) y sus componentes, sin limitación: AAV-CamKII-iChR-XFP, AAV-hSyn-iChR-XFP, AAV-mThy1-iChR-XFP, AAVmThy1-iChR-XFP, AAV-GFAP-iChR-XFP, AAV-VGAT-iChR-XFP, AAV-PET1-iChR-XFP, AAV-NPY-iChR-XFP, AAV-SST-iChR-XFP, AAV-AVP5.5-iChR-XFP, AAV-Ef1a-iChR-XFP, AAV-FLEX-rev-iChR-XFP, AAV-CAG-iChR-XFP, AAV-CAG-FLEX-iChR-XFP. Otros vectores de AAV que se pueden usar en asociación con los polinucleótidos incluyen aquellos con marcos de lectura invertida doble «floxed» (DIO) que permiten la expresión de proteínas bajo el control de recombinasas tales como Cre y Flp: AAV-Efla-DIO(Cre)-iChR-XFP (expresión dependiente de Cre), AAV-Efla-DIO(Flp)-iChR-XFP (expresión dependiente de Flp), AAV-Efla-DIO(Cre)-DIO(Flp)-iChR-XFP (expresión dependiente de Cre y Flp).

Otro sistema de transducción viral importante utiliza lentivirus, incluyendo los siguientes vectores de expresión potenciales: pLenti-CamKII-iChR-XFP, pLenti-Efla-iChR-XFP, pLenti-mThy1-iChR-XFP, pLenti-hThy1-iChR-XFP, pLenti-hSyn-iChR-XFP, pLenti-VGAT-iChR-XFP, pLenti-Hcrt-iChRXFP. El virus del herpes simple (HSV) se puede utilizar para transportar proteínas de interés sobre sinapsis (anterógrado) que incluye los siguientes vectores de expresión: HSV-EF1a-iChR-XFP y HSVEF1a-DIO-iChR-XFP. El virus de la rabia y la pseudorrabia se puede utilizar para transportes retrógrados sobre sinapsis utilizando el siguiente vector de expresión: SAD(delta)G-iChR-XFP y SAD(delta)G-DIOiChR-XFP. Otros vectores de expresión de mamífero incluyen: pcDNA3.1-CMV-iChR-XFP y pCAGGS-iChR-XFP.

En la técnica se conocen promotores específicos de neuronas y otros elementos de control (por ejemplo, potenciadores). Las secuencias de control específicas de neuronas adecuadas incluyen, pero sin limitación, un promotor de enolasa específico de neuronas (NSE) (véase, por ejemplo, EMBL HSENO2, X51956; véase también, por ejemplo, La Patente de Estados Unidos N.º 6.649.811 y la Patente de Estados Unidos N.º 5.387.742); un promotor de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC); un promotor de neurofilamento (véase, por ejemplo, GenBank HUMNFL, L04147); un promotor de sinapsina (véase, por ejemplo, GenBank HUMSYNIB, M55301); un promotor de thy-1 (véase, por ejemplo, Chen *et al.* (1987) Cell 51:7-19; y Llewellyn *et al.* (2010) Nat. Med. 16:1161); un promotor del receptor de serotonina (véase, por ejemplo, GenBank S62283); un promotor de tirosina hidroxilasa (TH) (véase, por ejemplo, Nucl. Acids. Res. 15:2363-2384 (1987) y Neuron 6:583-594 (1991)); un promotor de GnRH (véase, por ejemplo, Radovick *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:3402-3406 (1991)); un promotor de L7 (véase, por ejemplo, Oberdick *et al.*, Science 248:223-226 (1990)); un promotor de DNMT (véase, por ejemplo, Bartge *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:3648-3652 (1988)); un promotor de encefalina (véase, por ejemplo, Comb *et al.*, EMBO J. 17:3793-3805 (1988)); un promotor de la proteína básica de la mielina (MBP); un potenciador de CMV/promotor del factor de crecimiento β derivado de plaquetas (véase, por ejemplo, Liu *et al.*, (2004) Gene Therapy 11: 52-60); un promotor del

gen Hb9 específico de neuronas motoras (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 7.632.679; y Lee *et al*. (2004) Development 131: 3295-3306); y una subunidad alfa de la proteína quinasa II dependiente de $Ca^{(2+)}$-calmodulina (CaMKIIα) (véase, por ejemplo, Mayford *et al*. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:13250).

Células hospedadoras

La presente divulgación proporciona células hospedadoras modificadas genéticamente aisladas (por ejemplo, células *in vitro*) que están modificadas genéticamente con un ácido nucleico de la presente invención. En algunos casos, una célula hospedadora modificada genéticamente aislada de la presente invención puede producir una opsina de la presente divulgación.

Las células hospedadoras adecuadas incluyen células hospedadoras eucariotas, tales como una célula de mamífero, una célula hospedadora de insecto, una célula de levadura; y células procariotas, tal como una célula bacteriana. La introducción de un ácido nucleico de la presente invención en la célula hospedadora puede efectuarse, por ejemplo, por precipitación con fosfato cálcico, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección mediada por liposomas, electroporación u otro método conocido.

Las células de mamífero adecuadas incluyen células primarias y líneas celulares inmortalizadas. En algunos casos, la célula de mamífero es una neurona, por ejemplo, una neurona no inmortalizada (primaria). En otros casos, La célula de mamífero es una línea celular inmortalizada.

Las líneas celulares de mamífero adecuadas incluyen líneas celulares humanas, líneas celulares de primate no humano, líneas celulares de roedor (por ejemplo, ratón, rata) y similares. Las líneas celulares de mamífero adecuadas incluyen, pero sin limitación, células HeLa (por ejemplo, Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) N.º CCL-2), células CHO (por ejemplo, ATCC N.º CRL9618, CCL61, CRL9096), células 293 (por ejemplo, ATCC N.º CRL-1573), células Vero, células NIH 3T3 (por ejemplo, ATCC N.º CRL-1658), células Huh-7, células BHK (por ejemplo, ATCC N.º CCL10), células PC12 (ATCC N.º CRL1721), células COS, células COS-7 (ATCC N.º CRL1651), células RAT1, células L de ratón (ATCC N.º CCLI.3), células de riñón embrionario humano (HEK) (ATCC N.º CRL1573), células HLHepG2 y similares.

En algunos casos, la célula es una célula neuronal o una célula de tipo neuronal. Las células pueden ser de origen humano, de primate no humano, de ratón o de rata, o proceder de un mamífero distinto de un ser humano, primate no humano, rata o ratón. Las líneas celulares adecuadas incluyen, pero sin limitación, una línea celular de glioma humano, por ejemplo, SVGp12 (ATCC CRL-8621), CCF-STTG1 (ATCC CRL-1718), SW 1088 (ATCC HTB-12), SW 1783 (ATCC HTB-13), LLN-18 (ATCC CRL-2610), LNZTA3WT4 (ATCC CRL-11543), LNZTA3WT11 (ATCC CRL-11544), U-138 MG (ATCC HTB-16), U-87 MG (ATCC HTB-14), H4 (ATCC HTB-148) y LN-229 (ATCC CRL-2611); una línea celular derivada de meduloblastoma humano, por ejemplo, D342 Med (ATCC HTB-187), Daoy (ATCC HTB-186), D283 Med (ATCC HTB-185); una célula de tipo neuronal derivada de tumor humano, por ejemplo, PFSK-1 (ATCC CRL-2060), SK-N-DZ (ATCCCRL-2149), SK-N-AS (ATCC CRL-2137), SK-N-FI (ATCC CRL-2142), IMR-32 (ATCC CCL-127), etc.; una línea celular neuronal de ratón, por ejemplo, BC3H1 (ATCC CRL-1443), EOC1 (ATCC CRL-2467), C8-D30 (ATCC CRL-2534), C8-S (ATCC CRL-2535), Neuro-2a (ATCC CCL-131), NB41A3 (ATCC CCL-147), SW10 (ATCC CRL-2766), NG108-15 (ATCC HB-12317); una línea celular neuronal de rata, por ejemplo, PC-12 (ATCC CRL-1721), CTX TNA2 (ATCC CRL-2006), C6 (ATCC CCL-107), F98 (ATCC CRL-2397), RG2 (ATCC CRL-2433), B35 (ATCC CRL-2754), R3 (ATCC CRL-2764), SCP (ATCC CRL-1700), OA1 (ATCC CRL-6538).

Las células de levadura adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Pichia pastoris*, *Pichia finlandica*, *Pichia trehalophila*, *Pichia koclamae*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia opuntiae*, *Pichia thermotolerans*, *Pichia salictaria*, *Pichia guercuum*, *Pichia pijperi*, *Pichia stiptis*, *Pichia methanolica*, *Pichia sp*., *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces sp*., *Hansenula polymorpha*, *Kluyveromyces sp*., *Kluyveromyces lactis*, *Candida albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, *Fusarium sp*., *Fusarium gramineum*, *Fusarium venenatum*, *Neurospora crassa*, *Chlamydomonas reinhardtii* y similares.

Las células procariotas adecuadas incluyen, pero sin limitación, cualquiera de diversas cepas de laboratorio de *Escherichia coli*, *Lactobacillus sp*., *Salmonella sp*., *Shigella sp*. y similares. Véase, por ejemplo, Carrier *et al*. (1992) J. Immunol. 148:1176-1181; Patente de Estados Unidos N.º 6.447.784; y Sizemore *et al*. (1995) Science 270:299-302. Los ejemplos de cepas de Salmonella que pueden emplearse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, *Salmonella typhi* y *S. typhimurium*. Las cepas de *Shigella* adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Shigella disenteriae*. Normalmente, la cepa de laboratorio es una que no es patógena. Los ejemplos no limitantes de otras bacterias adecuadas incluyen, pero sin limitación, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas pudita*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas mevalonii*, *Rhodobacter sphaeroides*, *Rhodobacter capsulatus*, *Rhodospirillum rubrum*, *Rhodococcus sp*. y similares. En algunos casos, La célula hospedadora es *Escherichia coli*.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los aspectos de la divulgación incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden los polinucleótidos de la presente invención, vectores o componentes de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la presente

invención pueden administrarse a un sujeto con el fin de modificar genéticamente una célula diana de modo que la célula diana exprese una o más de las proteínas de la presente invención. Una composición farmacéutica de la presente invención puede, en algunos casos, comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, una composición farmacéutica puede comprender componentes para facilitar la liberación de los polinucleótidos o vectores de la presente invención en una célula diana, incluyendo, pero sin limitación, reactivos de transfección o componentes de los mismos, tales como lípidos, polímeros y similares.

En algunos casos, una composición farmacéutica de la presente invención será adecuada para inyección en un sujeto, por ejemplo, será estéril. Por ejemplo, en algunos casos, una composición farmacéutica de la presente invención será adecuada para inyección en un sujeto, por ejemplo, donde la composición es estéril y está libre de pirógenos detectables y/u otras toxinas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, transportadores o diluyentes, están fácilmente disponibles para el público. Por otra parte, también están disponibles para el público sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de ajuste del pH y tampón, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares, y pueden incorporarse en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación sin limitación.

Células diana y tejidos

Como se ha resumido anteriormente, los aspectos de la presente divulgación incluyen la liberación de los polinucleótidos de la presente invención, o componentes de los mismos, en células diana. Las células diana son generalmente células portan o transmiten impulsos eléctricos, tales como células nerviosas. En algunos casos, una célula diana puede ser, por ejemplo, una neurona sensorial, una neurona motora o una interneurona. Las células diana de la divulgación pueden incluir células del sistema nervioso central y/o células del sistema nervioso periférico. En algunos casos, un tejido diana puede incluir una pluralidad de fibras nerviosas, un nervio, un ganglio de células nerviosas, una unión neuromuscular, un tejido que está inervado por nervios, incluyendo, pero sin limitación, músculo, piel o tejido endocrino, o una región anatómica, tal como una parte o sub-parte del cerebro o la médula espinal. En algunos casos, un tejido diana puede ser una parte de una célula individual, tal como un axón específico de una célula nerviosa.

Una vez que los polinucleótidos de la presente invención se han liberado en una célula o tejido diana, los polinucleótidos entran en las células diana y se expresan. En algunos casos, los polinucleótidos de la presente invención pueden contener promotores específicos de tejido, de modo que la expresión solo se produce en células diana en las que el promotor específico de tejido es activo. De esta manera, si un polinucleótido de la presente invención se libera en células distintas de una célula diana, el polinucleótido no se expresará en las células no diana porque el promotor específico de tejido será inactivo en esas células. En algunos casos, un polinucleótido de la presente invención puede contener un promotor inducible, de modo que la expresión del polinucleótido solo tiene lugar cuando un fármaco administrado de forma exógena está presente a una concentración suficiente dentro de la célula como para activar el promotor.

SISTEMAS Y DISPOSITIVOS

Los aspectos de la presente divulgación incluyen sistemas y dispositivos que pueden usarse para llevar a cabo aspectos de los métodos de la presente invención. Los sistemas de la presente invención generalmente incluyen una proteína de canal aniónico activada por luz modificada por ingeniería genética, como se ha descrito anteriormente, y uno o más dispositivos para administrar luz de una longitud de onda de activación a un tejido o célula diana. Los dispositivos que encuentran utilidad en los métodos de la presente invención incluyen dispositivos de liberación que pueden usarse para liberar los polinucleótidos de la presente invención en células y tejidos diana, dispositivos generadores de luz que pueden usarse para iluminar células diana que expresan las proteínas activadas por luz de la presente invención y dispositivos de control que pueden usarse para controlar la administración de luz en células o tejidos diana específicos. Cada uno de estos componentes se describe a continuación con más detalle.

Dispositivos de liberación

Los aspectos de la presente divulgación incluyen dispositivos de liberación que pueden usarse para liberar una composición farmacéutica de la presente invención en una célula diana. Los dispositivos de liberación de la presente invención pueden proporcionar dosis regulares, irregulares, programadas o activadas por el médico o por el paciente, de las composiciones farmacéuticas de la presente invención a una o más células diana para asegurar que las células diana continúen expresando la o las proteínas de la presente invención durante un período de tiempo deseado.

Los dispositivos de liberación de la presente invención pueden incluir, en general, diversos componentes, tales como depósitos, bombas, actuadores, componentes de tubo, agujas, catéteres y cualquier otro componente adecuado para liberar las composiciones farmacéuticas de la presente invención en una célula o tejido diana de un paciente. Los dispositivos de liberación también pueden incluir componentes que facilitan la operación computarizada, tal como una fuente de energía, un procesador que comprende una memoria, un dispositivo de entrada de usuario y/o una interfaz

gráfica de usuario. En algunos casos, un dispositivo de liberación puede ser total o parcialmente implantable dentro de un paciente. En algunos casos, un dispositivo de liberación puede accionarse por un cuidador, en donde el dispositivo se introduce en una parte del cuerpo del paciente, por ejemplo, en el cerebro de un paciente, y se libera una composición farmacéutica de la presente invención en un tejido diana, por ejemplo, una parte del cerebro del paciente. En algunos casos, después de la liberación de la composición farmacéutica, el dispositivo puede retirarse. En otros casos, el dispositivo se puede mantener en el sitio para la liberación posterior de composiciones farmacéuticas adicionales.

Dispositivos generadores de luz

La presente divulgación incluye dispositivos generadores de luz que pueden usarse para liberar luz en células diana que expresan una o más de las proteínas de la presente invención. Los dispositivos generadores de luz de acuerdo con casos de la presente divulgación pueden producir, en general, luz de diversas longitudes de onda diferentes a partir de una o más fuentes de luz en el dispositivo. En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede incluir un brazalete o manguito de luz que puede colocarse alrededor o cerca de células diana que expresan una o más de las proteínas de la presente invención. En algunos casos, una parte de la fuente de luz o toda la fuente de luz puede ser implantable. Los dispositivos generadores de luz de la presente invención pueden ser de cualquier configuración útil para estimular las proteínas activadas por luz descritas en el presente documento. En algunos casos, por ejemplo, un dispositivo generador de luz puede comprender componentes que facilitan la iluminación exclusiva de una célula o tejido diana. Por ejemplo, en algunos casos, un dispositivo generador de luz puede dirigir la luz exclusivamente a una célula diana, una parte de una célula diana, por ejemplo, un axón particular de una célula nerviosa o una estructura anatómica específica, tal como, por ejemplo, un haz de fibras nerviosas, un tejido diana o una parte de la médula espinal. Por "luz directa exclusivamente" se entiende que el dispositivo generador de luz solo administra luz a la estructura diana específica y no ilumina otras estructuras. Por ejemplo, en algunos casos, un dispositivo generador de luz puede configurarse para iluminar un axón de una célula nerviosa, pero sin iluminar ninguna otra parte de la célula nerviosa. De esta manera, la luz del dispositivo generador de luz solo afecta a proteínas activadas por luz en la estructura diana específica que se ilumina.

La divulgación incluye dispositivos de administración de luz que incluyen una o más fuentes ópticas que están configuradas para administrar luz en uno o más patrones bidimensionales y/o tridimensionales a una o más ubicaciones diana, entre las que se incluyen, pero sin limitación, una o más partes (por ejemplo, múltiples capas) de un tejido y/o estructura anatómica diana. En determinados casos, un dispositivo de administración de luz puede incluir una pluralidad de fuentes de luz (por ejemplo, una pluralidad de fuentes de luz láser, LED y similares), así como cualquier número adecuado de conductores de luz que están configurados para curvar o conformar la luz de una manera deseada. Se proporcionan ejemplos de dispositivos de administración de luz en la Patente de Estados Unidos Número 8.545.543.

En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede no rodear completamente a la región que contiene una célula diana que expresa una proteína activada por luz, sino que, en su lugar, puede tener forma de U. En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede tener un brazo de acoplamiento que puede usarse para guiar el dispositivo generador de luz a una región específica o estructura diana, por ejemplo, una región neuronal específica. El brazo de acoplamiento puede retirarse después de la implantación del dispositivo generador de luz o puede dejarse en el sitio para fijar la posición del dispositivo generador de luz cerca de las células diana de interés.

En algunos casos, Los dispositivos generadores de luz de la presente invención pueden comprender un cuerpo interno, teniendo el cuerpo interno al menos un medio para generar luz que está conectado a una fuente de energía. En algunos casos, la fuente de energía puede ser una batería interna para administrar energía al dispositivo generador de luz. En algunos casos, un dispositivo generador de luz implantable puede comprender una antena externa para recibir energía electromagnética transmitida de forma inalámbrica desde una fuente externa para administrar energía al dispositivo. La energía electromagnética transmitida de forma inalámbrica puede ser una onda de radio, un microondas o cualquier otra fuente de energía electromagnética que pueda transmitirse desde una fuente externa para administrar energía al dispositivo generador de luz. En algunos casos, el dispositivo generador de luz se controla por, por ejemplo, un circuito integrado producido usando semiconductores u otros procesos conocidos en la técnica.

En algunos casos, el dispositivo generador de luz puede comprender un diodo emisor de luz (LED). En algunos casos, El LED puede generar luz azul y/o verde. En otros casos, El LED puede generar luz ámbar y/o amarilla. En algunos casos, varios micro LED están integrados en el cuerpo interno del dispositivo generador de luz. En otros casos, el dispositivo generador de luz es un diodo láser de estado sólido o cualquier otro medio capaz de generar luz. El dispositivo generador de luz puede generar luz que tiene una longitud de onda y una intensidad suficientes para activar una proteína activada por luz de la presente invención. En algunos casos, un dispositivo generador de luz produce luz con una intensidad de cualquier valor de aproximadamente 0,05 mW/mm^2, 0,1 mW/mm^2, 0,2 mW/mm^2, 0,3 mW/mm^2, 0,4 mW/mm^2, 0,5 mW/mm^2, aproximadamente 0,6 mW/mm^2, aproximadamente 0,7 mW/mm^2, aproximadamente 0,8 mW/mm^2, aproximadamente 0,9 mW/mm^2, aproximadamente 1,0 mW/mm^2, aproximadamente 1,1 mW/mm^2, aproximadamente 1,2 mW/mm^2, aproximadamente 1,3 mW/mm^2, aproximadamente 1,4 mW/mm^2, aproximadamente 1,5 mW/mm^2, aproximadamente 1,6 mW/mm^2, aproximadamente 1,7 mW/mm^2, aproximadamente 1,8 mW/mm^2, aproximadamente 1,9 mW/mm^2, aproximadamente 2,0 mW/mm^2, aproximadamente 2,1 mW/mm^2, aproximadamente

2,2 mW/mm^2, aproximadamente 2,3 mW/mm^2, aproximadamente 2,4 mW/mm^2, aproximadamente 2,5 mW/mm^2, aproximadamente 3 mW/mm^2, aproximadamente 3,5 mW/mm^2, aproximadamente 4 mW/mm^2, aproximadamente 4,5 mW/mm^2, aproximadamente 5 mW/mm^2, aproximadamente 5,5 mW/mm^2, aproximadamente 6 mW/mm^2, aproximadamente 7 mW/mm^2, aproximadamente 8 mW/mm^2, aproximadamente 9 mW/mm^2 o aproximadamente 10 mW/mm^2, inclusive, incluyendo valores entre estos números. En algunos casos, el dispositivo generador de luz produce luz con una intensidad de al menos aproximadamente 10 Hz, tal como de hasta aproximadamente 25 Hz, tal como de hasta aproximadamente 50 Hz, tal como de hasta aproximadamente 75 Hz, tal como de hasta aproximadamente 100 Hz.

Los dispositivos generadores de luz de la presente invención, en general, son capaces de generar luz que tiene una longitud de onda que varía desde aproximadamente 350 nm, hasta aproximadamente 360 nm, hasta aproximadamente 370 nm, hasta aproximadamente 380 nm, hasta aproximadamente 390 nm, hasta aproximadamente 400 nm, hasta aproximadamente 410 nm, hasta aproximadamente 420 nm, hasta aproximadamente 430 nm, hasta aproximadamente 440 nm, hasta aproximadamente 450 nm, hasta aproximadamente 460 nm, hasta aproximadamente 470 nm, hasta aproximadamente 475 nm, hasta aproximadamente 480 nm, hasta aproximadamente 490 nm, hasta aproximadamente 500 nm, hasta aproximadamente 510 nm, hasta aproximadamente 520 nm, hasta aproximadamente 530 nm, hasta aproximadamente 540 nm, hasta aproximadamente 550 nm, hasta aproximadamente 560 nm, hasta aproximadamente 570 nm, hasta aproximadamente 580 nm, hasta aproximadamente 590 nm, hasta aproximadamente 600 nm, hasta aproximadamente 610 nm, hasta aproximadamente 620 nm, hasta aproximadamente 630 nm, hasta aproximadamente 635 nm, hasta aproximadamente 640 nm, hasta aproximadamente 650 nm, hasta aproximadamente 660 nm, hasta aproximadamente 670 nm, hasta aproximadamente 680 nm, hasta aproximadamente 690 nm, hasta aproximadamente 700 nm, hasta aproximadamente 710 nm, hasta aproximadamente 720 nm, hasta aproximadamente 730 nm, hasta aproximadamente 740 nm y/o hasta aproximadamente 750 nm.

En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede generar luz violeta que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 475 nm. En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede generar luz azul que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 475 nm a aproximadamente 500 nm. En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede generar luz verde que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 560 nm. En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede generar luz amarilla que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 560 nm a aproximadamente 590 nm. En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede generar luz naranja que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 590 nm a aproximadamente 620 nm. En algunos casos, un dispositivo generador de luz puede generar luz roja que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 620 nm a aproximadamente 650 nm.

En algunos casos, un dispositivo generador de luz de la presente invención puede incluir una o más fibras ópticas que pueden transmitir luz desde una fuente de luz y administrar la luz a una estructura diana. Las fibras ópticas pueden comprender materiales plásticos o de vidrio y, en algunos casos, pueden ser convenientemente flexibles para facilitar la colocación del dispositivo generador de luz en sitios a los que no podrían acceder estructuras rígidas. Por ejemplo, en algunos casos, un dispositivo generador de luz puede comprender una fuente de luz que genera luz, así como una o más fibras ópticas que se pueden colocar en diversos sitios sobre o en el cuerpo del paciente. La luz de la fuente de luz puede pasar a través de la fibra óptica, pasando alrededor de esquinas y curvas en la fibra óptica, y emerge en el extremo de la fibra óptica para administrar luz a una estructura diana.

En algunos casos, los dispositivos generadores de luz de la presente invención pueden comprender una pluralidad de fuentes de luz que pueden usarse para iluminar un tejido diana con diferentes longitudes de onda de luz. Por ejemplo, en algunos casos, un dispositivo generador de luz puede comprender una primera fuente de luz que genera luz de una primera longitud de onda, por ejemplo, luz roja, y una segunda fuente de luz que genera luz de una segunda longitud de onda, por ejemplo, luz azul. Dichos dispositivos generadores de luz pueden usarse para iluminar simultáneamente el mismo tejido diana con luz de ambas longitudes de onda, o pueden iluminar de manera alterna el tejido diana con luz de la primera longitud de onda y luz de la segunda longitud de onda. En algunos casos, tales dispositivos generadores de luz pueden usarse para administrar luz desde la misma fuente de luz a diferentes tejidos diana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un dispositivo generador de luz puede administrar luz de una primera longitud de onda a un primer tejido diana, y puede administrar luz de una segunda longitud de onda a un tejido diana diferente.

Dispositivos de control

La divulgación incluye un controlador, procesador (por ejemplo, un ordenador) y medio legible por ordenador que están configurados o adaptados para controlar u operar uno o más componentes de los sistemas de la presente invención. En algunas realizaciones, un sistema incluye un controlador que está en comunicación con uno o más componentes de los sistemas, como se describe en el presente documento, y está configurado para controlar aspectos de los sistemas y/o ejecutar una o más operaciones o funciones de los sistemas de la presente invención. En algunas realizaciones, un sistema incluye un procesador y un medio legible por ordenador, que puede incluir medios de memoria y/o medios de almacenamiento. Las aplicaciones y/o sistemas operativos incorporados como instrucciones legibles por ordenador en la memoria legible por ordenador pueden ejecutarse por el procesador para proporcionar

algunas o todas las funcionalidades descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones, un sistema incluye una interfaz de usuario, tal como una interfaz gráfica de usuario (GUI), que está adaptada o configurada para recibir señales de entrada de un usuario y para ejecutar uno o más de los métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, una GUI está configurada para presentar datos o información a un usuario.

La presente divulgación incluye dispositivos de control que pueden controlar, o modular, la cantidad de luz que se emite desde los dispositivos generadores de luz de la presente invención. En algunos casos, un dispositivo de control puede estar configurado para modular la longitud de onda y/o la intensidad de la luz que se administra a un tejido diana desde un dispositivo generador de luz. En algunos casos, un dispositivo de control puede estar configurado para modular la frecuencia y/o la duración de la luz que se administra a un tejido diana desde un dispositivo generador de luz. Por ejemplo, en algunos casos, un dispositivo de control puede estar configurado para administrar pulsos de luz desde el dispositivo generador de luz a un tejido diana. El dispositivo de control puede modular la frecuencia y/o la duración de los pulsos de luz de manera que el tejido diana se ilumine con la luz del dispositivo generador de luz, por ejemplo, a un ritmo regular o irregular, de acuerdo con una entrada de usuario, etc. En algunos casos, un dispositivo de control puede producir pulsos de luz desde el dispositivo generador de luz que tienen una duración que varía de aproximadamente 1 milisegundo o menos, hasta aproximadamente 1 segundo, hasta aproximadamente 10 segundos, hasta aproximadamente 20 segundos, hasta aproximadamente 30 segundos, hasta aproximadamente 40 segundos, hasta aproximadamente 50 segundos, hasta aproximadamente 60 segundos o más. En algunos casos, un dispositivo de control puede producir pulsos de luz desde el dispositivo generador de luz que tienen una frecuencia de 1 pulso por milisegundo, hasta aproximadamente 1 pulso por segundo, hasta aproximadamente 1 pulso por minuto, hasta aproximadamente 1 pulso por 10 minutos, hasta aproximadamente 1 pulso por 20 minutos, hasta aproximadamente 1 pulso por 30 minutos.

En algunos casos, un dispositivo de control de la presente invención puede comprender una fuente de energía que puede estar montada en una bobina de transmisión. En algunos casos, se puede conectar una batería a la fuente de energía para proporcionar energía a la misma. Se puede conectar un interruptor a la fuente de energía, permitiendo a un operario (por ejemplo, un paciente o cuidador) activar o desactivar manualmente la fuente de energía. En algunos casos, tras la activación del interruptor, la fuente de energía puede proporcionar energía al dispositivo generador de luz a través del acoplamiento electromagnético entre la bobina de transmisión del dispositivo de control y una antena externa de un dispositivo generador de luz implantable (tal como un brazalete o manguito de luz). La bobina de transmisión puede establecer un acoplamiento electromagnético con la antena externa del dispositivo generador de luz implantable cuando se encuentre cerca del mismo, para suministrar energía al dispositivo generador de luz y para transmitir una o más señales de control al dispositivo generador de luz. En algunos casos, el acoplamiento electromagnético entre la bobina de transmisión del dispositivo de control y la antena externa del dispositivo generador de luz implantable puede ser un acoplamiento de inductancia magnética de radiofrecuencia. Cuando se usa acoplamiento de inductancia magnética de radiofrecuencia, la frecuencia de funcionamiento de la onda de radio puede estar entre aproximadamente 1 y 20 MHz, inclusive, incluyendo cualquier valor entre estos números (por ejemplo, aproximadamente 1 MHz, aproximadamente 2 MHz, aproximadamente 3 MHz, aproximadamente 4 MHz, aproximadamente 5 MHz, aproximadamente 6 MHz, aproximadamente 7 MHz, aproximadamente 8 MHz, aproximadamente 9 MHz, aproximadamente 10 MHz, aproximadamente 11 MHz, aproximadamente 12 MHz, aproximadamente 13 MHz, aproximadamente 14 MHz, aproximadamente 15 MHz, aproximadamente 16 MHz, aproximadamente 17 MHz, aproximadamente 18 MHz, aproximadamente 19 MHz o aproximadamente 20 MHz). Sin embargo, se pueden usar otras técnicas de acoplamiento, tales como un receptor óptico, infrarrojos o un sistema de telemetría biomédica (véase, por ejemplo, Kiourti, "Biomedical Telemetry: Communication between Implanted Devices and the External World, Opticon1826, (8): Spring, 2010).

Volviendo ahora a la **FIG. 8**, se representa un primer ejemplo de un sistema de estimulación óptica **100**. El sistema de estimulación óptica **100** comprende un dispositivo de liberación **101** para liberar un polinucleótido de la presente invención en un tejido diana, por ejemplo, tejido cerebral **107** de un paciente. También se proporciona un dispositivo generador de luz **102**, un dispositivo de control **103**y fibras ópticas **104** para transmitir la luz generada por el dispositivo generador de luz **102** a una matriz de luz **105** colocada en un brazalete de luz **106**.

Volviendo ahora a la **FIG. 9**, se representa un segundo ejemplo de un sistema de estimulación óptica **110**. El sistema de estimulación óptica **110** comprende un catéter **112** para liberar un polinucleótido de la presente invención a un tejido diana, por ejemplo, tejido cerebral **107** de un paciente. También se proporciona un dispositivo generador de luz **102**, un dispositivo de control **103** y fibras ópticas **104** para transmitir la luz generada por el dispositivo generador de luz **102** al extremo de las fibras ópticas **104**.

Volviendo ahora a la **FIG. 10**, se representa un tercer ejemplo de un sistema de estimulación óptica **120**. El sistema de estimulación óptica **120** comprende un dispositivo generador de luz **102**, un dispositivo de control **103** y fibras ópticas **104** para transmitir la luz generada por el dispositivo generador de luz **102** a varias posiciones a lo largo de la médula espinal **121** del paciente.

MÉTODOS

Los aspectos de la presente divulgación incluyen métodos para la modulación optogenética de potenciales de acción en células diana. Los métodos de la presente invención, en general, implican introducir una proteína de canal aniónico activada por luz en una célula diana e iluminar la célula diana con luz de una longitud de onda de activación. La iluminación de la célula diana con luz de una longitud de onda de activación hace que la proteína de canal aniónico activada por luz permita que uno o más aniones pasen a través de la membrana plasmática de la célula diana. El paso de los aniones a través de la membrana plasmática de la célula diana tiene un efecto deseado, tal como, por ejemplo, la modulación del potencial de membrana de la membrana plasmática. En algunos casos, el paso de la especie aniónica a través de la membrana plasmática puede usarse para modular una o más respuestas o procesos neurológicos en un paciente y, por lo tanto, puede usarse para tratar una enfermedad o afección en el paciente. Por lo tanto, en algunos casos, los métodos de la presente invención implican tratar en un paciente una afección, tal como una afección neurológica, utilizando los sistemas y dispositivos proporcionados en el presente documento. Los métodos de la presente invención se describen ahora con más detalle a continuación.

Modulación de potenciales de membrana en células diana

En algunos casos, los métodos de la presente invención implican modular potenciales de membrana en células diana utilizando los sistemas y dispositivos de la presente invención. En algunos casos, un ácido nucleico que codifica una proteína de canal aniónico activada por luz de la presente invención se introduce en una célula diana de tal manera que la célula diana expresa la proteína. La célula diana después se ilumina con luz de una longitud de onda de activación usando un dispositivo generador de luz. La iluminación de la proteína de canal aniónico activada por luz ocasiona el movimiento de uno o más aniones a través de la membrana plasmática de la célula en respuesta a la luz. En algunos casos, por ejemplo, la proteína de canal aniónico activada por luz es una proteína de canal aniónico de cloruro y, en respuesta a la luz, la proteína de canal aniónico permite que fluyan iones cloruro desde el lado externo de la membrana plasmática al lado interno de la membrana plasmática. En determinados casos, La activación de un canal aniónico de cloruro activado por luz ocasiona la hiperpolarización de una célula. En determinados casos, la activación de un canal aniónico de cloruro activado por la luz ocasiona la hiperpolarización de la membrana de una célula nerviosa y la inhibición de potenciales de acción sin despolarizar la célula nerviosa hasta o más allá de un umbral de generación de potencial de acción.

Inhibición específica de actividad a lo largo de una proyección axonal

En algunos casos, los métodos de la presente invención implican la inhibición y/o bloqueo de actividad a lo largo de una parte de una célula nerviosa (por ejemplo, a lo largo de un axón de una célula nerviosa, o en la terminación de una proyección axonal de una célula nerviosa) usando los sistemas y dispositivos de la presente invención. Por ejemplo, en algunos casos, los métodos de la presente invención implican introducir en una célula nerviosa una proteína de canal aniónico activada por luz de la presente invención. Se introducen polinucleótidos que codifican las proteínas en la célula nerviosa, y las proteínas se expresan por la célula nerviosa y se insertan en la membrana plasmática de la célula nerviosa.

A continuación, se coloca un dispositivo generador de luz de tal manera que una parte diana de la célula nerviosa (por ejemplo, el axón, o una parte del axón de la célula nerviosa) se ilumina con luz de una longitud de onda de activación cuando se activa el dispositivo generador de luz. A continuación, se activa el dispositivo generador de luz para administrar luz a la célula nerviosa deseada o parte de la misma para hacer que la proteína de canal aniónico activada por luz permita que fluyan aniones a través de la membrana plasmática de la célula nerviosa. En algunos casos, la proteína de canal aniónico activada por luz es una proteína de canal aniónico de cloruro que permite que fluyan aniones cloruro desde el lado externo de la membrana de la célula nerviosa al lado interno de la membrana de la célula nerviosa. Esto tiene como resultado una hiperpolarización de la membrana plasmática de la célula nerviosa sin despolarizar la membrana de la célula nerviosa hasta o más allá de un umbral de generación de potencial de acción.

La hiperpolarización de la membrana plasmática de la célula nerviosa inhibe los potenciales de acción al aumentar el estímulo que se requiere para despolarizar la membrana a un umbral de potencial de acción. Por consiguiente, los métodos de la presente invención se pueden usar para bloquear o inhibir los potenciales de acción en una célula nerviosa particular o en una parte de la misma (por ejemplo, un axón o una parte del mismo) mediante la administración de luz de una longitud de onda de activación a la célula nerviosa o a una parte específica de la célula nerviosa. Cabe destacar que, los potenciales de acción pueden seguir propagándose a través de otras partes de la célula nerviosa o axón que no se iluminan con luz de una longitud de onda que activa la proteína de canal aniónico activada por luz de la presente invención. De esta manera, se consigue especificidad para inhibir potenciales de acción en células diana específicas o partes específicas de las mismas.

Modelado de enfermedades o afecciones que implican potenciales de acción

En algunos casos, los métodos de la presente invención se pueden utilizar para estudiar y/o modelar ciertas enfermedades o afecciones en un sujeto, tales como condiciones que implican o se producen como resultado de una formación inadecuada de potenciales de acción y/o un bloqueo inadecuado de la formación de potenciales de acción dentro de una célula. Por ejemplo, los métodos de la presente invención se pueden usar para inhibir específicamente la formación de potenciales de acción en células diana, tales como células nerviosas diana específicas, para estudiar

los efectos del bloqueo de la formación de potenciales de acción en esas células. En algunos casos, los métodos de la presente invención se pueden usar para inhibir selectivamente la formación de potenciales de acción en ciertas partes de una célula diana, tales como un axón de una célula nerviosa diana, para estudiar los efectos de la inhibición de la formación de potenciales de acción en la parte seleccionada de la célula diana. Estos métodos pueden usarse como modelos de enfermedades o afecciones en las que no se forman de manera apropiada potenciales de acción en una célula diana o una parte de la misma, o en la que se forman erróneamente potenciales de acción en una célula diana o una parte de la misma.

En algunos casos, los métodos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, para la selección de compuestos que pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican la formación de potenciales de acción en células diana, o la incapacidad de formar potenciales de acción en células diana. En algunos casos, los métodos de selección implican cultivar células *in vitro* y poner en contacto las células cultivadas con un ácido nucleico que codifica una o más de las proteínas de canal aniónico activadas por luz de la presente invención, de tal manera que las células cultivadas expresan la proteína de canal aniónico. Una célula cultivada que expresa la proteína de canal aniónico se pone en contacto con un compuesto de ensayo y posteriormente la célula se expone a luz de una longitud de onda de activación para inhibir la formación de potenciales de acción dentro de la célula o una parte de la misma. La capacidad del compuesto de ensayo para provocar un efecto o respuesta deseada de la célula mientras se está inhibiendo la formación del potencial de acción puede ser útil en el tratamiento de una enfermedad o afección particular.

En algunos casos, los métodos de la presente invención se pueden usar en modelos animales (incluyendo, entre otros, modelos animales transgénicos) de enfermedades o afecciones asociadas a la formación inadecuada de potenciales de acción dentro de células diana, o partes de las mismas, o asociadas con el bloqueo de la formación de potenciales de acción dentro de células diana, o partes de las mismas. Por ejemplo, en algunos casos, una célula diana de un animal (tal como una célula nerviosa, por ejemplo, una célula cerebral de un roedor) puede ponerse en contacto con un ácido nucleico que codifica una proteína de canal aniónico activada por luz modificada por ingeniería genética de la presente invención, de modo que la proteína diana exprese la proteína de canal aniónico. A continuación, la célula diana se ilumina con luz de una longitud de onda de activación para inhibir la formación de potenciales de acción en la célula diana. Después puede examinarse el efecto de la inhibición de la formación del potencial de acción dentro de la célula diana, o una parte de la misma, en el animal. El uso de animales transgénicos que sobreexpresan uno o más productos génicos o el uso de animales transgénicos "knock-out" que no expresan uno o más productos génicos, se puede usar para investigar el papel de productos génicos específicos en la formación de potenciales de acción en células diana.

Métodos de tratamiento

En algunos casos, un método de la presente invención implica la modulación de la actividad de una célula diana *in vivo*. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de canal aniónico sensible a la luz de la presente invención se introduce en una célula diana, donde el polipéptido de canal aniónico sensible a la luz codificado se produce en la célula; y el polipéptido de canal aniónico sensible a la luz se activa mediante la exposición a luz de una longitud de onda de activación.

En algunos casos, los métodos de la presente invención se utilizan para tratar a una afección o trastorno en un paciente, tal como una afección o trastorno neurológico, mediante modulación optogenética de los potenciales de acción de células diana dentro del paciente. En algunos casos, los métodos de la presente invención implican la introducción de una proteína de canal aniónico activada por luz modificada por ingeniería genética en un tejido diana dentro del paciente. En algunos casos, la introducción de las proteínas de canal aniónico de la presente invención en el tejido diana se realiza utilizando un dispositivo de liberación de la presente invención. Los polinucleótidos que codifican las proteínas de canal aniónico de la presente invención se introducen en el tejido diana y las proteínas se expresan en células diana (por ejemplo, células nerviosas) en el tejido diana y se insertan en la membrana plasmática de las células diana.

A continuación, un dispositivo generador de luz se coloca para iluminar el tejido diana con luz de una longitud de onda de activación cuando se activa el dispositivo generador de luz. El dispositivo generador de luz se activa (por el paciente o por un cuidador (por ejemplo, personal médico)) para administrar luz al tejido diana para hacer que las proteínas de canal aniónico activadas por la luz permitan el paso de aniones (por ejemplo, aniones cloruro) a través de la membrana plasmática e hiperpolaricen la membrana plasmática, inhibiendo así la formación de potenciales de acción dentro de la célula o células del tejido diana.

Por lo tanto, la formación de potenciales de acción dentro de la célula se bloquea durante el periodo de duración del efecto del pulso de luz y la hiperpolarización resultante de la membrana plasmática. Por consiguiente, los métodos de la presente invención se pueden usar para bloquear la formación de un potencial de acción en una célula nerviosa introduciendo las proteínas de canal aniónico de la presente invención en la célula nerviosa e iluminando la célula nerviosa con la luz de una longitud de onda de activación desde un dispositivo generador de luz. Como la duración del bloqueo del potencial de acción se puede adaptar para que sea más larga que la duración de un pulso de luz, la inhibición de la formación del potencial de acción se puede lograr mediante la administración de luz pulsada, en lugar

de la administración de luz continua.

En algunos casos, los métodos de la presente invención implican tratar en un sujeto un trastorno mediante la inhibición de la formación de potenciales de acción en un tejido diana. Por consiguiente, en algunos casos, los métodos de la presente invención implican tratar a un sujeto introduciendo en una célula diana una proteína de canal aniónico activada por la luz. Se introducen polinucleótidos que codifican estas proteínas en la célula diana, y las proteínas se expresan por la célula diana y se insertan en la membrana plasmática de la célula diana. A continuación, la célula diana se ilumina con luz de una longitud de onda de activación procedente de un dispositivo generador de luz para hacer que la proteína de canal aniónico activado por luz permita el flujo de aniones (por ejemplo, aniones cloruro) a través de la membrana plasmática desde el exterior de la célula al interior de la célula.

Una vez dentro de la célula, los aniones de cloruro hiperpolarizan la membrana para inhibir la formación de un potencial de acción. La hiperpolarización de la membrana evita la formación de un potencial de acción y, por lo tanto, evita que la célula, por ejemplo, genere potenciales de acción en las células circundantes, por ejemplo, células nerviosas vecinas; intervenga en la liberación de neurotransmisores, moduladores u hormonas; intervenga en de la contracción muscular; y similares hasta que se disipe el efecto de hiperpolarización de la membrana. Por consiguiente, los métodos de la presente invención se pueden usar para tratar en un sujeto un trastorno mediante el bloqueo de la formación de potenciales de acción dentro de una célula diana. Como la duración de la hiperpolarización de la membrana se puede adaptar para que sea más larga que la duración del pulso de luz, la inhibición de la formación del potencial de acción se puede lograr mediante la administración de luz pulsada, en lugar de la administración de luz continua.

Por consiguiente, los métodos de la presente invención se pueden usar para tratar cualquier enfermedad o afección en la que el bloqueo o la inhibición de la formación de un potencial de acción de una célula diana, o a lo largo de una parte particular de una célula diana, tendría un efecto terapéutico para el paciente. Los ejemplos de aplicaciones terapéuticas de los métodos de la presente invención incluyen, sin limitación, terapia para trastornos del ritmo cardiaco, tales como alteraciones del ritmo, cardioversión, desfibrilación, resincronización u otras afecciones relacionadas con el corazón; terapia gastrointestinal, tal como terapia para tratar la obesidad, trastornos de motilidad (por ejemplo, gastroparesia), dispepsia, u otras terapias, terapia para el tejido del suelo pélvico (por ejemplo, tejido nervioso sacro o pudendo) para ayudar a la terapia del suelo pélvico, tal como terapia del dolor, terapia de incontinencia urinaria o fecal, disfunción sexual u otras terapias; terapia de nervios craneales, tales como terapia para aliviar la neuralgia occipital, neuralgia del trigémino, dolor facial, dolores de cabeza de tipo migraña; terapia para el tratamiento del dolor, así como dolor nociceptivo o dolor neuropático; terapia para afecciones neurológicas y/o psiquiátricas; terapia para afecciones endocrinas; o similares. La especificidad se puede lograr como se ha indicado anteriormente mediante la inhibición de la formación del potencial de acción en subdominios específicos o partes de la arborización axonal o célula.

KITS

También se proporcionan kits que incluyen al menos los sistemas y dispositivos de la presente invención o componentes de los mismos, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, e instrucciones sobre cómo utilizar los sistemas y/o dispositivos de la presente invención para modular de manera optogenética los potenciales de acción en un tejido diana. En algunos casos, un kit puede incluir uno o más de los polinucleótidos, vectores o composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los kits de acuerdo con los casos de la presente divulgación también pueden incluir uno o más dispositivos, tales como uno o más dispositivos de liberación, uno o más dispositivos generadores de luz y/o uno o más dispositivos de control.

Las instrucciones para usar los sistemas y dispositivos como se ha analizado anteriormente generalmente se registran en un medio de registro adecuado. Por ejemplo, las instrucciones pueden estar impresas en un sustrato, tal como papel o plástico, etc. Como tales, las instrucciones pueden estar presentes en los kits como un prospecto, en la etiqueta del recipiente del kit o componentes del mismo (es decir, asociadas con el envasado o subenvasado), etc. En otros casos, las instrucciones están presentes como un archivo de datos de almacenamiento electrónico presente en un medio de almacenamiento adecuado legible por ordenador, por ejemplo, un medio de almacenamiento digital, por ejemplo, un CD-ROM, disquete, etc. Las instrucciones pueden tener cualquier forma, incluyendo instrucciones completas sobre cómo usar los sistemas y dispositivos o como una dirección de sitio web con la cual se puede acceder a las instrucciones publicadas en Internet.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo hacer y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni debe considerarse que los experimentos mostrados a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio ponderal, la temperatura está en grados Celsius y la presión es la atmosférica o está próxima a esta. Pueden usarse abreviaturas convencionales, por ejemplo, pb, par(es) de bases; kb, kilobase(s); pl, picolitro(s); s,

segundo(s); min, minuto(s); h, hora(s); aa, aminoácido(s); kb, kilobase(s); pb, par(es) de bases; nt, nucleótido(s); i.m., por vía intramuscular; i.p., por vía intraperitoneal; s.c., por vía subcutánea; y similares.

MATERIALES Y MÉTODOS

En los ejemplos proporcionados a continuación se usaron los siguientes materiales y métodos.

Representaciones estructurales

Las figuras de la estructura C1C2 se generaron utilizando el sistema de gráficos moleculares PyMOL, Versión 1.7.0.1 (Schrödinger, LLC; PNAS 98:10037-41, 2001).

Mutagénesis puntual de C1C2

Se introdujeron mutaciones C1C2 utilizando el kit de mutagénesis dirigida al sitio QuickChange™ (Agilent) y se purificaron con los kits de minipreparación de espín QIAprep™ (Qiagen) después de la transformación y amplificación en *E. coli.* Se usaron vectores de AAV que llevaban el promotor α de CaMKII para la expresión de proteínas en neuronas y se usó un vector pcDNA3.1 que llevaba el promotor de CMV para la expresión en células HEK. Todos los clones se fusionaron con el gen eYFP (proteína fluorescente amarilla mejorada) para microscopía de fluorescencia.

Preparación de cultivos neuronales y formación de imágenes

Se cultivaron neuronas primarias del hipocampo a partir de crías de rata Sprague-Dawley del día 0 (P0) postnatal (Charles River). Se aislaron las regiones CA1 y CA3, se digirieron con 0,4 mg/ml de papaína (Worthington) y se pusieron en cubreobjetos de vidrio de 12 mm recubiertos previamente con Matrigel 1:30 (Beckton Dickinson Labware), a una densidad de 65.000 células por pocillo en placas de 24 pocillos. Las células cultivadas se mantuvieron en medio Neurobasal-A (Invitrogen) que contenía FBS al 1,25 % (HyClone), suplemento B-27 al 4 % (Gibco), Glutamax 2 mM (Gibco) y 2 mg/ml de fluorodesoxiuridina (FUDR, Sigma), y se mantuvieron en una incubadora de cultivo húmedo con 5 % de CO_2 a 37 ° C.

Las células se transfectaron a los 6-10 días *in vitro* (DIV). Se preparó una mezcla de ADN-$CaCl_2$ que contenía lo siguiente por cada pocillo a transfectar: 2 µg de ADN (preparado usando un kit de preparación sin endotoxina (Qiagen)), 1,875 µl de $CaCl_2$ 2 M y agua estéril hasta un volumen total de 15 µl. Se añadieron 15 µl adicionales de solución salina tamponada con HEPES filtrada 2X (HBS, en mM: HEPES 50, Na_2HPO_4 1,5, NaCl 280, pH 7,05 con NaOH) por mezcla de ADN-$CaCl_2$ y la mezcla de ADN-$CaCl_2$-HBS resultante se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Durante este tiempo, se retiró el medio de crecimiento neuronal de los pocillos y se guardó a 37 °C, y se reemplazó con 400 µl de medio esencial mínimo (MEM) precalentado. Una vez completada la incubación de la mezcla de ADN-$CaCl_2$-HBS, la mezcla se añadió gota a gota en cada pocillo y las placas se mantuvieron en la incubadora de cultivo durante 45-60 minutos. Posteriormente, cada pocillo se lavó tres veces con 1 ml de MEM precalentado y luego se reemplazó el MEM con el medio de crecimiento neuronal original. Las células transfectadas se devolvieron después a la incubadora de cultivo hasta los registros.

Para obtener imágenes confocales de neuronas que expresaban opsina-eYFP, se fijaron cubreobjetos de células transfectadas con expresión durante 15 minutos en paraformaldehído al 4 % y se montaron con PVA-DABCO. Las imágenes se adquirieron con un microscopio confocal Leica DM600B y se usaron los mismos ajustes en todas las imágenes.

Registros electrofisiológicos en neuronas del hipocampo

Se acopló el motor Spectra X Light (Lumencor) al puerto de fluorescencia de un microscopio Olympus BX61WI para detectar la expresión de eYFP y administrar luz para la activación de opsina. Se usaron filtros 475/15 y 632/22 se usaron para luz azul y luz roja respectivamente, y se midió la densidad de potencia de luz a través de un objetivo 40X con un medidor de potencia (ThorLabs). Se obtuvieron registros de células completas con micropipetas para fijación de membrana (4-6 Mω) extraídas de capilares de vidrio (Sutter Instruments) con un extractor horizontal (P-2000, Sutter Instruments). La solución de registro externa contenía (en mM): NaCl 135, KCl 4, HEPES 10, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 2, D-glucosa 30, pH 7,3 con bloqueantes de transmisión sináptica D-APV 25 µM, NBQX 10 µM. La solución de registro de la solución interna contenía (en mM): K-gluconato 140, HEPES 10, EGTA 10, MgCl2 2, pH 7,3. Las mediciones se corrigieron para el potencial de unión líquida de + 16 mV. Se usaron puentes de agar CsCl 3 M para el electrodo de referencia en todos los registros. Se supervisó la resistencia en serie a lo largo de todos los registros para comprobar la estabilidad. Los registros se realizaron utilizando un amplificador MultiClamp700B (Molecular Devices). Se usó el software pClamp10.3 (Molecular Devices), OriginLab8 (Origin-Lab) y Sigmaplot (SPSS) para registrar y analizar los datos.

La fotocorriente estacionaria tras la activación de la luz se usó como la medida de amplitud de fotocorriente a diferentes potenciales de membrana. El potencial de inversión (Vrev) se definió como el punto en el que la amplitud de fotocorriente estacionaria era 0 pA. El umbral de potencial de acción se midió en el punto de desviación de voltaje en

el que la derivada de primer orden del potencial de membrana (dV/dt) presentaba una transición brusca. normalmente > 10 mV/ms. El potencial de membrana en reposo de la célula se midió en una pinza de corriente después de alcanzar la configuración de célula entera. La resistencia de entrada se calculó a partir de las respuestas de corriente en estado estacionario evocadas por etapas de hiperpolarización de 20 mV en fijación de voltaje. Para investigar la inhibición del potencial de acción, se ensayaron células que expresaban en dos protocolos de inducción de espigas diferentes. Se evocaron espigas eléctricamente con inyecciones de corriente intracelular, con pulsos eléctricos cortos (30 ms de ancho de pulso, 50-280 pA) 10 Hz o con un pulso eléctrico continuo de 3 s. Se aplicó luz durante 1 s (durante el tren de 10 Hz) o 0,5 s (durante el pulso continuo) durante la mitad de la inyección de corriente eléctrica. La probabilidad de inhibición de las espigas se calculó como la fracción de espigas evocadas eléctricamente que se bloquearon durante el periodo del pulso de luz de la estimulación eléctrica.

Preparación de cultivo de células HEK

Se mantuvieron cultivos de células renales embrionarias humanas (HEK-293: ATCC® CRL-1573™) en 50 ml de medio Eagle modificado por Dulbecco (Life Technologies) que contenía 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina, así como suero bovino fetal a una dilución de 1:10. Se cultivaron células HEK en incubadoras a 37 °C/5 % de CO_2 y se transfirieron a un nuevo matraz de cultivo de 225 cm^2 (Thermo) cada 3 a 4 días a diluciones de pase que variaban de 1:5 a 1:8. 24 h antes de las transfecciones de ADN, las células se pusieron en cubre os de vidrio recubiertos con poli-D-lisina de 2 cm y se mantuvieron en placas de cultivo de 24 pocillos (Thermo) con 500 µl de medio de crecimiento. 24 h antes de los registros, se transfectaron células HEK con 1,6 µl de ADN plasmídico por pocillo utilizando 2 µl de Lipofectamine 2000 (Life Technologies).

Electrofisiología de células HEK

Las células que expresaban ChR se identificaron mediante fluorescencia de eYFP y se registraron ~ 18 a 30 horas después de la transfección. Se utilizaron los mismos equipos y métodos que para las neuronas. Las mediciones se realizaron en fijación de voltaje a potenciales de membrana entre -75 y +55 mV. Se utilizó un puente de agar de CsCl 3 M externo en todos los registros. Todas las construcciones se caracterizaron utilizando los mismos registros internos y externos. Todas las construcciones se caracterizaron primero utilizando la misma solución interna y externa que en las neuronas y se corrigieron para el potencial de unión correspondiente, y se usaron fotocorrientes estacionarias para el análisis de datos. Los espectros de activación para C1C2, iC1C2 y NpHR se determinaron midiendo fotocorrientes estacionarias a -75 mV en respuesta a bajas intensidades de luz a 0,65 mW/mm^2 para evitar la saturación. Se utilizaron filtros paso banda de 20 nm (Thorlabs) para aplicar luz a diferentes longitudes de onda (en nm): 400, 420, 440, 460, 470, 480, 490, 500, 520, 540, 560, 570, 580, 590, 600, 620, 630, 650. Todas las fotocorrientes se normalizaron con respecto a valores de referencia a 470 nm (C1C2 e iC1C2) o 570 nm (NpHR). La cinética del cierre del canal se cuantificó ajustando las fotocorrientes después del apagado con funciones mono-exponenciales para obtener los valores de tau_{off} correspondientes. Las mediciones de sensibilidad a la luz se llevaron a cabo a 470 nm (C1C2, iC1C2) o 560 nm (NpHR). La luz se aplicó a intensidades de 0,0021 a 5 mW/mm^2 y fotocorrientes normalizadas de manera correspondiente al valor a la intensidad de luz máxima.

Las selectividades de iones se determinaron variando la composición de iones y el pH de las soluciones internas y externas. Soluciones externas contenidas (en mM) $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 2, NaCl 120, CsCl 120 o Na-gluconato 120, ácido cítrico/citrato de Na 10 (pH 6) o HEPES 10 (pH 7,3) o Tris 10 (pH 9). Soluciones internas contenidas (en mM) $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 2, KCl 120, CsCl 120 o K-gluconato 120, ácido cítrico/citrato de Na 10 (pH 6) o HEPES 10 (pH 7,3) o Tris 10 (pH 9). Se realizaron correcciones del potencial de unión en cada condición (en mV): $KCl_{int}/NaCl_{ext}$ = 4, $KCl_{int}/CsCl_{ext}$ = -0,6, $KCl_{int}/NaGluc_{ext}$ = -6,2, KGlu-$c_{int}/NaCl_{ext}$ = 15,8, $CsCl_{int}/NaCl_{ext}$ = 4,6. Se usó la ecuación de Nernst para determinar el potencial de Nernst para cationes, Cl- y protones bajo cada composición iónica externa e interna y pH. Se utilizó una ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz adaptada para calcular la proporción de permeabilidad de protones frente a Cl^- en iC1C2. Se supuso que la permeabilidad para Na + y K + era cero, que tuvo como resultado:

$$V_{rev}=\frac{RT}{F}ln\frac{P_H[H^+]_{ext}+P_{Na}[Na^+]_{ext}+P_K[K^+]_{ext}+P_{Cl}[Cl^-]_{int}}{P_H[H^+]_{int}+P_{Na}[Na^+]_{int}+P_K[K^+]_{int}+P_{Cl}[Cl^-]_{ext}}$$

$$V_{rev}=\frac{RT}{F}ln\frac{P_H[H^+]_{ext}+P_{Cl}[Cl^-]_{int}}{P_H[H^+]_{int}+P_{Cl}[Cl^-]_{ext}}$$

$$\alpha=\frac{P_{Cl}}{P_H}$$

$$V_{rev}=\frac{RT}{F}ln\frac{[H^+]_{ext}+\alpha[Cl^-]_{int}}{[H^+]_{int}+\alpha[Cl^-]_{ext}}$$

R = constante de gas, F = constante de Faraday, T = temperatura absoluta.

El análisis estadístico se realizó con una prueba t o un ANOVA de dos vías y una prueba de Mann-Whitney para datos no paramétricos, utilizando el software Origin8 (OriginLab) y Sigmaplot (SPSS). Los datos se presentan como media ± sem y las barras de error indican que un valor de p de sem <0,05 se define como estadísticamente significativo.

Ejemplo 1: selección de proteínas de canales aniónicos activadas por luz guiada por la estructura

Se realizó una selección guiada por la estructura introduciendo mutaciones dirigidas a un solo sitio en C1C2 (FIG 1, Panel A). Todas las variantes se expresaron en neuronas de hipocampo de rata cultivadas y las fotocorrientes se ensayaron utilizando una fijación de membrana de célula entera para garantizar el funcionamiento adecuado de las neuronas ($[Cl^-]$ externo/interno: 147 mM/4 mM). Las amplitudes de fotocorriente estacionarias se cuantificaron a través de un intervalo de potenciales de mantenimiento (FIG. 1, Panel B), prestando una atención especial a V_{rev}, para identificar variantes de permeabilidad (FIG. 1, Panel C). C1C2 presentó un valor de V_{rev} de -7 mV en estas condiciones, que es típico para canales catiónicos no específicos. Ciertas mutaciones con potentes efectos sobre V_{rev} mostraron efectos adversos concomitantes sobre los tamaños de las fotocorrientes (por ejemplo, E136R y E140K; FIG. 1, Panel B) y no se estudiaron más a fondo. Otras mutaciones más prometedoras, tales como N297Q y H173R, mostraron tanto corrientes potentes como valores de V_{rev} alterados (FIG. 1, Panel C), y se combinaron en una serie de mutaciones integradas de manera creciente. Tanto la mutación quíntuple T98S/E129S/E140S/E162S/T285N como la mutación cuádruple V156K/H173R/V281K/N297Q mostraron un valor de V_{rev} desplazado prominentemente (en el intervalo de -40 mV) pero manteniendo la funcionalidad (FIG. 1, Paneles D y E).

Estas construcciones se combinaron para generar una variante de mutación nónuple con cambios contiguos en la distribución de potencial electrostático esperada (FIG 2, Panel A, FIG. 5). La variante nónuple se expresó en células HEK-293 para ensayar tanto el valor de V_{rev} como la permeabilidad en condiciones de composición iónica controladas y fijación de voltaje optimizada (FIG. 2, Panel B). Las corrientes fotoeléctricas se cartografiaron en un amplio intervalo de potenciales de membrana (FIG 2, Panel C) (de -75 mV a +55 mV; Métodos). En estas condiciones ($[Cl^-]$ externo/interno: 147 mM/4 mM), la mutación nónuple combinada mostró un valor de V_{rev} de -61 mV, desplazado mucho más negativamente que la cadena principal de C1C2 o la construcción parental 4x o 5x (FIG. 2, Panel D). A pesar de este gran cambio en la funcionalidad, las fotocorrientes de pico y estacionarias se mantuvieron rápidas y robustas (prediciendo la idoneidad para optogenética, especialmente porque este canal también podría reclutar un mecanismo de resistencia de membrana reducida para la inhibición del disparo), y se mantuvo el espectro de activación de luz azul original de C1C2, en comparación con la capacidad de activación por rojo de la bomba de Cl^- eNpHR3.0 (manteniendo así un canal separable para el control inhibidor en aplicaciones optogenéticas; FIG. 2, Panel D). Esta variante nónuple se denominó "iC1C2".

Como el valor de V_{rev} desplazado podría ser atribuible al aumento de la selectividad por K^+ o una nueva conductancia de Cl^-, se midió V_{rev} en composiciones iónicas variables (corregidas por el potencial de unión calculado que surge de cada condición; Métodos) para determinar la selectividad de iones específica de iC1C2. Las ChR son altamente permeables para los protones y normalmente no muestran selectividad entre K^+ y Na^+. Por lo tanto, con una composición de solución de pipeta de KCl 120 mM a pH 7,3 y una solución de baño de NaCl 120 mM también a pH 7,3, no se esperaría prácticamente ningún gradiente químico para los iones infiltrantes y, de hecho, en estas condiciones el valor de V_{rev} tanto para C1C2 como para iC1C2 fue ~ 0 mV (FIG. 2, Panel F). El reemplazo de KCl externo por CsCl crearía un fuerte gradiente dirigido hacia afuera para los iones K+ y, como es de esperar en esta condición, el valor de V_{rev} de C1C2 cayó a -17,4 mV lo cual es coherente con que K^+ sea un importante portador de carga. Sin embargo, no se produjo tal desplazamiento de V_{rev} en el caso de iC1C2 (V_{rev} = -1mV). Estos datos no confirman la hipótesis de que iC1C2 consigue un desplazamiento de V_{rev} por aumento de la conductancia de K^+ y, de hecho, iC1C2 no muestra conducción apreciable de K^+ en estas condiciones (FIG 2, Panel F). Para ensayar la otra posibilidad de la nueva conductividad de Cl^-, se reemplazó el Cl^- externo con gluconato (para un gradiente del elemento químico Cl^- de 8 mM_{ext}/128 mM_{int} y desplazamiento de su potencial de Nernst a +71 mV). A pesar de este fuerte gradiente de Cl^- dirigido hacia afuera, C1C2 no mostró cambio en V_{rev} (0 mV), lo cual era esperado ya que el C1C2 nativo no conduce Cl^-. Por el contrario, iC1C2 presentó un valor de V_{rev} desplazado positivamente de +48 mV, revelando una fuerte contribución de Cl^- a la fotocorriente (FIG. 2, Panel F). Por último, Se reemplazó el Cl^- interno con gluconato para crear un fuerte gradiente de $^-$ dirigido hacia el interior ($[Cl^-]_{ext}$ 128 mM/$[Cl^-]_{int}$ 8 mM; $V_{Nernst-\alpha}$ = -71mV). El valor de V_{rev} resultante fue -6 mV para C1C2, pero -57 mV para iC1C2, confirmando una potente contribución de los iones Cl^- conducidos a las fotocorrientes de iC1C2 (FIG. 2, Panel G).

Como el valor de V_{rev} para iC1C2 no era idéntico al $V_{Nernst-Cl}$ calculado, También podrían conducirse otros iones, tales como protones. Para explorar esta posibilidad en gradientes fisiológicos de Cl^-, se alteraron las concentraciones de protones de las soluciones interna y externa mientras se mantenía el gradiente químico de Cl^- dirigido hacia el interior (128 mM_{ext}/8 mM_{int}; $V_{Nernst-Cl}$ = -71 mV) (FIG. 2, Panel H). El pH de las soluciones externa e interna se varió de forma conjunta (sin gradiente químico de protones; $V_{Nernst-H+}$ = 0 mV) y se midieron las respuestas de iC1C2 a pH fisiológico (7,3) y bajo (6,0), con concentraciones de protones internas/externas emparejadas. La expectativa era que a un pH más bajo y un potencial de membrana más negativo, los protones contribuirían más a la fotocorriente de iC1C2 y, por lo tanto, desplazarían positivamente V_{rev} hacia el potencial de Nernst de 0 mV para protones. Sorprendentemente, el valor de V_{rev} de iC1C2 se desplazó más negativamente a pH 6 en comparación con pH 7,3 (FIG 2, Panel H), lo que sugiere que iC1C2 conduce Cl^- incluso de manera más robusta y mantiene un valor de V_{rev} prominentemente negativo a valores de pH más bajos. Las fotocorrientes totales de iC1C2 fueron mayores a valores de pH más bajos (FIG. 2, Paneles I y J), lo cual es coherente con una permeabilidad mejorada por protones de Cl^-. La relación de permeabilidad entre Cl^- y protones se calculó a los diferentes valores de pH ($\alpha = PCl/PH$, véase Métodos). De hecho, a pH 6, el aporte de Cl^- a la corriente global fue 35 veces mayor que a pH 7,3, lo que sugiere que incluso las excursiones a un pH más

bajo, como puede ocurrir durante la actividad neuronal extrema, no afectarán a la importante conductancia de Cl^-.

Ejemplo 2: expresión de proteínas de canales aniónicos activadas por luz en neuronas cultivadas

Se expresaron C1C2 y iC1C2, cada una fusionada a la proteína fluorescente amarilla mejorada (eYFP), en neuronas de hipocampo cultivadas (FIG. 5). Los potenciales medios de reposo no fueron diferentes (C1C2: -65 mV; iC1C2: -69 mV) y las resistencias de entrada estaban en el intervalo esperado (por encima de 200 Mω) para ambas construcciones. Se determinó V_{rev} (FIG. 3, Panel A), que para iC1C2 (V_{rev} = -64 mV) se había desplazado negativamente en 56 mV en comparación con C1C2 (V_{rev} = -7 mV) (FIG. 3, Panel B). Este valor de V_{rev} de iC1C2 se encuentra más negativo que el umbral medido para la generación de AP (VAP = -55 mV) (FIG. 3, Panel C). Por consiguiente, a V_{AP}, en la fijación de voltaje C1C2 generó una fotocorriente dirigida hacia el interior de -475 pA, mientras que iC1C2 produjo una fotocorriente dirigida hacia afuera de +42 pA; en la fijación de corriente, C1C2 despolarizó a las neuronas en +20 mV, mientras que iC1C2 hiperpolarizó las neuronas en -3 mV (FIG. 3, Panel D). Además, la resistencia de entrada disminuyó aproximadamente un 50 % durante la luz en las células que expresaban iC1C2, lo que indica un aumento del flujo de iones a través de los poros de la membrana, y después de la desaparición de la luz se recuperaron los niveles originales (FIG. 3, Panel E).

Los efectos de resistencia de entrada de iC1C2 y los efectos de polarización de la membrana de iC1C2 que, en conjunto, tenderían a mantener el potencial de membrana por debajo del umbral de ráfaga de espigas (FIG. 3, Panel F), sugirieron utilidad en el control optogenético del disparo. De hecho, la activación óptica de iC1C2 fue suficiente para inhibir las espigas evocadas eléctricamente sin ejercer un efecto de despolarización (FIG. 4, Paneles A-C). Para explorar más a fondo las propiedades de iC1C2, se mutó la cisteína-167 para imitar las mutaciones de función escalonada de la canalrodopsina, que desacelera el cierre del canal y prolonga la vida útil del estado conductor de iones; como resultado, una breve estimulación con luz induce una despolarización prolongada y la sensibilidad a la luz de las células que expresan estas variantes aumenta considerablemente. Las versiones inhibidoras en este documento definen las variantes de SwiChR (para ChR inhibidora de forma de onda escalonada), incluyendo C167T ($SwiChR_{CT}$) y C167A ($SwiChR_{CA}$). $SwiChR_{CT}$ se expresó primero en células HEK para determinar la cinética y la sensibilidad del canal. Las fotocorrientes dirigidas tanto hacia el interior como hacia afuera se estabilizaron por órdenes de magnitud después del apagado (FIG 4, Panel D). La constante de tiempo de cierre de canal (τ off) para $SwiChR_{CT}$ fue de 7,3 s, en comparación con los 24 ms para el iC1C2 parental (FIG. 4, Panel E). Aparte de la estabilidad, otra característica de las variantes de función escalonada es la capacidad de convertirse rápidamente en el estado cerrado tras la aplicación de luz con desplazamiento al rojo y, de hecho, el cierre del canal $SwiChR_{CT}$ se aceleró mediante la aplicación de luz de 632 nm ($SwiChR_{CT}$ τ off-632 = 375 ms) (FIG. 4, Panel E). Otra característica de las variantes de función escalonada es una mayor sensibilidad a la luz de las células de expresión, que se convierten eficazmente en integradores de fotones para pulsos de luz largos. De hecho, Las células que expresaban Swi-ChR_{CT}mostraron un aumento de 25 veces en la sensibilidad a la luz en comparación con iC1C2, y un aumento de 200 veces en comparación con el inhibidor basado en la bomba NpHR (FIG. 4, Panel F). Se observaron resultados similares en neuronas; $SwiChR_{CT}$ generó una corriente hacia afuera en el umbral de AP en neuronas con potencial de inversión de -61 mV y -67 mV para $SwiChR_{CA}$ (FIG. 4, Panel G; FIG. 7). Esto fue suficiente para inhibir de forma estable y reversible el disparo (Figura 4, Panel H; FIG. 7) con una corriente mínima de transmisión directa (FIG. 4, Panel G; FIG. 7) o cambio de potencial de membrana (FIG. 4, Panel H; FIG. 7), presentando propiedades deseables para la investigación optogenética.

Se demostró la conversión guiada por la estructura de una ChR selectiva de cationes en un canal de Cl^- activado por luz. El mecanismo de iC1C2 proporciona más inhibición fisiológica que no requiere un gran cambio de potencial de membrana, y las variantes permiten mejorar la estabilidad y la sensibilidad a la luz en órdenes de magnitud sobre las herramientas inhibidoras existentes. Las estrategias de bloqueo de despolarización con herramientas excitadoras, aunque son útiles en algunas situaciones, pueden no inhibir de forma fiable todas las células establecidas como diana, ya que las intensidades de la luz son altamente variables en el tejido de dispersión; por el contrario, las herramientas basadas en iC1C2 solo pueden despolarizar membranas a V_{rev} de ~ -64 mV (muy por debajo de V_{AP}) e hiperpolarizar cuando el potencial de membrana está por encima de V_{rev} (FIG. 3, Panel F).

Aunque se deducen aspectos de la funcionalidad final por el diseño (por ejemplo, la eliminación de restos ácidos y la introducción de restos básicos; FIG. 2, Panel A), aún quedan por explorar a fondo otras propiedades. La nueva permeabilidad de Cl^- de iC1C2 no solo proporciona una ilustración inesperadamente eficaz de la conversión de un canal catiónico en un canal aniónico, sino que también demuestra el diseño guiado por la estructura de ChR para nuevas clases de funcionalidad.

Ejemplo 3: interrupción selectiva de la señalización entre neuronas

Se identifica una red que comprende dos o más neuronas que se comunican entre sí. Se identifica una neurona diana en la red y se introduce un ácido nucleico que codifica un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención en la neurona diana. La introducción del ácido nucleico en la neurona diana hace que el polipéptido de canal aniónico activado por luz se exprese por la neurona y se localice en la membrana plasmática de la neurona. Posteriormente, la neurona diana, o una parte de la misma, se ilumina con luz de una longitud de onda de activación. La iluminación hace que el polipéptido de canal aniónico activado por luz abra su poro de canal aniónico, lo que permite que entren en la neurona aniones cloruro e hiperpolaricen la membrana plasmática. La hiperpolarización de la

membrana plasmática de la neurona inhibe la señalización entre dos o más neuronas en la red al inhibir la formación de un potencial de acción en la neurona diana.

Ejemplo 4: tratamiento del dolor agudo y crónico

Se identifican una o más neuronas que están asociadas con la sensación de dolor por parte de un sujeto. Se introduce un ácido nucleico que codifica un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención en dichas una o más neuronas asociadas con la sensación de dolor. La introducción del ácido nucleico en dichas una o más neuronas hace que el polipéptido de canal aniónico activado por luz se exprese por la o las neuronas y se localice en la membrana plasmática de la o las neuronas. Posteriormente, la o las neuronas, o una parte de la o las mismas, se ilumina con luz de una longitud de onda de activación. La iluminación hace que el polipéptido de canal aniónico activado por luz abra su poro de canal aniónico, lo que permite que entren en la neurona aniones cloruro e hiperpolaricen la membrana plasmática. La hiperpolarización de la membrana plasmática de la neurona inhibe la formación de un potencial de acción en la neurona, bloqueando o aliviando de esta manera la sensación de dolor en el sujeto.

Ejemplo 5: tratamiento de tos mediante inhibición del nervio frénico

Se introduce un ácido nucleico que codifica un polipéptido de canal aniónico activado por luz de la presente invención en el nervio frénico de un sujeto que tiene necesidad de toser. La introducción del ácido nucleico en el nervio frénico hace que el polipéptido de canal aniónico activado por luz se exprese por el nervio frénico y se localice en la membrana plasmática del nervio frénico. Posteriormente, el nervio frénico, o una parte del mismo, se ilumina con luz de una longitud de onda de activación. La iluminación hace que el polipéptido de canal aniónico activado por luz abra su poro de canal aniónico, lo que permite que entren aniones cloruro en el nervio frénico e hiperpolaricen la membrana plasmática. La hiperpolarización de la membrana plasmática del nervio frénico inhibe la formación de un potencial de acción en el nervio frénico, bloqueando o reduciendo de esta manera la necesidad de toser del sujeto.

Ejemplo 6: expresión de proteínas de canales aniónicos activadas por luz en neuronas cultivadas

Se ensayaron las construcciones ibC1C2_3.0 (SEQ ID NO: 96) y SwiChR_3.0 (SEQ ID NO: 108) en neuronas cultivadas en condiciones fisiológicas con concentraciones internas de cloruro 4 mM y 12 mM y se compararon con ibC1C2 (SEQ ID NO: 3) y SwiChR_CA (ibC1C2-C128A, SEQ ID NO: 15). A una concentración interna de cloruro de 4 mM, el potencial de inversión de ibC1C2_3.0 fue de -79 mV (± 1 mV, error típico de la media (sem)) en comparación con -64 mV (± 2 mV, sem) para ibC1C2 (SEC ID NO: 3) (FIG. 17, Panel A). Esto refleja una mayor selectividad por iones cloruro en ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96). Adicionalmente, las fotocorrientes en el umbral para la generación del potencial de acción (VAP = -55 mV) son 408 pA (± 60 pA, sem) para ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96) en comparación con 68 pA (± 9 pA, sem) en ibC1C2 (SEQ ID NO: 3), que refleja una mayor tasa de transporte para los iones cloruro. A una concentración interna de cloruro de 12 mM, los potenciales de inversión fueron -66 mV (± 1 mV, sem) para ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96), -59 mV (± 1 mV, sem) para ibC1C2 (SEC ID NO: 3), -65 mV (± 1 mV, sem) para SwiChR_3.0 (SEC ID NO: 108) y -55 mV (± 1 mV, sem) para SwiChR CA (SEC ID NO: 15) (FIG. 17, Panel B). Las fotocorrientes en VAP fueron 171 pA (± 31 pA, sem) para ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96), 23 pA (± 4 pA, sem) para ibC1C2 (SEC ID NO: 3), 91 pA (± 14 pA, sem) para SwiChR_3.0 (SEC ID NO: 108) y 21 pA para SwiChR CA (SEC ID NO: 15) (± 7 pA, sem). Ambas mediciones reflejan que las construcciones mejoradas tienen una mayor selectividad y conductividad de cloruro a altas concentraciones internas de cloruro. Como resultado, ibC1C2_3.0 (SEQ ID NO: 96) y SwiChR_3.0 (SEQ ID NO: 108) tienen una probabilidad significativamente mayor de inhibir los potenciales de acción evocados eléctricamente en las neuronas a concentraciones de cloruro internas altas y bajas. Las neuronas cultivadas se registraron en el modo de fijación de corriente y los potenciales de acción se evocaron mediante pulsos eléctricos de 30 ms de longitud a 10 Hz durante 6 segundos. 1 s después del inicio de la estimulación, se aplicó luz azul (475 nm, 5 $mW/mm)^2$) durante 4 segundos (FIG. 18, Panel A). A una concentración de cloruro 4 mM, ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96) inhibió el 100 % de todos los potenciales de acción, mientras que ibC1C2 (SEC ID NO: 3) inhibió el 58 % (± 12 %, sem) (FIG. 18, Panel B). A una concentración interna de cloruro de 12 mM, la probabilidad de inhibición fue del 96 % (± 4 %, sem) para ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96), 18 % (± 7 %, sem) para ibC1C2 (SEC ID NO: 3), 100 % para SwiChR_3.0 (SEC ID NO: 108) y 45 % para SwiChR_CA (SEC ID NO: 15) (± 13 %, sem) (FIG. 18, Panel C). Para demostrar las capacidades de las construcciones mejoradas, se aplicaron protocolos de inhibición aún más fuertes. Por ejemplo, se estimularon neuronas cultivadas que expresaban ibC1C2_3.0 (SEC ID NO: 96) durante 12 segundos a 20 Hz con pulsos eléctricos de 2 ms de longitud para evocar potenciales de acción (FIG. 19, Panel A). Se aplicó luz azul durante 10 s para inhibir el disparo. A una concentración de cloruro 12 mM, la probabilidad de inhibición fue del 86 % (± 13 %, sem) (FIG. 19, Panel C). Las construcciones que contienen mutaciones en la posición 128, tales como SwiChR CA (SEQ ID NO: 15) y SwiChR_3.0 (SEQ ID NO: 108), tienen un cierre de canal desacelerado, es decir, el poro del canal permanece abierto y conduce iones cloruro durante un período prolongado de tiempo después de que se haya interrumpido la excitación con luz azul. El canal puede cerrarse inmediatamente mediante la aplicación de luz roja (> 600 nm). Esto permite una inhibición prolongada de las actividades neuronales en aplicaciones breves de luz azul, que pueden recuperarse inmediatamente por pulsos de luz roja. Esta característica se demostró mediante la inhibición de potenciales de acción evocados eléctricamente durante hasta 1 minuto entre los pulsos de luz azul y roja en neuronas cultivadas a una concentración interna de cloruro de 12 mM (FIG. 18, Panel B, Panel C, FIG. 19, FIG. 20).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Deisseroth, Karl A
Lee, Soo Y
Ramakrishnan, Charu
Berndt, Andre

<120> PROTEÍNAS DE CANALES ANIÓNICOS ACTIVADAS POR LA LUZ MODIFICADAS POR INGENIERÍA GENÉTICA Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

<130> STAN-1115W0

<150> US 61/972.182
<151> 28/03/2014

<160> 170

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 1

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140
```

```
Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 2
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 2

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255
```

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
260 265 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
275 280 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
340 345

<210> 3
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 3

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

```
Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 4
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 4

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255
```

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 5
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 5

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

```
Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 6
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 6

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
```

```
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255
```

```
Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 7
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 7

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
```

```
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 8
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 8

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
```

```
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 9
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 9

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95
```

```
Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
```

340 345

<210> 10
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 10

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
165 170 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
180 185 190

Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
195 200 205

```
Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 11
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 11

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60
```

```
Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
340 345

<210> 12
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 12

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
165 170 175

```
Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 13
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 13

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30
```

```
Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His Glu
        35                  40                  45

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285
```

```
Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 14
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 14

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140
```

```
Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 15
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 15

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
```

```
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285
```

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 16
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 16

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
130 135 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
165 170 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala

180 185 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
195 200 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
210 215 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225 230 235 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
245 250 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 17
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 17

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

```
Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 18
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 18

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220
```

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225 230 235 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
245 250 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 19
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 19

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

```
Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 20
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 20

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255
```

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 21
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 21

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
130 135 140

```
Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 22
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 22

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
```

```
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285
```

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 23
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 23

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

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
35 40 45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
50 55 60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
85 90 95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
100 105 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
115 120 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
165 170 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala

```
                180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 24
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 24

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80
```

```
Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 25
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 25

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220
```

```
Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 26
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 26

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110
```

```
Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 27
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 27

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255
```

```
Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 28
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 28

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ser Asn Asp
    130                 135                 140
```

```
Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 29
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 29

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
```

```
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285
```

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305 310

<210> 30
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 30

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

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
35 40 45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
50 55 60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
85 90 95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
100 105 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
115 120 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
165 170 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala

180 185 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
195 200 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
210 215 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225 230 235 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
245 250 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305 310

<210> 31
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 31

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

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
35 40 45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
50 55 60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

```
Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 32
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 32

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220
```

```
Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 33
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 33

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Ser Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110
```

```
Gly His Arg Val Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 34
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 34

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255
```

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
260 265 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
275 280 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 35
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 35

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

```
Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 36
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 36

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220
```

```
Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 37
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 37

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
```

```
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 38
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 38

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15
```

```
Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
```

260 265 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
275 280 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 39
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 39

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

```
Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 40
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 40

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240
```

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
245 250 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
260 265 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
275 280 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 41
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 41

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

```
Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Ala Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 42

<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 42

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205
```

```
Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 43
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 43

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60
```

```
Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Ala Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 44
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 44

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
165 170 175

```
Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 45
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 45

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His Glu
```

```
        35                  40                  45

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Ala Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285
```

```
Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 46
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 46

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr
```

```
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 47
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 47

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15
```

```
Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
```

260 265 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 48
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 48

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
115 120 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
165 170 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
180 185 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
195 200 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
210 215 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225 230 235 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 49
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 49

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

```
Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300
```

Asp
305

<210> 50
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 50

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190
```

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
195 200 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
210 215 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225 230 235 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 51
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 51

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

```
Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 52
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 52

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220
```

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225 230 235 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 53
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 53

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala

```
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 54
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 54

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15
```

```
Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
```

260 265 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 55
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 55

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile Ser Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Lys Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
115 120 125

Pro Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145 150 155 160

```
Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 56
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 56

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45
```

```
Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300
```

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305 310 315 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
325 330 335

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

<210> 57
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 57

Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
20 25 30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
35 40 45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
50 55 60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65 70 75 80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
115 120 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145 150 155 160

```
Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 58
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 58

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15
```

```
Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270
```

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305 310

<210> 59
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 59

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
50 55 60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
85 90 95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
100 105 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145 150 155 160

```
Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 60
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 60

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
```

```
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300
```

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305 310 315 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
325 330 335

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

<210> 61
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 61

Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
20 25 30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
35 40 45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
50 55 60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65 70 75 80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
115 120 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser

```
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 62
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 62

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30
```

```
Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
```

```
          275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 63
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 63

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140
```

```
Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 64
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 64

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                  10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255
```

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
260 265 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
275 280 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
290 295 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305 310 315 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
325 330 335

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

<210> 65
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 65

Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
20 25 30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
35 40 45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
50 55 60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65 70 75 80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

```
Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 66
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 66

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                  10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220
```

```
Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 67
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 67

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80
```

```
Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335
```

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

<210> 68
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 68

Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
20 25 30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
35 40 45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
50 55 60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65 70 75 80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
115 120 125

Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser
165 170 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
180 185 190

```
Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 69
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 69

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
```

```
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 70
<211> 310

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 70

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
```

```
          195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 71
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 71

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95
```

```
Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 72
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 72

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240
```

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305 310

<210> 73
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 73

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
50 55 60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
85 90 95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
100 105 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr
115 120 125

```
Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 74
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 74

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15
```

```
Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270
```

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305 310

<210> 75
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 75

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
50 55 60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
85 90 95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
100 105 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145 150 155 160

```
Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 76
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 76

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
```

```
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Ala Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

                Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
                305                 310
```

<210> 77
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 77

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu Ile Ser Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Lys Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile Arg Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
```

```
          195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Lys Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 78
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 78

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95
```

```
Ile Thr Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Glu Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Glu Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Val Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Glu Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Asn Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val

340                 345
```

<210> 79
<211> 310
<212> PRT
<213> Chlamydomonas rheinhardtii

<400> 79

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ala Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Glu Ile Tyr Val Cys Ala Ile Glu Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Glu Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Gln Trp Leu Arg Tyr Ala Glu Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
```

```
     210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Asn Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Glu His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 80
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 80

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Thr Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110
```

```
Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Glu Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Glu Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Glu Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Val Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Glu Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Pro Tyr Gly Ser Ala Ile Gly His
        275                 280                 285

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

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 81
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 81

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                  10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Thr Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Glu Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Glu Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Glu Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Val Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Glu Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220
```

```
Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Pro Tyr Gly Ser Ala Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Asn Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Glu His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 82

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly
1               5                   10
```

<210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 83

```
Lys Ser Arg Ile Thr Ser Glu Gly Glu Tyr Ile Pro Leu Asp Gln Ile
1               5                   10                  15

Asp Ile Asn Val

20
```

<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 84

Phe Cys Tyr Glu Asn Glu Val
1 5

<210> 85
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 85

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

Val Thr Asn Pro Val Val Val Asn Gly Ser
20 25

<210> 86
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 86

Met Ala Gly His Ser Asn Ser Met Ala Leu Phe Ser Phe Ser Leu Leu
1 5 10 15

Trp Leu Cys Ser Gly Val Leu Gly Thr Glu Phe
20 25

<210> 87
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 87

Met Gly Leu Arg Ala Leu Met Leu Trp Leu Leu Ala Ala Ala Gly Leu
1 5 10 15

Val Arg Glu Ser Leu Gln Gly
20

<210> 88
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 88

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

Gln Asp

<210> 89
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 89

Val Lys Glu Ser Leu
1 5

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 90

Val Leu Gly Ser Leu
1 5

<210> 91
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 91

Asn Ala Asn Ser Phe Cys Tyr Glu Asn Glu Val Ala Leu Thr Ser Lys
1 5 10 15

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 92

Phe Xaa Tyr Glu Asn Glu
1 5

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 93

Phe Cys Tyr Glu Asn Glu Val
1 5

<210> 94
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 94

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

```
Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
```

305 310 315 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
340 345

<210> 95
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 95

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
165 170 175

```
Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 96
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 96

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30
```

```
Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285
```

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 97
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 97

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
130 135 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
165 170 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
180 185 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
195 200 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
210 215 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225 230 235 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
245 250 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 98
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 98

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

```
Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
340 345

<210> 99
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 99

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
165 170 175

```
Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 100
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 100

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His Glu
```

```
        35                  40                  45

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285
```

```
Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 101
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 101

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
```

```
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 102
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 102

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15
```

```
Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
```

260 265 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
275 280 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
340 345

<210> 103
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 103

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

```
Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 104
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 104

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240
```

```
Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 105
<211> 348
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 105

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95
```

```
Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205

Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 106
<211> 348

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 106

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser
        195                 200                 205
```

```
Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly
    210                 215                 220

Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp
                245                 250                 255

Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His
        275                 280                 285

Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Leu Ile His Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn Ile Gly Gly Thr Glu Ile Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Glu Asp Glu Ala Glu Ala Gly Ala Val
            340                 345
```

<210> 107
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 107

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60
```

```
Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 108
<211> 309

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 108

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205
```

```
Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 109
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 109

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
```

```
                100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 110
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético
<400> 110

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
```

245 250 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 111
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 111

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
130 135 140

```
Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 112
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 112

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30
```

```
Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285
```

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

Glu Ala Gly Ala Val
305

<210> 113
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 113

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
130 135 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
165 170 175

```
Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 114
<211> 309
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 114

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60
```

```
Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 115
<211> 309

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 115

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Asn Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Ala Asn Asp
    130                 135                 140

Tyr Asn Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Thr Thr Ala Ala Leu Ser Lys Gly Tyr Val Arg Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Met Gly Leu Cys Tyr Gly Ile Tyr Thr Phe Phe Asn Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205
```

```
Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val
305
```

<210> 116
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 116

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
```

```
                100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 117
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 117

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
```

245 250 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305 310

<210> 118
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 118

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

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
35 40 45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
50 55 60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
85 90 95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
100 105 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
115 120 125

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

```
Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 119
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 119

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

Val Thr Asn Pro Val Val Val Asn Gly Ser Val Leu Val Pro Glu Asp
            20                  25                  30
```

```
Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285
```

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305 310

<210> 120
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 120

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

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
35 40 45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
50 55 60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
85 90 95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
100 105 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
115 120 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Ile Gly Thr Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
165 170 175

```
Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 121
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 121

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60
```

```
Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 122
<211> 310

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 122

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205
```

```
Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 123
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 123

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
```

```
                100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 124
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 124

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                  10                  15

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
```

245 250 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
275 280 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305 310

<210> 125
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 125

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

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

Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
35 40 45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
50 55 60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
85 90 95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
100 105 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
115 120 125

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

```
Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305                 310
```

<210> 126
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 126

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Arg Glu Leu Leu Phe
1               5                   10                  15

Val Thr Asn Pro Val Val Val Asn Gly Ser Val Leu Val Pro Glu Asp
            20                  25                  30
```

```
Gln Cys Tyr Cys Ala Gly Trp Ile Glu Ser Arg Gly Thr Asn Gly Ala
        35                  40                  45

Gln Thr Ala Ser Asn Val Leu Gln Trp Leu Ser Ala Gly Phe Ser Ile
    50                  55                  60

Leu Leu Leu Met Phe Tyr Ala Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Cys Ala Ile Gln Met Val Lys Val Ile Leu
                85                  90                  95

Glu Phe Phe Phe Ser Phe Lys Asn Pro Ser Met Leu Tyr Leu Ala Thr
            100                 105                 110

Gly His Arg Val Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

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

Tyr Ser Arg Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Ile Gly Thr Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Ala Thr Gly Tyr Val Lys Val Ile
                165                 170                 175

Phe Phe Cys Leu Gly Leu Cys Tyr Gly Ala Asn Thr Phe Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Ala Tyr Ile Glu Gly Tyr His Thr Val Pro Lys Gly Arg Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Val Val Thr Gly Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Ile Leu Phe Ile Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Val Gly His Thr Ile Ile Asp Leu Met Ser
                245                 250                 255

Lys Gln Cys Trp Gly Leu Leu Gly His Tyr Leu Arg Val Leu Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Ile His Gly Asp Ile Arg Lys Thr Thr Lys Leu Asn
        275                 280                 285
```

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

Glu Ala Gly Ala Val Pro
305 310

<210> 127
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 127

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
165 170 175

```
Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 128
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 128

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30
```

```
Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His Glu
        35                  40                  45

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285
```

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 129
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 129

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
115 120 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

```
Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 130
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 130

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
```

```
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285
```

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 131
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 131

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
165 170 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu

```
                180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 132
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 132

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His Glu
        35                  40                  45
```

```
Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
```

290 295 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 133
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 133

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
130 135 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145 150 155 160

```
Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 134
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 134

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15
```

```
Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Cys Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270
```

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
275 280 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 135
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 135

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
100 105 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
115 120 125

```
Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 136
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 136

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Cys Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240
```

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
245 250 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
260 265 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
275 280 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
290 295 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305 310 315 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 137
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 137

Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
20 25 30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
50 55 60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65 70 75 80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
85 90 95

```
Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 138
<211> 344

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 138

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Cys Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205
```

```
Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
                325                 330                 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
            340
```

<210> 139
<211> 344
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 139

```
Met Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val Pro
            20                  25                  30

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

Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val
    50                  55                  60

Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys
```

```
65                  70                  75                  80

Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp
                85                  90                  95

Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln
            100                 105                 110

Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile
        115                 120                 125

Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro
    130                 135                 140

Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr
145                 150                 155                 160

Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn
                165                 170                 175

Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys
        195                 200                 205

Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly
    210                 215                 220

Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His
225                 230                 235                 240

Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp
                245                 250                 255

Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Thr Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His
        275                 280                 285

Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu
325 330 335

Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp
340

<210> 140
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 140

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
115 120 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
165 170 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala

```
                180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 141
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 141

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80
```

```
Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 142
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 142

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220
```

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225 230 235 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 143
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 143

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

```
Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 144
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 144

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255
```

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 145
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 145

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
115 120 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

```
Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 146
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 146

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
```

```
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
    50                  55                  60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285
```

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 147
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 147

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
85 90 95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
100 105 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
115 120 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile
145 150 155 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
165 170 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala

180 185 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
195 200 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
210 215 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225 230 235 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp
305

<210> 148
<211> 305
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 148

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Ile Ser Phe Ala Leu Ser Ala
50 55 60

Leu Cys Leu Met Phe Tyr Gly Tyr Gln Thr Trp Lys Ser Thr Cys Gly
65 70 75 80

```
Trp Glu Asn Ile Tyr Val Ala Thr Ile Gln Met Ile Lys Phe Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe His Ser Phe Asp Glu Pro Ala Val Ile Tyr Ser Ser Asn
            100                 105                 110

Gly Asn Lys Thr Arg Trp Leu Arg Tyr Ala Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Leu Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Ile Cys
        195                 200                 205

Arg Glu Leu Val Arg Val Met Ala Trp Thr Phe Phe Val Ala Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Thr Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp
305
```

<210> 149
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 149

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                  10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220
```

```
Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 150
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 150

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80
```

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
115 120 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
165 170 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
180 185 190

Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
195 200 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
210 215 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225 230 235 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
245 250 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
260 265 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
275 280 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
290 295 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305 310 315 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
325 330 335

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

<210> 151
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 151

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190
```

```
Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 152
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 152

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80
```

```
Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Cys
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 153
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 153

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                  10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220
```

```
Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 154
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 154

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
```

85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
115 120 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
165 170 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
180 185 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
195 200 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
210 215 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225 230 235 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
245 250 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
260 265 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
275 280 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
290 295 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305 310 315 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
325 330 335

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

<210> 155
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 155

Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
20 25 30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
35 40 45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
50 55 60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65 70 75 80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
115 120 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
165 170 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
180 185 190

Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met

```
          195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 156
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 156

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
```

305 310 315 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
325 330 335

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

<210> 157
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 157

Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
20 25 30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
35 40 45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
50 55 60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65 70 75 80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
85 90 95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
100 105 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
115 120 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145 150 155 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
165 170 175

```
Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 158
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 158

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30
```

```
Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285
```

```
His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 159
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 159

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140
```

```
Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 160
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 160

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                  10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110

Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255
```

```
Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 161
<211> 350
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 161

```
Met Val Ser Arg Arg Pro Trp Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ala Val Ala
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Ser Thr Gly Ser Asp Ala Thr Val
            20                  25                  30

Pro Val Ala Thr Gln Asp Gly Pro Asp Tyr Val Phe His Arg Ala His
        35                  40                  45

Glu Arg Met Leu Phe Gln Thr Ser Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser
    50                  55                  60

Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu
65                  70                  75                  80

Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr
            100                 105                 110
```

```
Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu
        115                 120                 125

Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser
                165                 170                 175

Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu
            180                 185                 190

Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met
        195                 200                 205

Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr
    210                 215                 220

Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe
225                 230                 235                 240

His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala
                245                 250                 255

Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly
        275                 280                 285

His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp
305                 310                 315                 320

Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val
                325                 330                 335

Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
            340                 345                 350
```

<210> 162
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 162

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220
```

```
Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 163
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 163

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala
```

```
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 164
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 164

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15
```

```
Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asp Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
```

260 265 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305 310

<210> 165
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 165

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
50 55 60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
85 90 95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
100 105 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr
115 120 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile
145 150 155 160

```
Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 166
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 166

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                   10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45
```

```
Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Thr
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 167
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 167

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190
```

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
195 200 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
210 215 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225 230 235 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305 310

<210> 168
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 168

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
50 55 60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65 70 75 80

```
Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ala
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

<210> 169
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 169

```
Met Asp Tyr Gly Gly Ala Leu Ser Ala Val Gly Leu Phe Gln Thr Ser
1               5                  10                  15

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
            20                  25                  30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
        35                  40                  45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
    50                  55                  60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65                  70                  75                  80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
            100                 105                 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Cys Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220
```

-

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225 230 235 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
245 250 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
260 265 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
275 280 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
290 295 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305 310

<210> 170
<211> 310
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 170

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

Tyr Thr Leu Glu Asn Asn Gly Ser Val Ile Cys Ile Pro Asn Asn Gly
20 25 30

Gln Cys Phe Cys Leu Ala Trp Leu Lys Ser Asn Gly Thr Asn Ala Glu
35 40 45

Lys Leu Ala Ala Asn Ile Leu Gln Trp Val Ser Phe Ala Leu Ser Val
50 55 60

Ala Cys Leu Gly Trp Tyr Ala Tyr Gln Ala Trp Arg Ala Thr Cys Gly
65 70 75 80

Trp Glu Asn Val Tyr Val Ala Leu Ile Gln Met Met Lys Ser Ile Ile
85 90 95

Glu Ala Phe His Ser Phe Asp Ser Pro Ala Thr Leu Trp Leu Ser Ser
100 105 110

Gly Asn Gly Val Arg Trp Met Arg Tyr Gly Ser Trp Leu Leu Thr Ser

```
        115                 120                 125

Pro Val Ile Leu Ile His Leu Ser Asn Leu Thr Gly Leu Lys Asp Asp
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Arg Thr Met Gly Leu Leu Val Ser Asn Val Gly Cys Ile
145                 150                 155                 160

Val Trp Gly Ala Thr Ser Ala Met Cys Thr Gly Trp Thr Lys Ile Leu
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Ile Ser Leu Ser Tyr Gly Met Tyr Thr Tyr Phe His Ala
            180                 185                 190

Ala Lys Val Tyr Ile Glu Ala Phe His Thr Val Pro Lys Gly Leu Cys
        195                 200                 205

Arg Gln Leu Val Arg Ala Met Ala Trp Leu Phe Phe Val Ser Trp Gly
    210                 215                 220

Met Phe Pro Val Leu Phe Leu Leu Gly Pro Glu Gly Phe Gly His Ile
225                 230                 235                 240

Ser Arg Tyr Gly Ser Asn Ile Gly His Ser Ile Leu Asp Leu Ile Ala
                245                 250                 255

Lys Gln Met Trp Gly Val Leu Gly Asn Tyr Leu Arg Val Lys Ile His
            260                 265                 270

Ser His Ile Leu Leu Tyr Gly Asp Ile Arg Lys Lys Gln Lys Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Ala Gly Gln Glu Met Glu Val Glu Thr Leu Val Ala Glu Glu Glu
    290                 295                 300

Asp Lys Tyr Glu Ser Ser
305                 310
```

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido activado por luz que comprende

a) una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a la SEC ID NO: 1, en donde el polipéptido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78); o

b) una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a la SEC ID NO: 23, en donde el polipéptido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 78); o

c) una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a la SEC ID NO: 34, en donde el polipéptido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 80); o

d) una secuencia de aminoácidos que es al menos un 58 % idéntica a la SEC ID NO: 56, en donde el polipéptido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos seleccionadas de T98S, E129S, E140S, E162S, V156K, H173R, T285N, V281K y N297Q, con respecto a la secuencia de aminoácidos de C1C2 (SEC ID NO: 81); y

en donde el polipéptido funciona como un canal aniónico activado por luz.

2. El polipéptido según la reivindicación 1, en donde:

a) el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1, opcionalmente en donde:

i) los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO:82);
ii) el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina; o
ii) el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina;

b) el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 23, opcionalmente en donde:

i) el resto de cisteína en la posición 128 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina; o
ii) el resto de ácido aspártico en la posición 156 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina;

c) el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 34, opcionalmente en donde:

i) los primeros 50 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO:82);
ii) el resto de cisteína en la posición 167 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina; o
iii) el resto de ácido aspártico en la posición 195 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina; o

d) el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 56, opcionalmente en donde:

i) los primeros 51 restos de aminoácidos N-terminales se han reemplazado por los siguientes restos de aminoácidos: MDYGGALSAVG (SEQ ID NO:82);
ii) en donde el resto de cisteína en la posición 168 se ha cambiado por un resto de treonina, alanina o serina;
iii) el resto de ácido aspártico en la posición 196 se ha cambiado por un resto de alanina o un resto de asparagina.

3. El polipéptido según la reivindicación 1(a) o la reivindicación 2(a), en donde el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos como se proporciona en una cualquiera de las SEC ID NO: 1-22.

4. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende una secuencia de exportación del retículo endoplásmico (RE) y/o una secuencia de tráfico de membrana.

5. El polipéptido de la reivindicación 4, en donde:

a) el polipéptido de exportación del RE comprende la secuencia de aminoácidos FXYENE (SEC ID NO: 92), donde X es cualquier aminoácido; y
b) el polipéptido de tráfico de membrana comprende la secuencia de aminoácidos KSRITSEGEYIPLDQIDINV (SEC ID NO: 83).

6. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un vector de expresión recombinante que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

7. Una composición farmacéutica que comprende:

a) el ácido nucleico o el vector de expresión recombinante de la reivindicación 6; y
b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una célula que comprende el ácido nucleico o el vector de expresión recombinante de la reivindicación 6.

9. Un sistema para modular el potencial de membrana de una célula, comprendiendo el sistema:

a) el ácido nucleico o el vector recombinante de la reivindicación 6; y
b) un dispositivo configurado para iluminar una ubicación diana con luz.

10. El sistema según la reivindicación 9, en donde el dispositivo está configurado para iluminar la ubicación diana con luz que tiene una longitud de onda que varía de aproximadamente 350 nm a aproximadamente 750 nm, o de aproximadamente 450 nm a aproximadamente 500 nm.

11. El sistema según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el dispositivo está configurado para:

a) iluminar constantemente la ubicación diana con luz;
b) iluminar la ubicación diana con pulsos de luz;
c) modular la longitud de onda y/o la intensidad de la luz;
d) modular la frecuencia y/o la duración de los pulsos de luz; o
e) iluminar la ubicación diana en respuesta a una entrada del usuario.

12. El sistema según la reivindicación 11(e), en donde la entrada del usuario comprende: la longitud de onda de la luz, la intensidad de la luz, la duración de un pulso de luz, la frecuencia de un pulso de luz y/o la ubicación diana.

13. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde el dispositivo está adaptado para ser implantado en un sujeto.

14. El sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en donde la ubicación diana es: una célula, una parte de una célula, una pluralidad de células, un haz de fibras nerviosas, una unión neuromuscular, un tejido del sistema nervioso central (SNC), un tejido del sistema nervioso periférico (SNP) o una región anatómica.

15. Un ácido nucleico o un vector recombinante según la reivindicación 6 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o una afección en un paciente, comprendiendo dicho método exponer una célula diana que comprende dicho ácidos nucleico o vector recombinante en dicho paciente a luz de una longitud de onda de activación para modular el potencial de membrana de la célula diana en respuesta a la luz.

16. El ácido nucleico o el vector recombinante para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la célula es una neurona.

FIG. 1

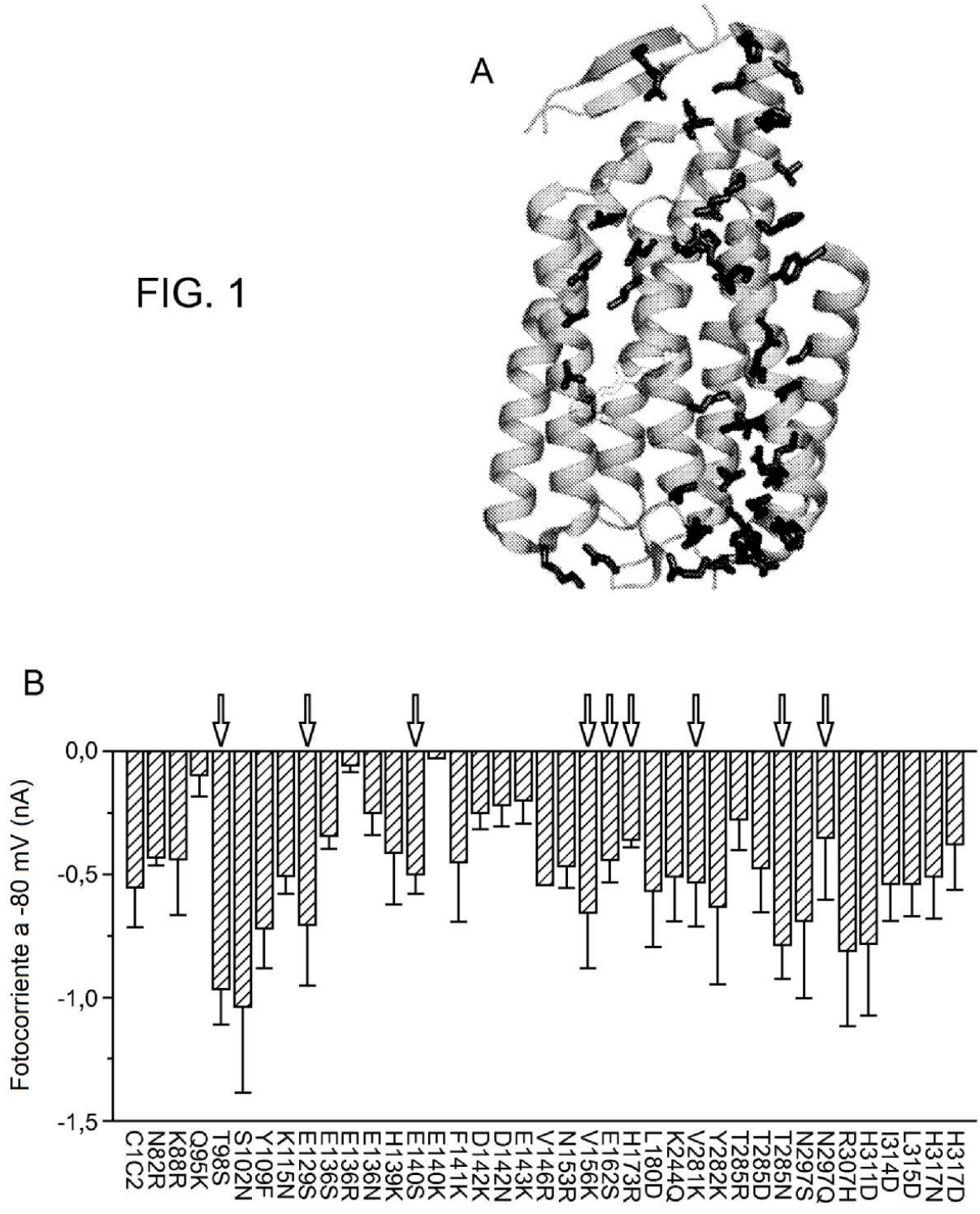

A
B
Fotocorriente a -80 mV (nA)
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
C1C2
N82R
K88R
Q95K
T98S
S102N
Y109F
K115N
E129S
E136S
E136R
E136N
H139K
E140S
E140K
F141K
D142K
D142N
E143K
V146R
N153R
V156K
E162S
H173R
L180D
K244Q
V281K
Y282K
T285R
T285D
T285N
N297S
N297Q
R307H
H311D
I314D
L315D
H317N
H317D

FIG. 1 (Continuación)

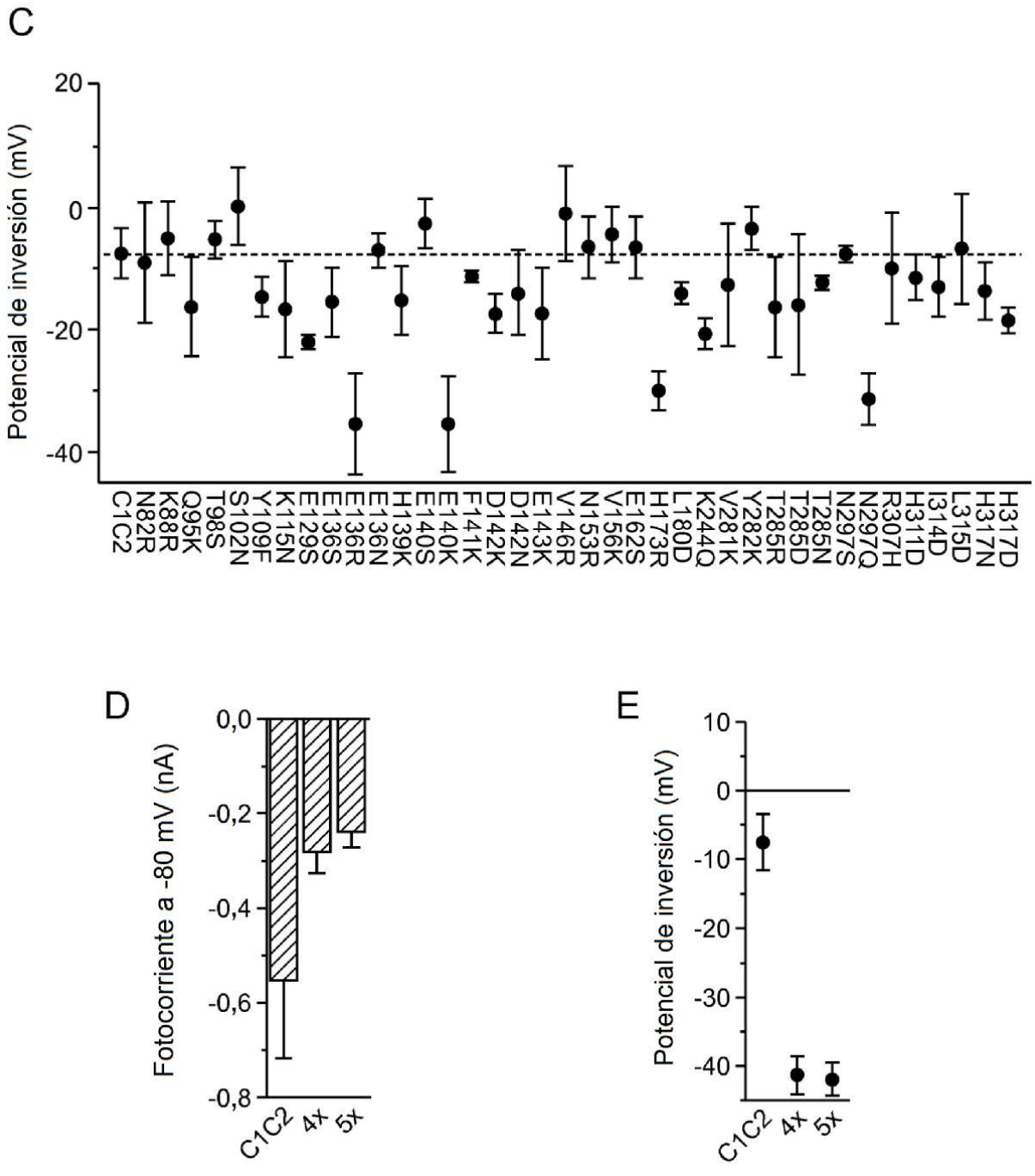


FIG. 2

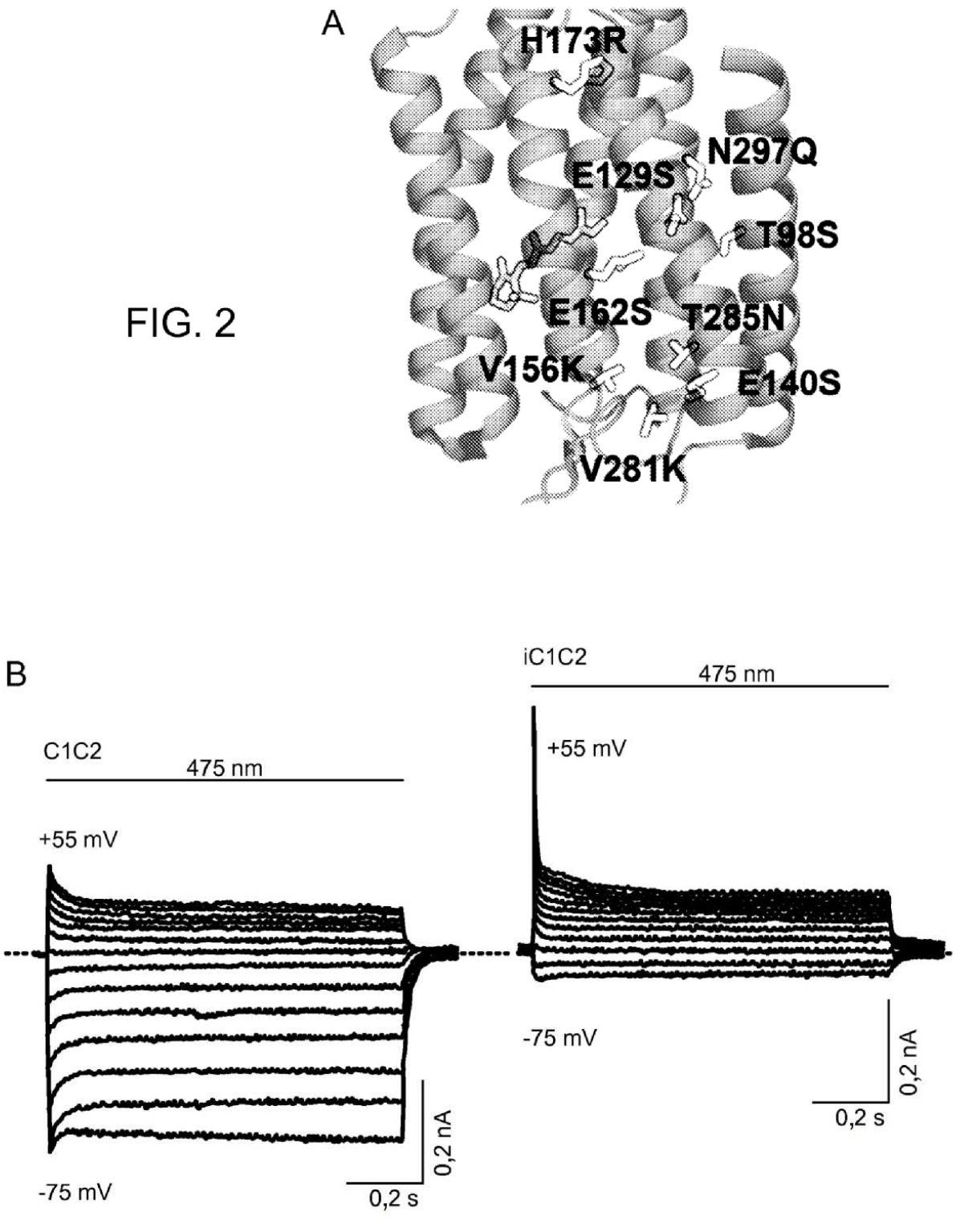

A
H173R
N297Q
E129S
T98S
E162S
T285N
V156K
E140S
V281K
B
C1C2
475 nm
+55 mV
-75 mV
0,2 nA
0,2 s
iC1C2
475 nm
+55 mV
-75 mV
0,2 nA
0,2 s

FIG. 2 (Continuación)

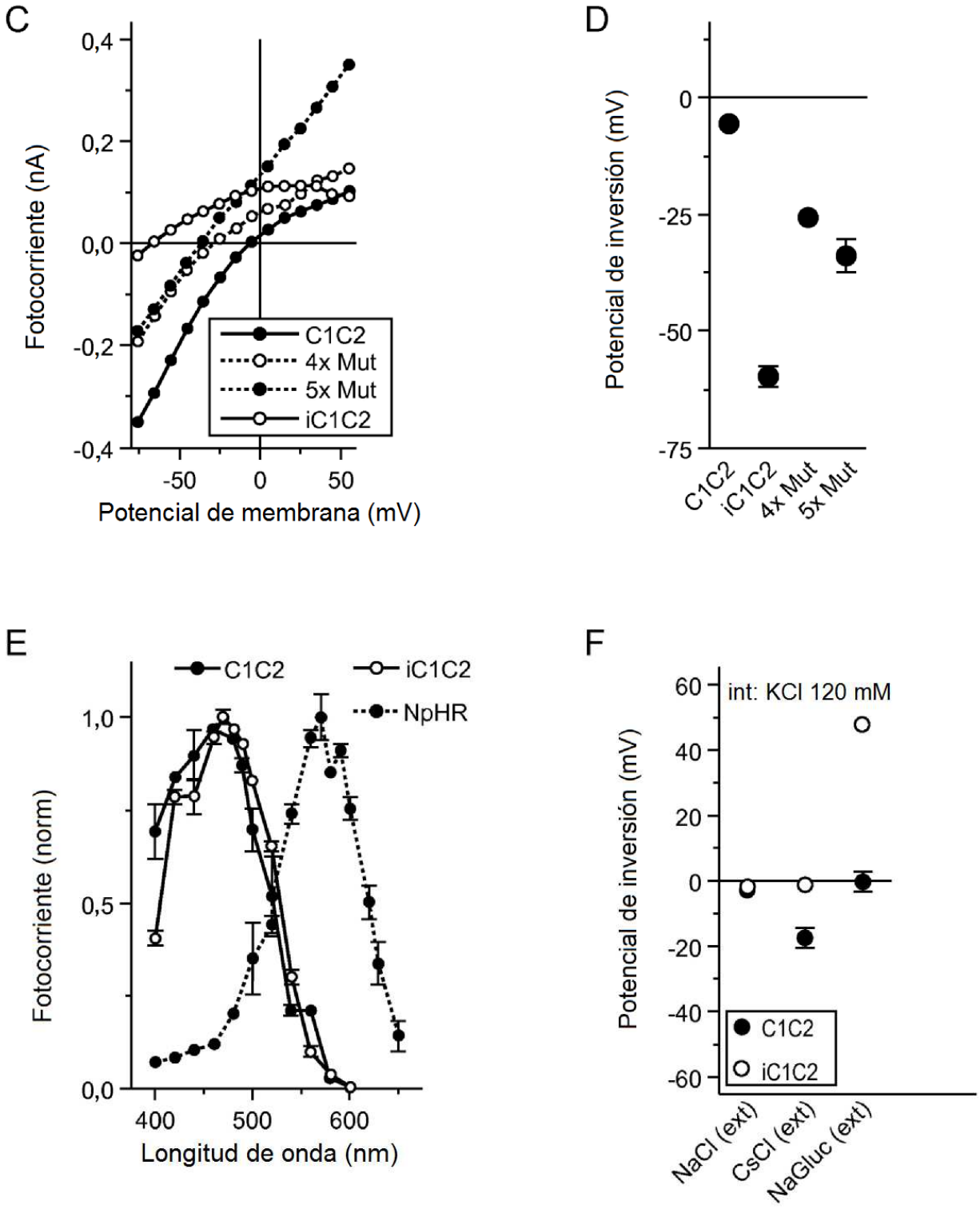


FIG. 2 (Continuación)

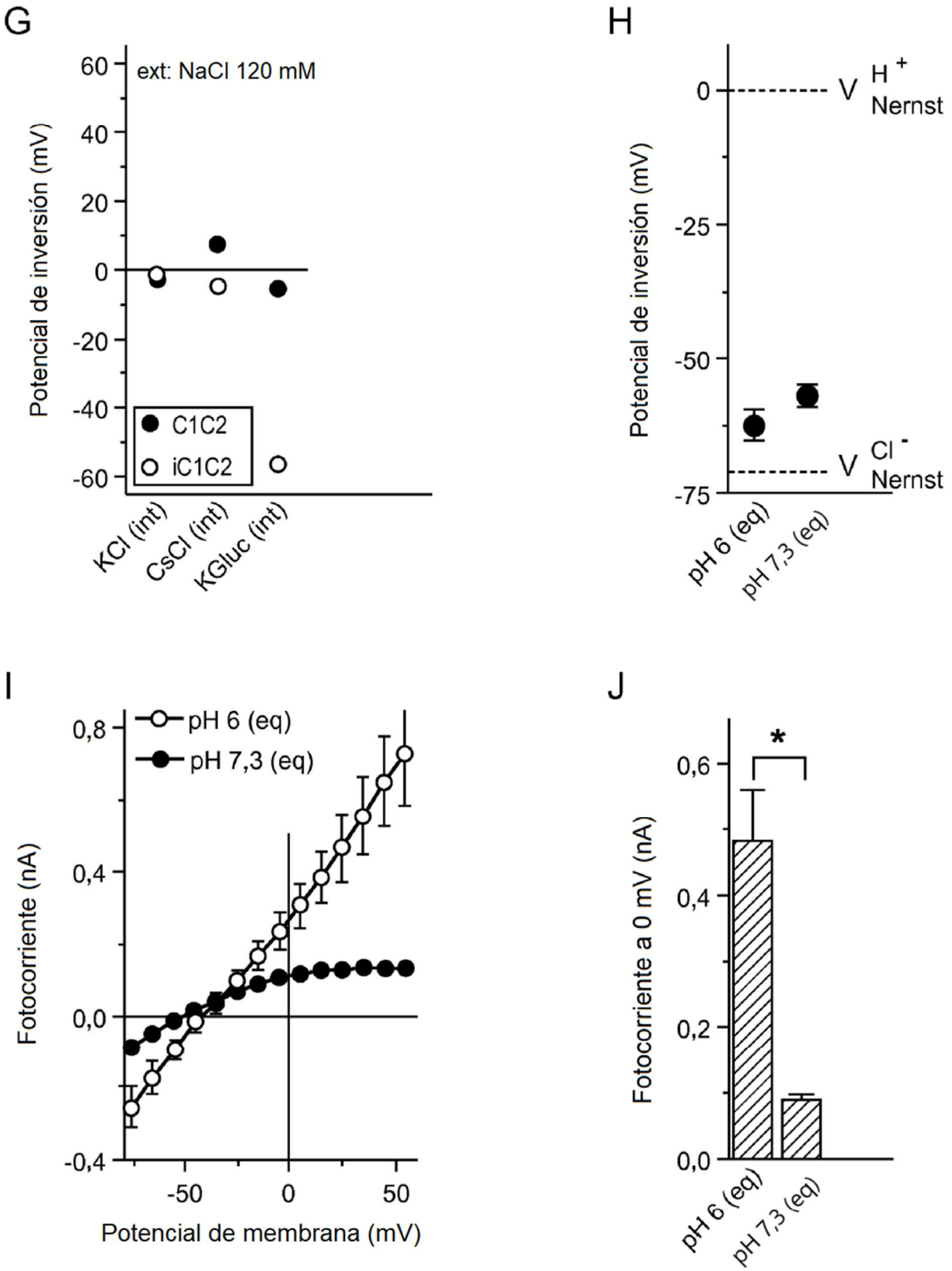


FIG. 3

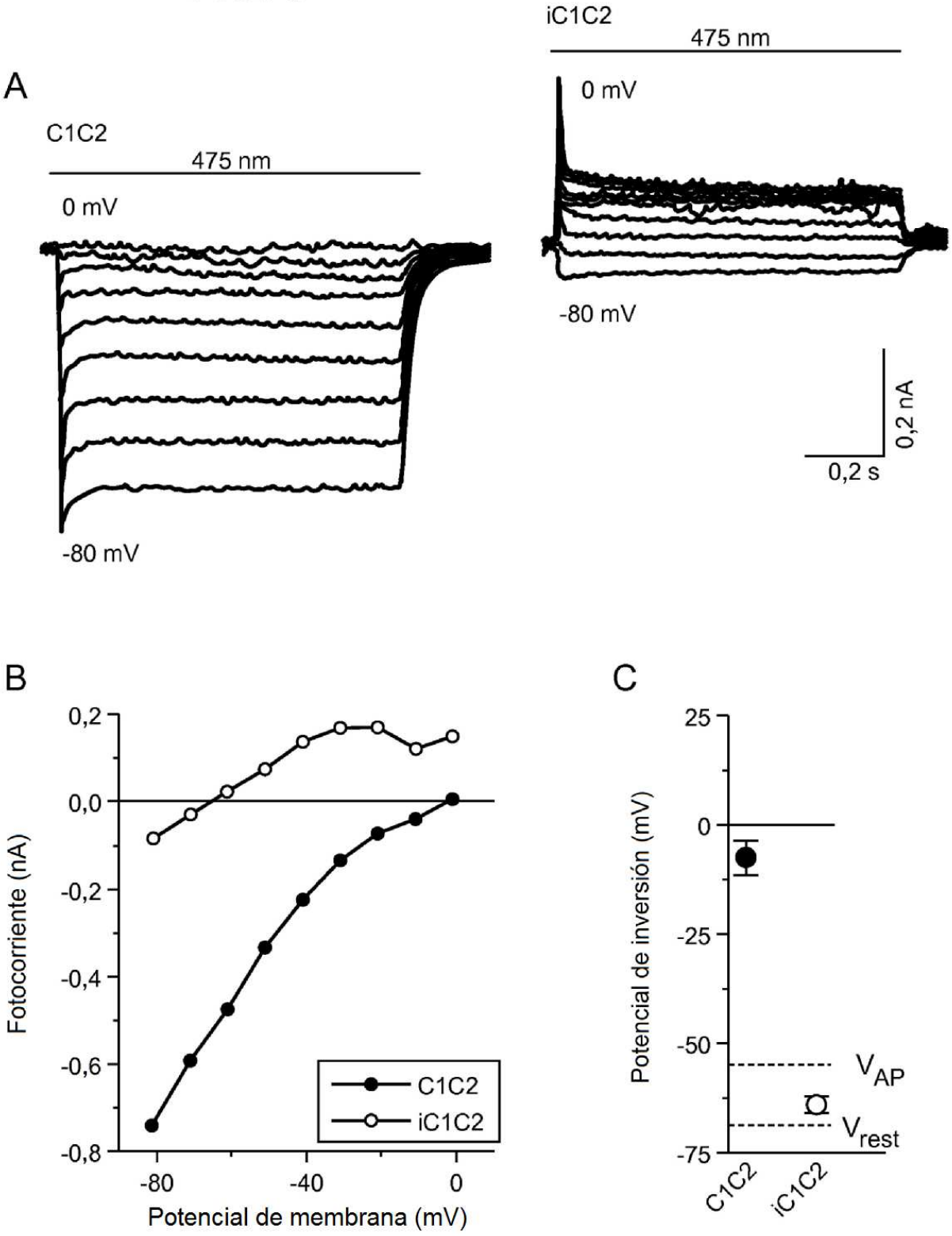

A
C1C2
475 nm
0 mV
-80 mV
iC1C2
475 nm
0 mV
-80 mV
0,2 nA
0,2 s
B
Fotocorriente (nA)
0,2
0,0
-0,2
-0,4
-0,6
-0,8
-80
-40
0
Potencial de membrana (mV)
C1C2
iC1C2
C
Potencial de inversión (mV)
25
0
-25
-50
-75
V_{AP}
V_{rest}
C1C2
iC1C2

FIG. 3 (Continuación)

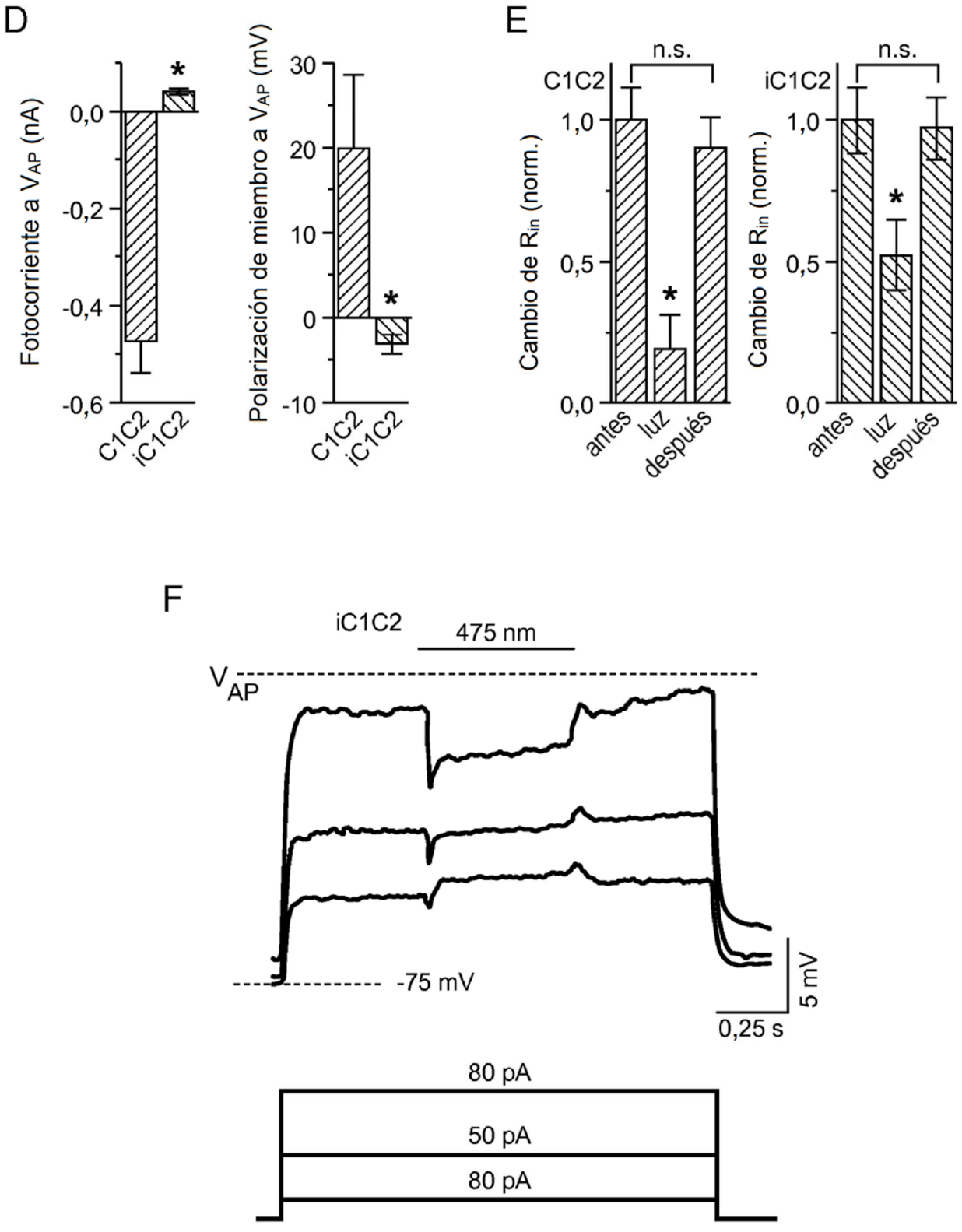


FIG. 4

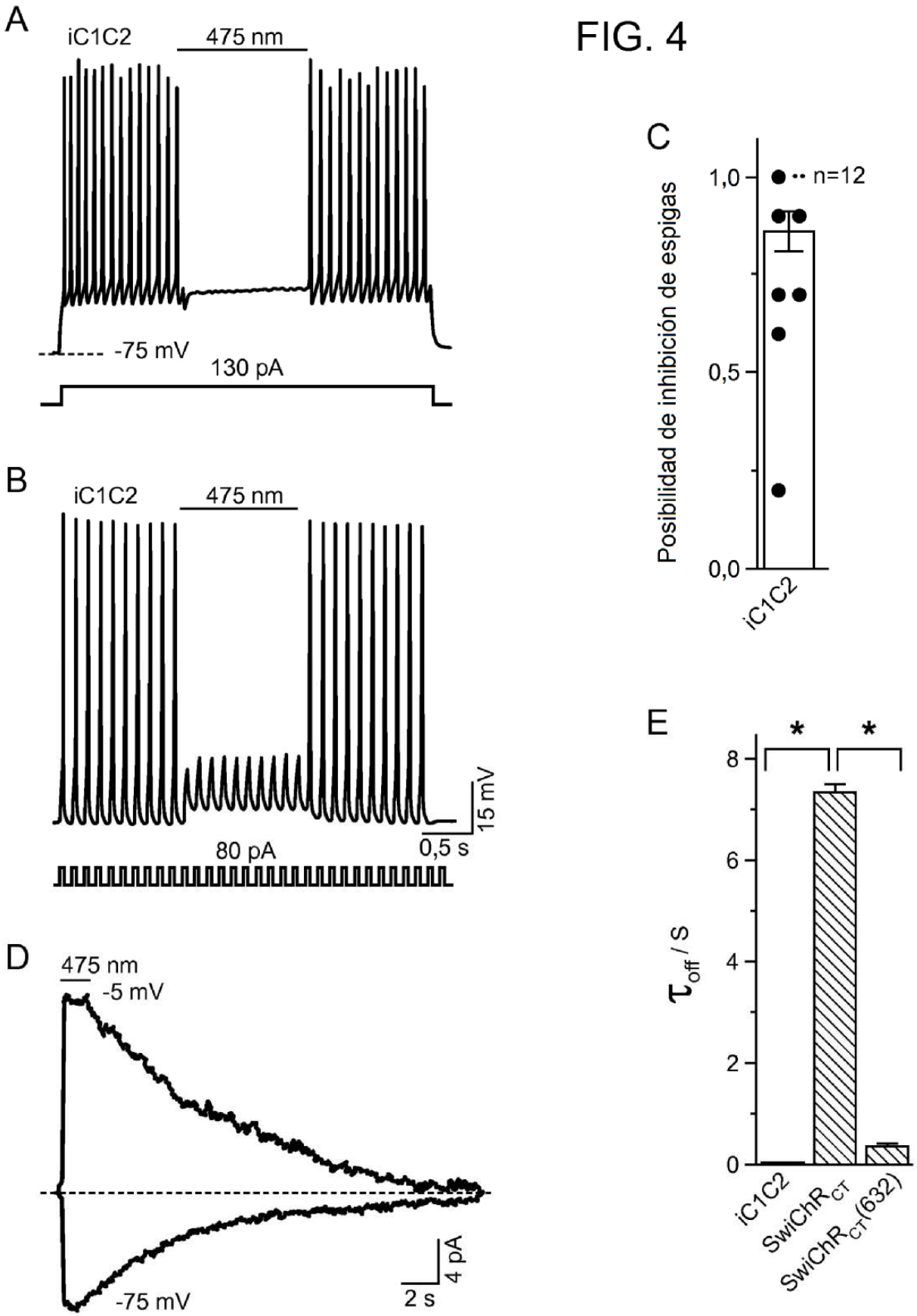

A
iC1C2
475 nm
-75 mV
130 pA
B
iC1C2
475 nm
15 mV
80 pA
0,5 s
C
Posibilidad de inhibición de espigas
1,0
0,5
0,0
n=12
iC1C2
D
475 nm
-5 mV
4 pA
2 s
-75 mV
E
τ_{off} / s
8
6
4
2
0
*
*
iC1C2
SwiChR$_{CT}$
SwiChR$_{CT}$(632)

FIG. 4 (Continuación)

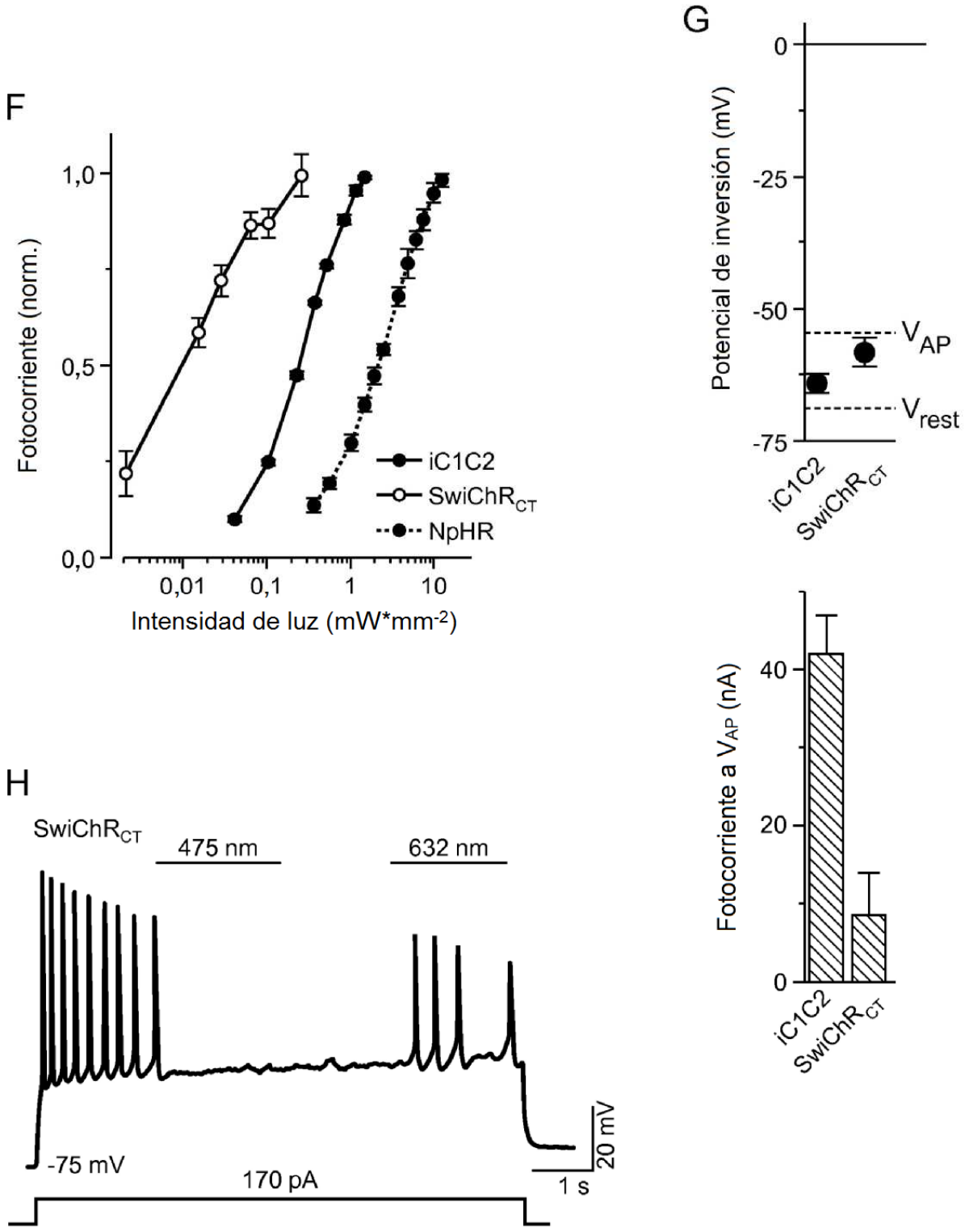


FIG. 5

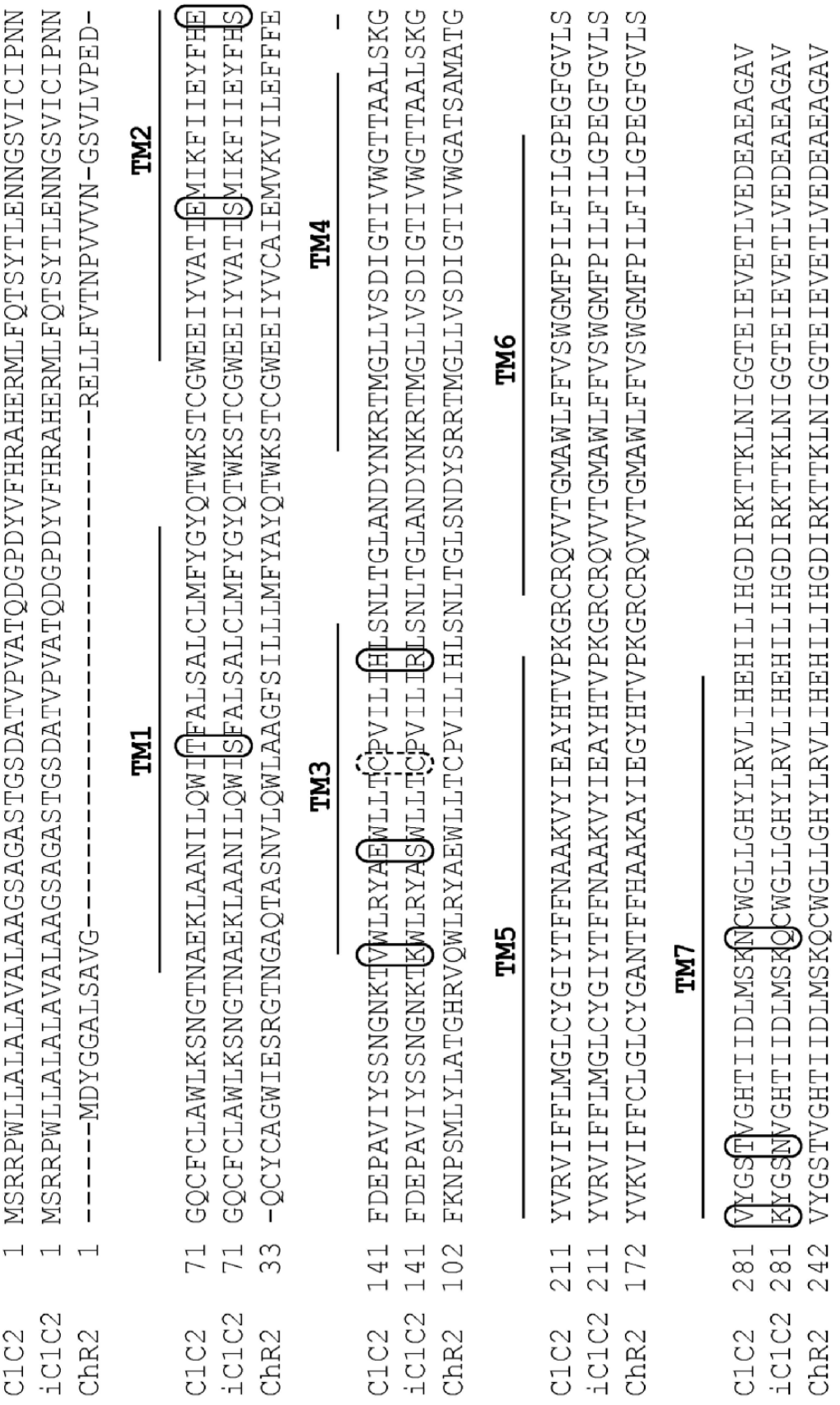

C1C2 1 MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
iC1C2 1 MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
ChR2 1 ------MDYGGALSAVG----------REILLFVTNPVVVN-GSVLVPED-
TM1
TM2
C1C2 71 GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWIFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATIEMIKFIIEYFHE
iC1C2 71 GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
ChR2 33 -QCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLAAGFSILLLMFYAYQTWKSTCGWEEIYVCAIEMVKVILEFFFE
TM3
TM4
C1C2 141 FDEPAVIYSSNGNKTVWLRYAEWLLTCPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKG
iC1C2 141 FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKG
ChR2 102 FKNPSMLYLATGHRVQWLRYAEWLLTCPVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATG
TM5
TM6
C1C2 211 YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
iC1C2 211 YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
ChR2 172 YVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
TM7
C1C2 281 VYGSTVGHTIIDLMSKNCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV
iC1C2 281 KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV
ChR2 242 VYGSTVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 6

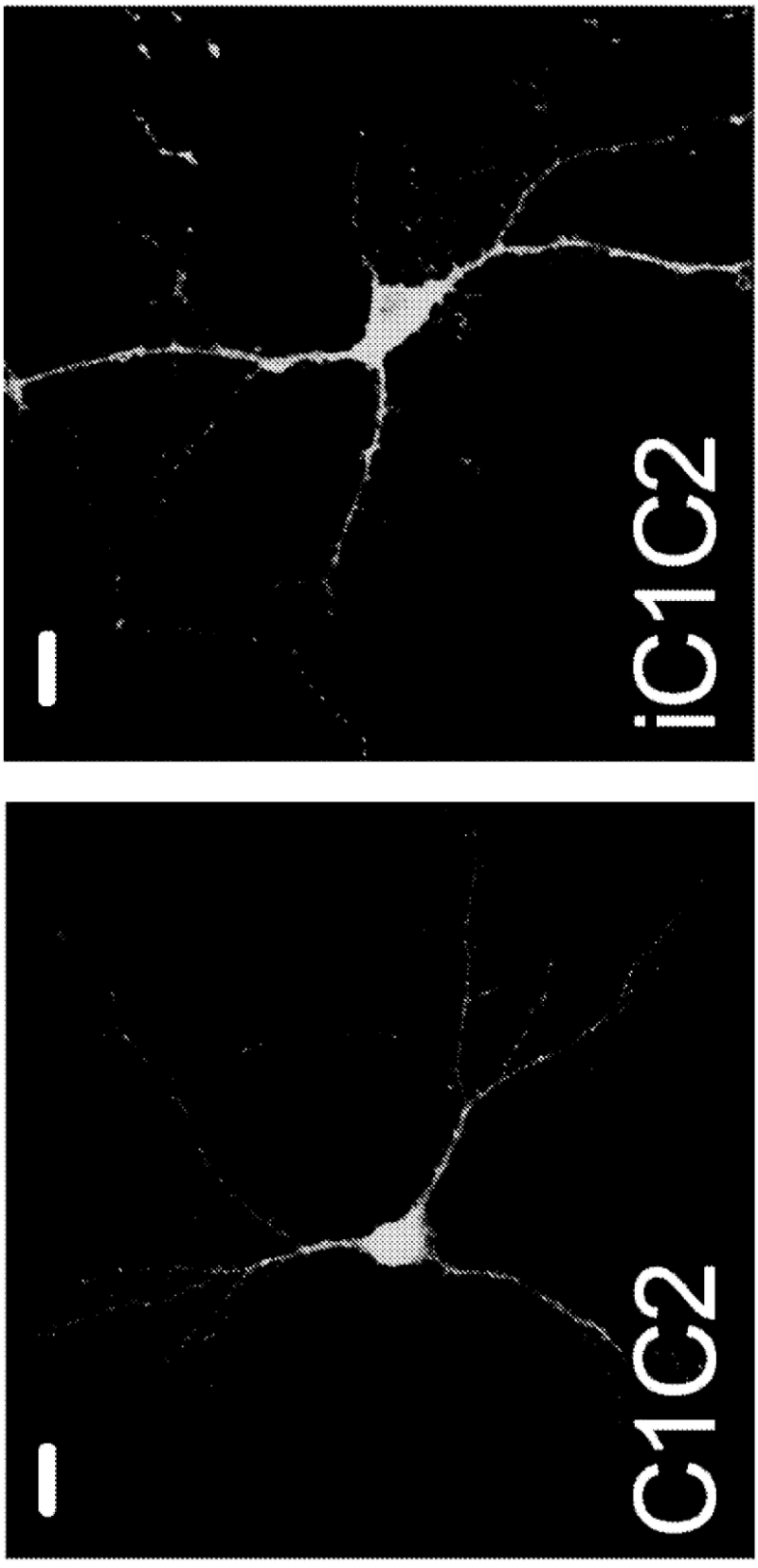


FIG. 7

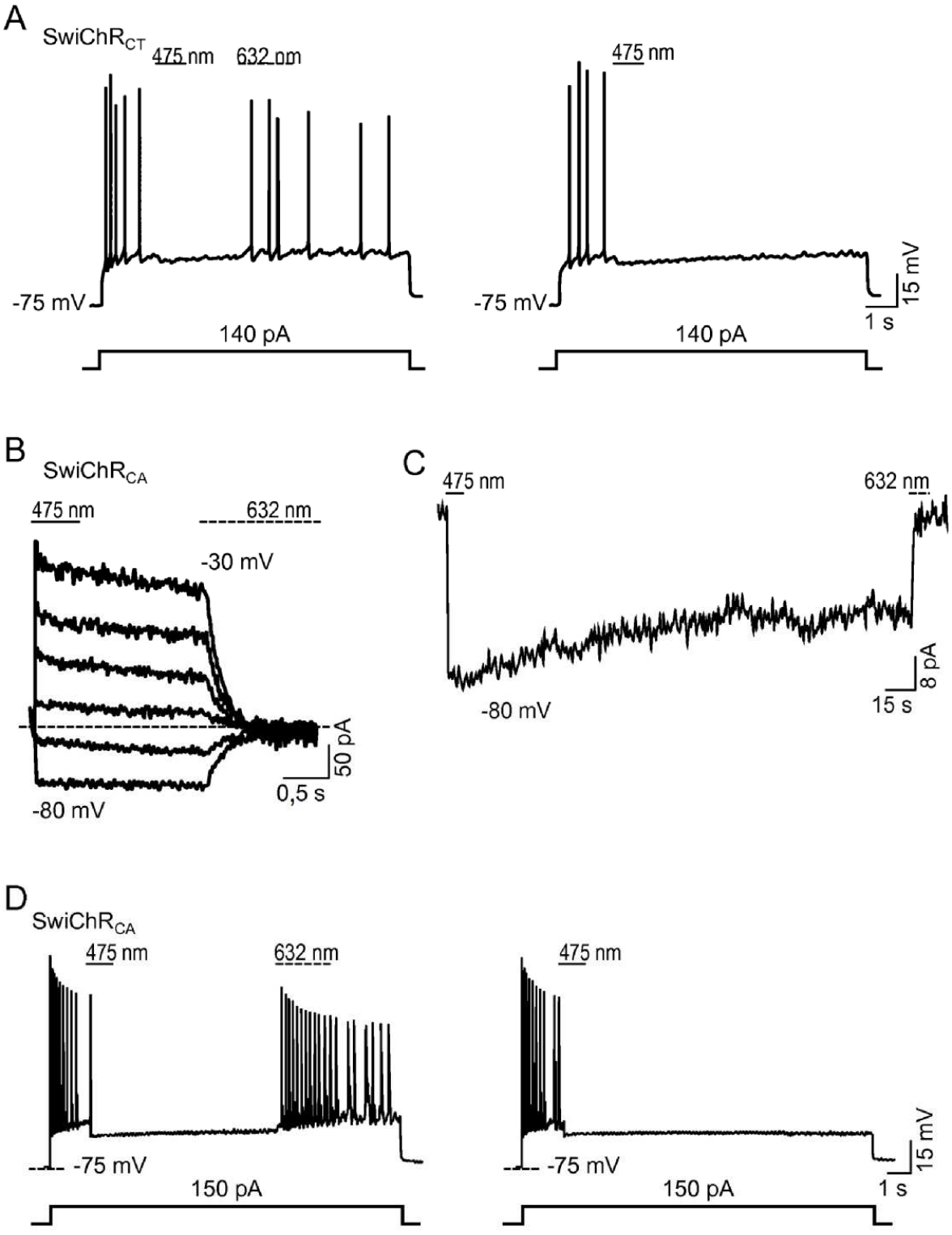

A
SwiChR$_{CT}$
475 nm
632 nm
-75 mV
140 pA
475 nm
-75 mV
15 mV
1 s
140 pA
B
SwiChR$_{CA}$
475 nm
632 nm
-30 mV
50 pA
0,5 s
-80 mV
C
475 nm
632 nm
8 pA
15 s
-80 mV
D
SwiChR$_{CA}$
475 nm
632 nm
-75 mV
150 pA
475 nm
-75 mV
15 mV
1 s
150 pA

FIG. 8

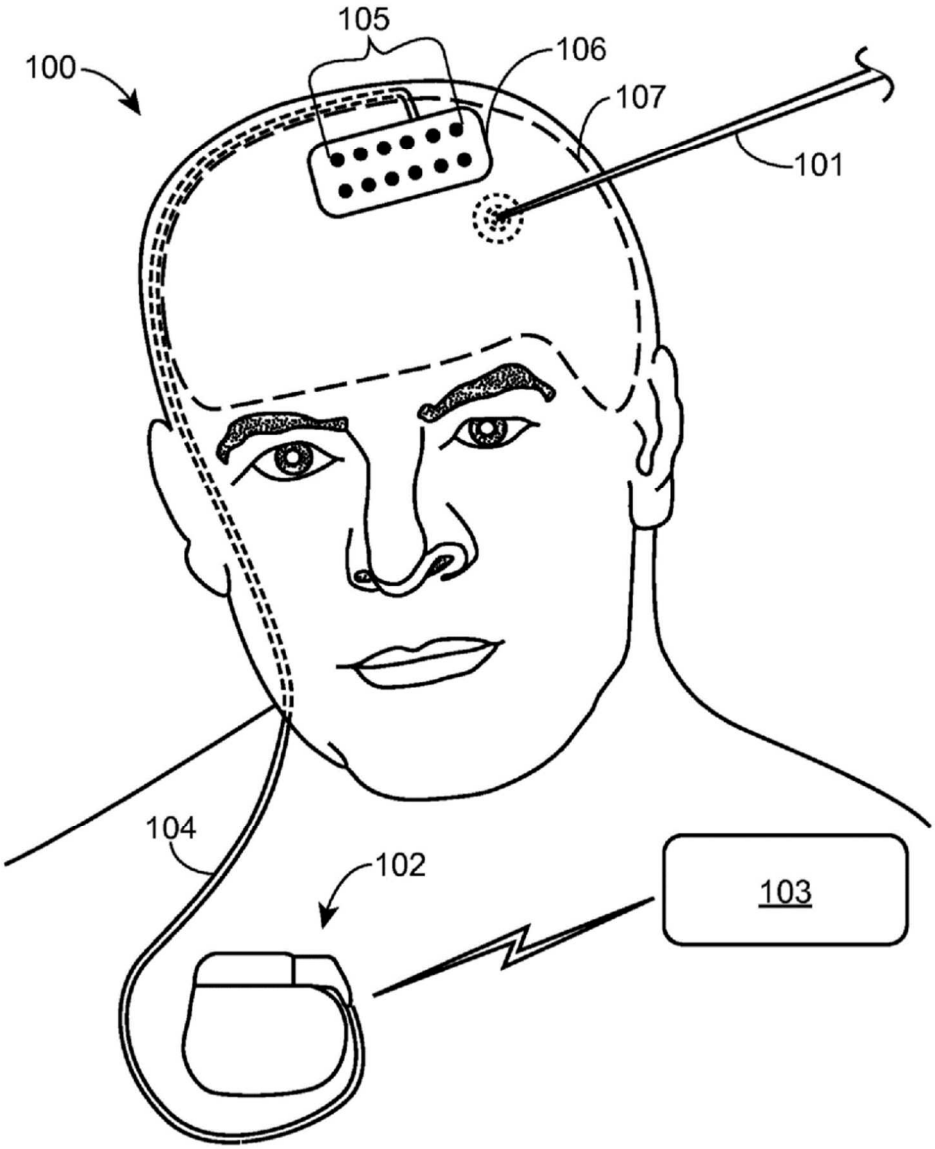


FIG. 9

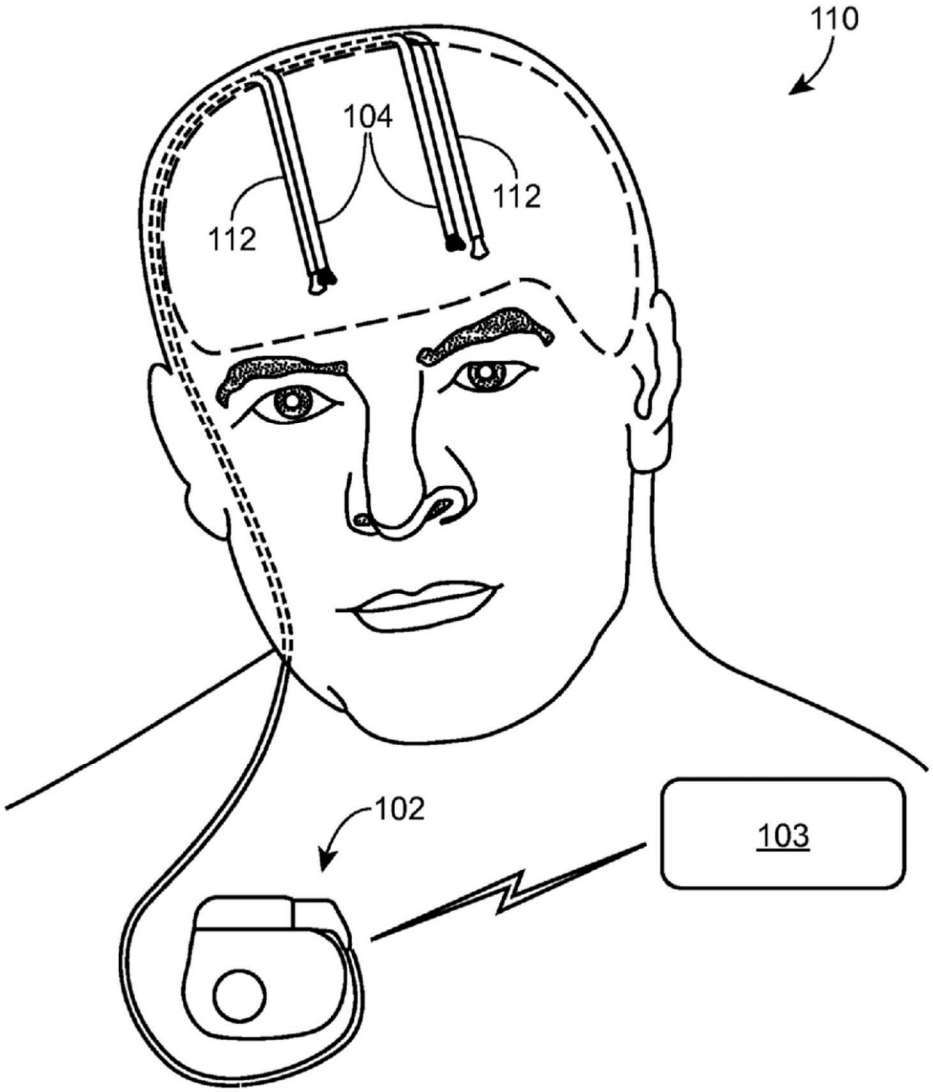


FIG. 10

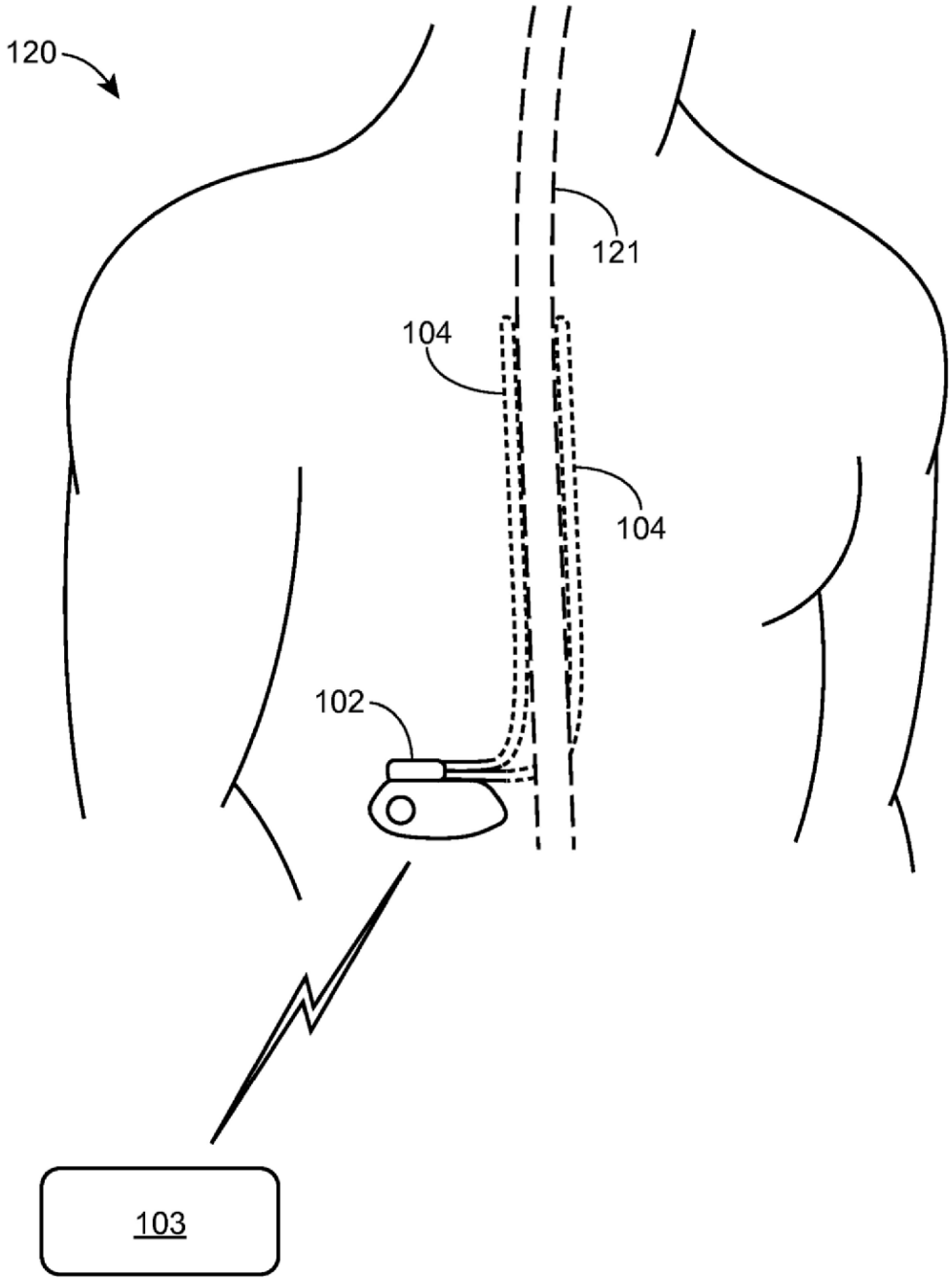


FIG. 11

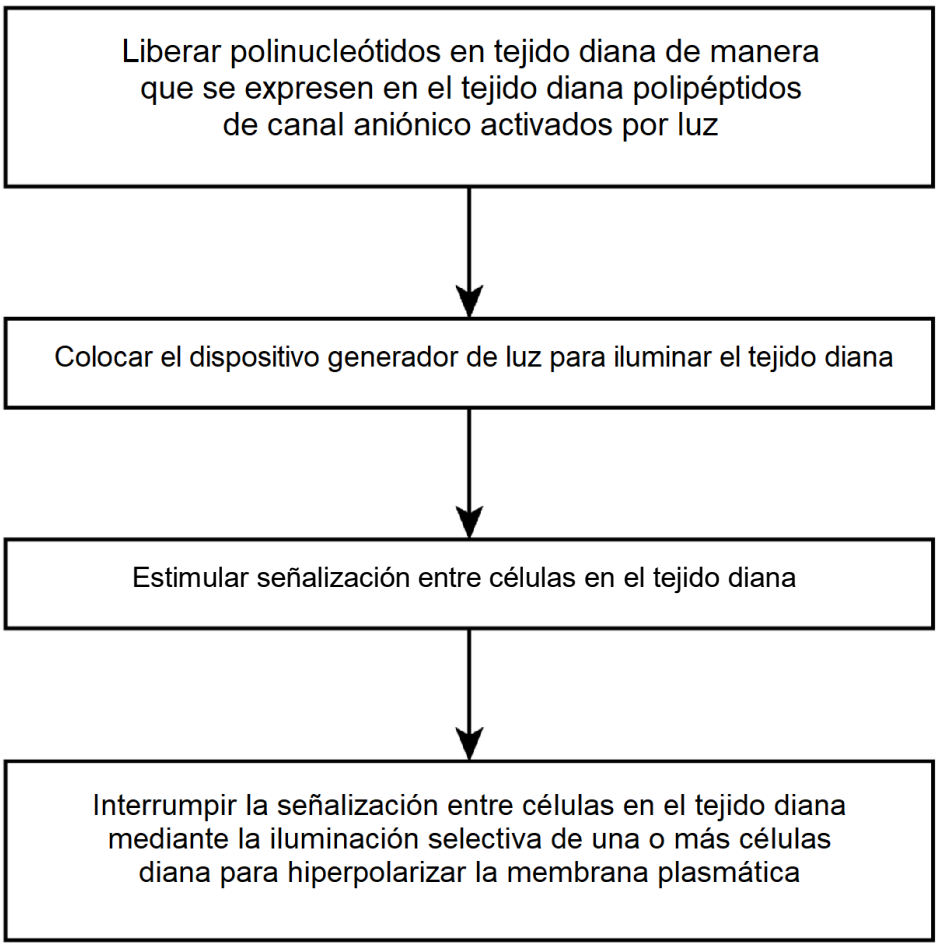

Liberar polinucleótidos en tejido diana de manera que se expresen en el tejido diana polipéptidos de canal aniónico activados por luz
Colocar el dispositivo generador de luz para iluminar el tejido diana
Estimular señalización entre células en el tejido diana
Interrumpir la señalización entre células en el tejido diana mediante la iluminación selectiva de una o más células diana para hiperpolarizar la membrana plasmática

FIG. 12

iC1C2 (SEQ ID NO: 1)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-D195N (SEQ ID NO: 2)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2 (SEQ ID NO: 3)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-D156N (SEQ ID NO: 4)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-C167T (SEQ ID NO: 5)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 12 (Continuación)

iC1C2-C167A (SEQ ID NO: 6)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-C167S (SEQ ID NO: 7)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-C167T-D195A (SEQ ID NO: 8)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSAIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-C167T-D195N (SEQ ID NO: 9)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-C167A-D195A (SEQ ID NO: 10)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSAIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 12 (Continuación)

iC1C2-C167A-D195N (SEQ ID NO: 11)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-C167S-D195A (SEQ ID NO: 12)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSAIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2-C167S-D195N (SEQ ID NO: 13)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKG
YVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLS
KYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-C128T (SEQ ID NO: 14)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-C128A (SEQ ID NO: 15)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 12 (Continuación)

ibC1C2-C128S (SEQ ID NO: 16)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-C128T-D156A (SEQ ID NO: 17)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSAIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-C128T-D156N (SEQ ID NO: 18)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-C128A-D156A (SEQ ID NO: 19)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSAIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-C128A-D156N (SEQ ID NO: 20)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 12 (Continuación)

ibC1C2-C128S-D156A (SEQ ID NO: 21)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSAIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2-C128S-D156N (SEQ ID NO: 22)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTG
LANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 13

iChR2 (SEQ ID NO: 23)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTCPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-D156N (SEQ ID NO: 24)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTCPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128T (SEQ ID NO: 25)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128A (SEQ ID NO: 26)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128S (SEQ ID NO: 27)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

FIG. 13 (Continuación)

iChR2-C128T-D156A (SEQ ID NO: 28)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSAIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128T-D156N (SEQ ID NO: 29)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTTPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128A-D156A (SEQ ID NO: 30)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSAIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128A-D156N (SEQ ID NO: 31)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTAPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128S-D156A (SEQ ID NO: 32)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSAIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

FIG. 13 (Continuación)

iChR2-C128S-D156N (SEQ ID NO: 33)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSILLLMFY
AYQTWKSTCGWEEIYVCAISMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVKWLRYASWLLTSPVILIRLSNLTG
LSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKAYIEGYHTVPKGRCRQ
VVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSKYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGD
IRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

FIG. 14

iC1V1 (SEQ ID NO: 34)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-D195N (SEQ ID NO: 35)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1 (SEQ ID NO: 36)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-D156N (SEQ ID NO: 37)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTCPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-C167T (SEQ ID NO: 38)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 14 (Continuación)

iC1V1-C167A (SEQ ID NO: 39)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-C167S (SEQ ID NO: 40)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-C167T-D195A (SEQ ID NO: 41)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-C167T-D195N (SEQ ID NO: 42)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-C167A-D195A (SEQ ID NO: 43)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 14 (Continuación)

iC1V1-C167A-D195N (SEQ ID NO: 44)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-C167S-D195A (SEQ ID NO: 45)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1-C167S-D195N (SEQ ID NO: 46)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNN
GQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHS
FDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVLLIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTG
WTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHIS
KYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-C128T (SEQ ID NO: 47)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-C128A (SEQ ID NO: 48)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 14 (Continuación)

ibC1V1-C128S (SEQ ID NO: 49)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-C128T-D156A (SEQ ID NO: 50)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-C128T-D156N (SEQ ID NO: 51)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTTPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-C128A-D156A (SEQ ID NO: 52)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-C128A-D156N (SEQ ID NO: 53)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTAPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 14 (Continuación)

ibC1V1-C128S-D156A (SEQ ID NO: 54)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1-C128S-D156N (SEQ ID NO: 55)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFY
GYQTWKSTCGWEEIYVATISMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTKWLRYASWLLTSPVLLIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRE
LVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 15

iReaChR (SEQ ID NO: 56)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTCPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-D196N (SEQ ID NO: 57)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTCPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR (SEQ ID NO: 58)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTCPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-D156N (SEQ ID NO: 59)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTCPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-C168T (SEQ ID NO: 60)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTTPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 15 (Continuación)

iReaChR-C168A (SEQ ID NO: 61)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTAPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-C168S (SEQ ID NO: 62)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTSPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-C168T-D196A (SEQ ID NO: 63)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTTPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-C168T-D196N (SEQ ID NO: 64)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTTPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-C168A-D196A (SEQ ID NO: 65)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTAPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 15 (Continuación)

iReaChR-C168A-D196N (SEQ ID NO: 66)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTAPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-C168S-D196A (SEQ ID NO: 67)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTSPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR-C168S-D196N (SEQ ID NO: 68)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPN
NGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFH
SFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTSPVILIRLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCT
GWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHI
SKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-C128T (SEQ ID NO: 69)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTTPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 15 (Continuación)

ibReaChR-C128A (SEQ ID NO: 70)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTAPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-C128S (SEQ ID NO: 71)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTSPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-C128T-D156A (SEQ ID NO: 72)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTTPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-C128T-D156N (SEQ ID NO: 73)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTTPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 15 (Continuación)

ibReaChR-C128A-D156A (SEQ ID NO: 74)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTAPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-C128A-D156N (SEQ ID NO: 75)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTAPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-C128S-D156A (SEQ ID NO: 76)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTSPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSAVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR-C128S-D156N (SEQ ID NO: 77)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWY
AYQAWRATCGWEEVYVALISMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVKWMRYGSWLLTSPVILIRLSNLTG
LKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQ
LVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISKYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 16

C1C2 (SEQ ID NO: 78)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVI
CIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWITFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATIEM
IKFIIEYFHEFDEPAVIYSSNGNKTVWLRYAEWLLTCPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSD
IGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFV
SWGMFPILFILGPEGFGVLSVYGSTVGHTIIDLMSKNCWGLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTK
LNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ChR2 (SEQ ID NO: 79)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLAAGFSIL
LLMFYAYQTWKSTCGWEEIYVCAIEMVKVILEFFFEFKNPSMLYLATGHRVQWLRYAEWLLTCPV
ILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHAAKA
YIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSVYGSTVGHTIIDLMSKNCW
GLLGHYLRVLIHEHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

C1V1 (SEQ ID NO: 80)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVI
CIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWITFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWEEIYVATIEM
IKFIIEYFHEFDEPAVIYSSNGNKTVWLRYAEWLLTCPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSD
VGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFV
AWGMFPVLFLLGTEGFGHISPYGSAIGHSILDLIAKNMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQK
ITIAGQEMEVETLVAEEED

ReaChR (SEQ ID NO: 81)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVTFALSVACLGWYAYQAWRATCGWEEVYVALIE
MMKSIIEAFHEFDSPATLWLSSGNGVVWMRYGEWLLTCPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVS
DVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFF
VSWGMFPVLFLLGPEGFGHISPYGSAIGHSILDLIAKNMWGVLGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQ
KITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

Aminoácidos 1-11 de ChR2 (SEQ ID NO: 82)

MDYGGALSAVG

FIG. 16 (Continuación)

Señal de tráfico de membrana (SEQ ID NO: 83)

KSRITSEGEYIPLDQIDINV

Señal de exportación del RE (SEQ ID NO: 84)

FCYENEV

Péptido señal de hChR2 (SEQ ID NO: 85)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGS

Péptido señal de subunidad beta2 (SEQ ID NO: 86)

MAGHSNSMALFSFSLLWLCSGVLGTEF

Secuencia señal 1 de receptor nicotínico de acetilcolina (SEQ ID NO: 87)

MGLRALMLWLLAAAGLVRESLQG

Secuencia señal 2 de receptor nicotínico de acetilcolina (SEQ ID NO: 88)

MRGTPLLLVVSLFSLLQD

Secuencia de exportación del RE 1 (SEQ ID NO: 89)

VKESL

Secuencia de exportación del RE 2 (SEQ ID NO: 90)

VLGSL

Secuencia de exportación del RE 3 (SEQ ID NO: 91)

NANSFCYENEVALTSK

FIG. 16 (Continuación)

Secuencia de exportación del RE 4 (SEQ ID NO: 92)

FXYENE, where X is any amino acid

Secuencia de exportación del RE 5 (SEQ ID NO: 93)

FCYENEV

FIG. 17

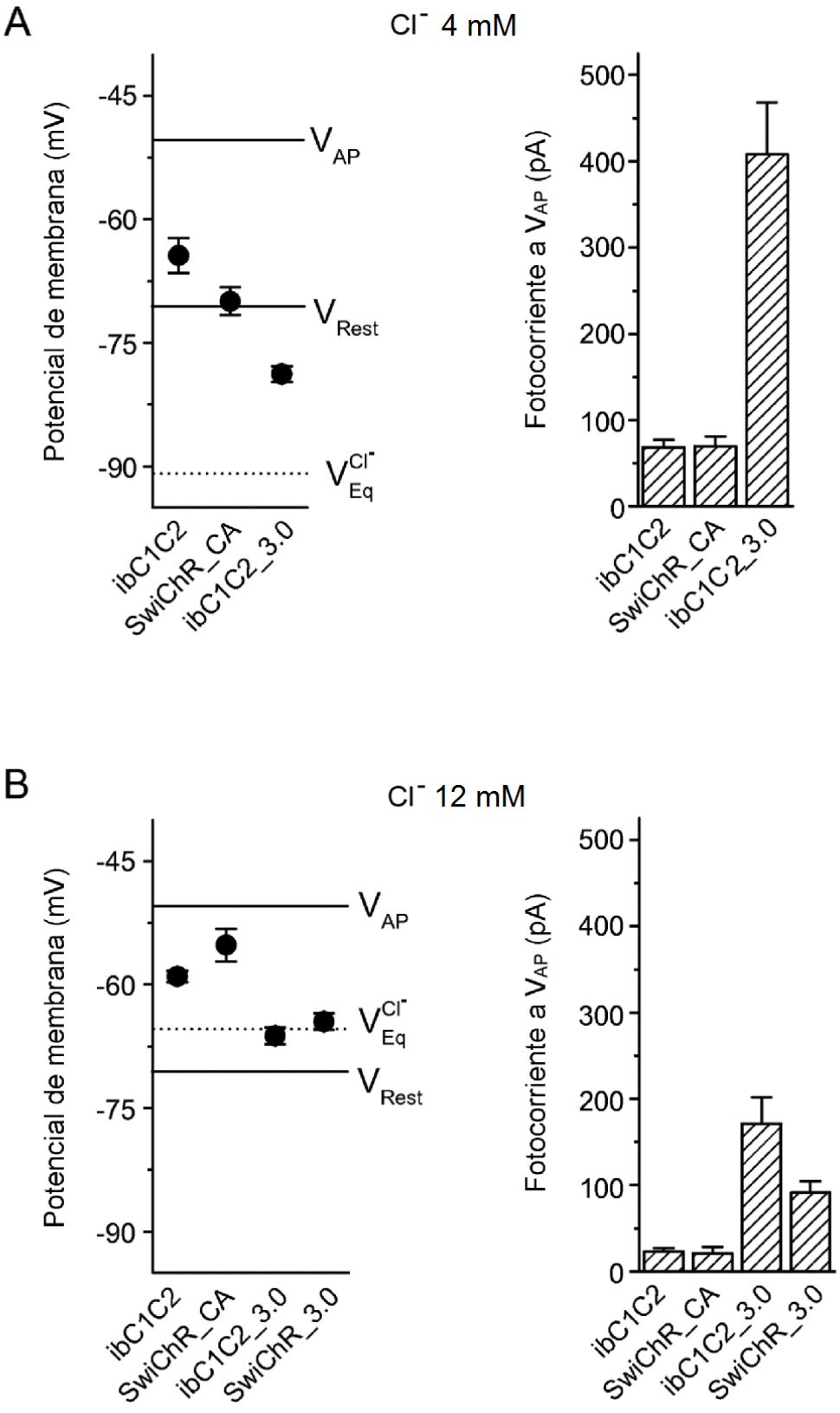
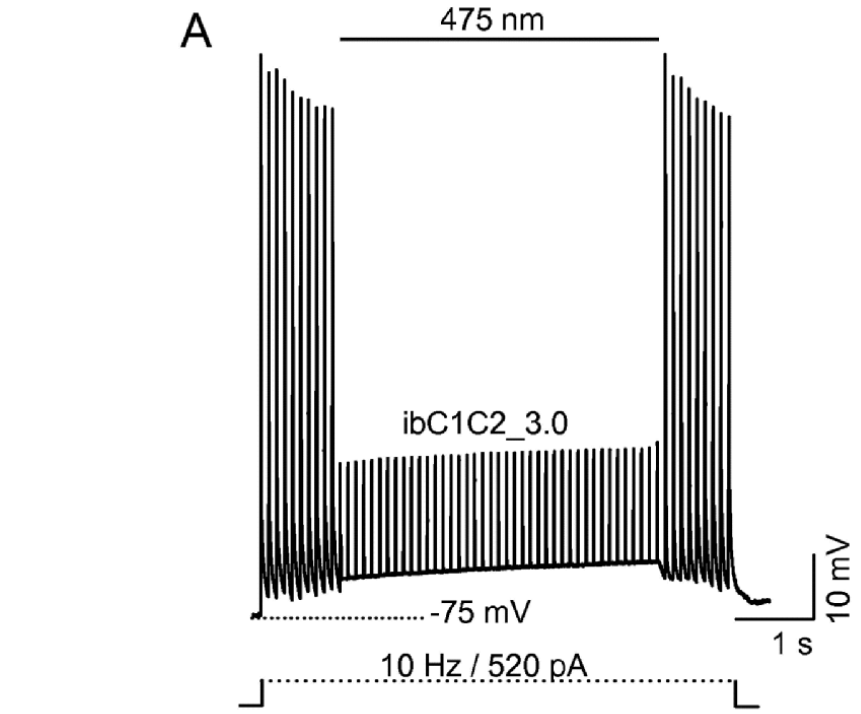
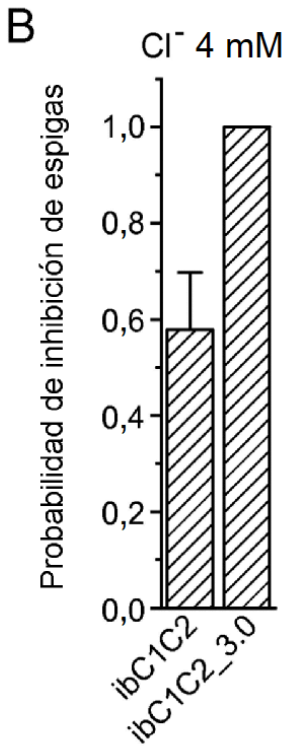

A
Cl⁻ 4 mM
Potencial de membrana (mV)
-45
-60
-75
-90
V_AP
V_Rest
V_Eq^Cl⁻
ibC1C2
SwiChR_CA
ibC1C2_3.0
Fotocorriente a V_AP (pA)
500
400
300
200
100
0
ibC1C2
SwiChR_CA
ibC1C2_3.0
B
Cl⁻ 12 mM
Potencial de membrana (mV)
-45
-60
-75
-90
V_AP
V_Eq^Cl⁻
V_Rest
ibC1C2
SwiChR_CA
ibC1C2_3.0
SwiChR_3.0
Fotocorriente a V_AP (pA)
500
400
300
200
100
0
ibC1C2
SwiChR_CA
ibC1C2_3.0
SwiChR_3.0

FIG. 18


A
475 nm
ibC1C2_3.0
-75 mV
10 mV
1 s
10 Hz / 520 pA


B
Cl⁻ 4 mM
Probabilidad de inhibición de espigas
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
ibC1C2
ibC1C2_3.0

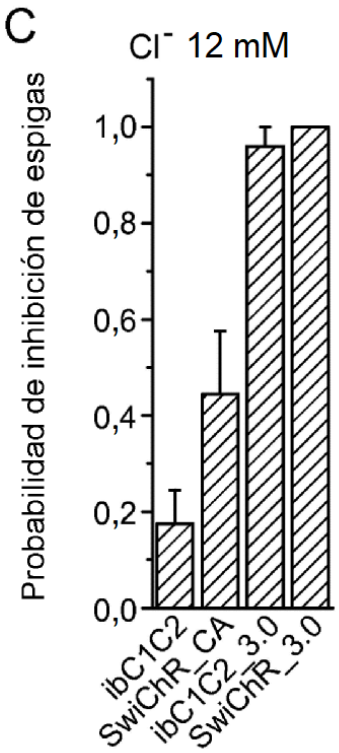

C
Cl⁻ 12 mM
Probabilidad de inhibición de espigas
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
ibC1C2
SwiChR_CA
ibC1C2_3.0
SwiChR_3.0

FIG. 19

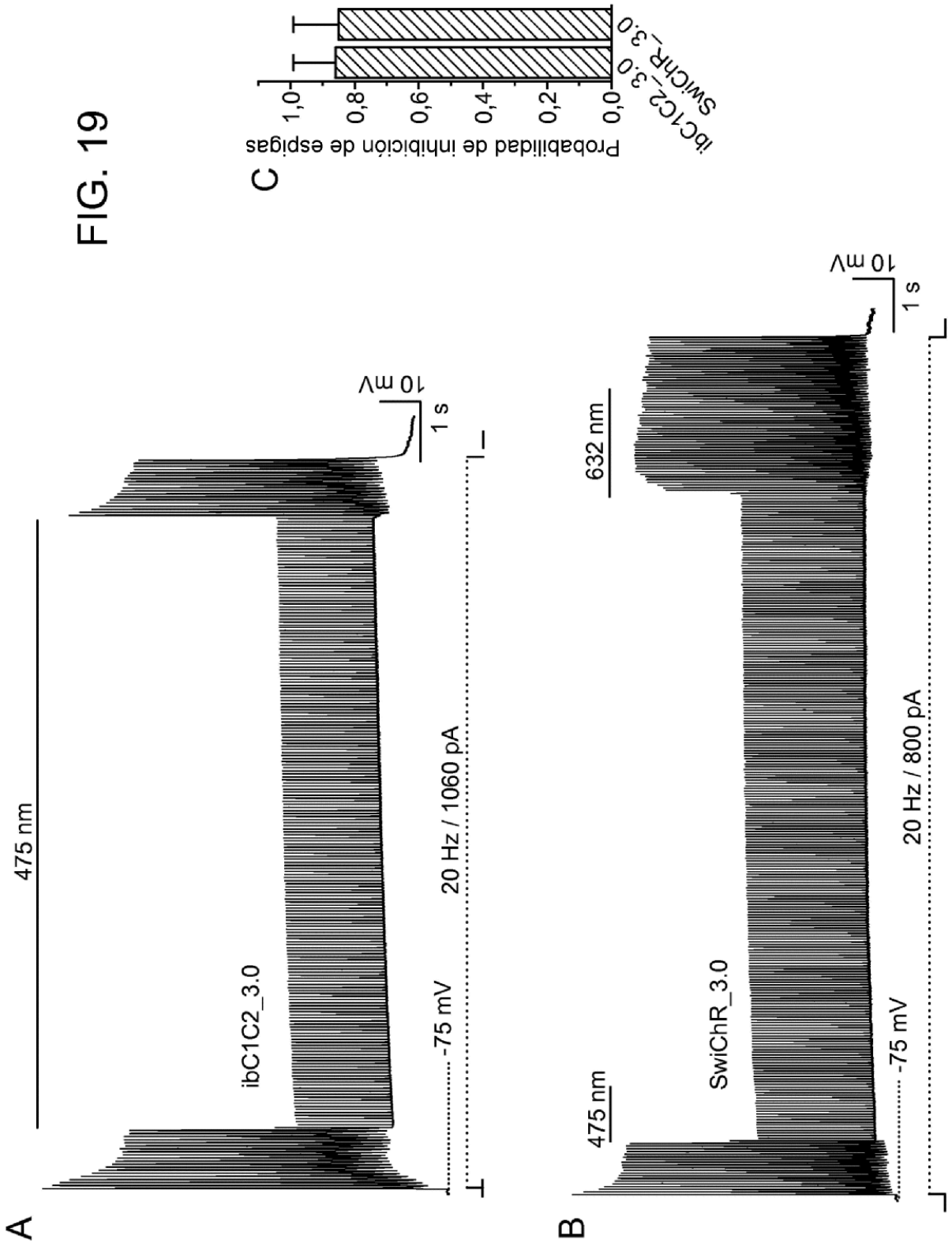

A
475 nm
ibC1C2_3.0
10 mV
1 s
-75 mV
20 Hz / 1060 pA
B
632 nm
475 nm
SwiChR_3.0
10 mV
1 s
-75 mV
20 Hz / 800 pA
C
Probabilidad de inhibición de espigas
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
ibC1C2_3.0
SwiChR_3.0

FIG. 20

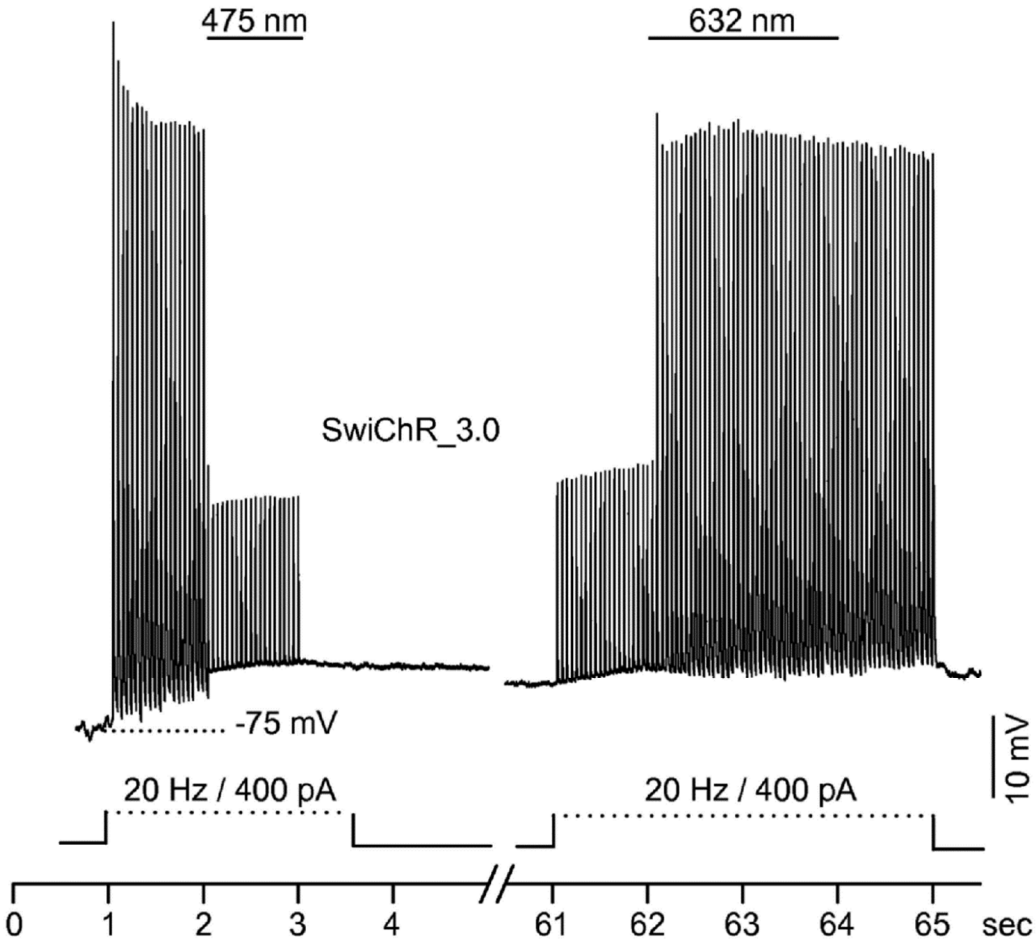

475 nm
632 nm
SwiChR_3.0
-75 mV
10 mV
20 Hz / 400 pA
20 Hz / 400 pA
0
1
2
3
4
61
62
63
64
65
sec

FIG. 21

iC1C2_3.0 (SEQ ID NO: 94)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTCPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2_3.0-D195N (SEQ ID NO: 95)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTCPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0 (SEQ ID NO: 96)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTC
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-D156N (SEQ ID NO: 97)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTC
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 21 (Continuación)

iC1C2_3.0-C167T (SEQ ID NO: 98)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTTPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2_3.0-C167A (SEQ ID NO: 99)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTAPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2_3.0-C167S (SEQ ID NO: 100)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTSPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2_3.0-C167T-D195C (SEQ ID NO: 101)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTTPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSCIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 21 (Continuación)

iC1C2_3.0-C167T-D195N (SEQ ID NO: 102)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTTPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2_3.0-C167A-D195C (SEQ ID NO: 103)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTAPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSCIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2_3.0-C167A-D195N (SEQ ID NO: 104)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTAPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

iC1C2_3.0-C167S-D195C (SEQ ID NO: 105)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTSPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSCIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 21 (Continuación)

iC1C2_3.0-C167S-D195N (SEQ ID NO: 106)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTSPVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLL
VSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNAAKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAW
LFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMSKQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDI
RKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-C128T (SEQ ID NO: 107)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTT
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-C128A (SwiChR_3.0) (SEQ ID NO: 108)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTA
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-C128S (SEQ ID NO: 109)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTS
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSDIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 21 (Continuación)

ibC1C2_3.0-C128T-D156C (SEQ ID NO: 110)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTT
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSCIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-C128T-D156N (SEQ ID NO: 111)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTT
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-C128A-D156C (SEQ ID NO: 112)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTA
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSCIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-C128A-D156N (SEQ ID NO: 113)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTA
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 21 (Continuación)

ibC1C2_3.0-C128S-D156C (SEQ ID NO: 114)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTS
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSCIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

ibC1C2_3.0-C128S-D156N (SEQ ID NO: 115)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNNTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTS
PVILIHLSNLTGLANDYNKRTMGLLVSNIGTIVWGTTAALSKGYVRVIFFLMGLCYGIYTFFNA
AKVYIEAYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAV

FIG. 22

iChR2_3.0 (SEQ ID NO: 116)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTC
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2_3.0-D156N (SEQ ID NO: 117)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTC
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2_3.0-C128T (SEQ ID NO: 118)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTT
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2_3.0-C128A (SEQ ID NO: 119)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTA
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

FIG. 22 (Continuación)

iChR2_3.0-C128S (SEQ ID NO: 120)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTS
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSDIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2_3.0-C128T-D156C (SEQ ID NO: 121)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTT
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSCIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128T_3.0-D156N (SEQ ID NO: 122)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTT
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2_3.0-C128A-D156C (SEQ ID NO: 123)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTA
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSCIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

FIG. 22 (Continuación)

iChR2_3.0-C128A-D156N (SEQ ID NO: 124)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTA
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2_3.0-C128S-D156C (SEQ ID NO: 125)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTS
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSCIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

iChR2-C128S-D156N (SEQ ID NO: 126)

MDYGGALSAVGRELLFVTNPVVVNGSVLVPEDQCYCAGWIESRGTNGAQTASNVLQWLSAGFSI
LLLMFYAYQTWKSTCGWENIYVCAIQMVKVILEFFFSFKNPSMLYLATGHRVRWLRYASWLLTS
PVILIHLSNLTGLSNDYSRRTMGLLVSNIGTIVWGATSAMATGYVKVIFFCLGLCYGANTFFHA
AKAYIEGYHTVPKGRCRQVVTGMAWLFFVSWGMFPILFILGPEGFGVLSRYGSNVGHTIIDLMS
KQCWGLLGHYLRVLIHSHILIHGDIRKTTKLNIGGTEIEVETLVEDEAEAGAVP

FIG. 23

iC1V1_3.0 (SEQ ID NO: 127)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTCPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1_3.0-D195N (SEQ ID NO: 128)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTCPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0 (SEQ ID NO: 129)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTC
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-D156N (SEQ ID NO: 130)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTC
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 23 (Continuación)

iC1V1_3.0-C167T (SEQ ID NO: 131)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTTPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1_3.0-C167A (SEQ ID NO: 132)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTAPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1_3.0-C167S (SEQ ID NO: 133)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTSPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1_3.0-C167T-D195C (SEQ ID NO: 134)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTTPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 23 (Continuación)

iC1V1_3.0-C167T-D195N (SEQ ID NO: 135)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTTPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1_3.0-C167A-D195C (SEQ ID NO: 136)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTAPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1_3.0-C167A-D195N (SEQ ID NO: 137)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTAPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

iC1V1_3.0-C167S-D195C (SEQ ID NO: 138)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTSPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 23 (Continuación)

iC1V1_3.0-C167S-D195N (SEQ ID NO: 139)

MSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSV
ICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSALCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATI
QMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTSPVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLL
VSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAW
TFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDI
RKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-C128T (SEQ ID NO: 140)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTT
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-C128A (SEQ ID NO: 141)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTA
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-C128S (SEQ ID NO: 142)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTS
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 23 (Continuación)

ibC1V1_3.0-C128T-D156C (SEQ ID NO: 143)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTT
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-C128T-D156N (SEQ ID NO: 144)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTT
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-C128A-D156C (SEQ ID NO: 145)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTA
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-C128A-D156N (SEQ ID NO: 146)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTA
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 23 (Continuación)

ibC1V1_3.0-C128S-D156C (SEQ ID NO: 147)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTS
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

ibC1V1_3.0-C128S-D156N (SEQ ID NO: 148)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWISFALSA
LCLMFYGYQTWKSTCGWENIYVATIQMIKFIIEYFHSFDEPAVIYSSNGNKTRWLRYASWLLTS
PVLLIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGICRELVRVMAWTFFVAWGMFPVLFLLGTEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEED

FIG. 24

iReaChR_3.0 (SEQ ID NO: 149)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTCPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR_3.0-D196N (SEQ ID NO: 150)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTCPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0 (SEQ ID NO: 151)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTC
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-D156N (SEQ ID NO: 152)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTC
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 24 (Continuación)

iReaChR_3.0-C168T (SEQ ID NO: 153)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTTPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR_3.0-C168A (SEQ ID NO: 154)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTAPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR_3.0-C168S (SEQ ID NO: 155)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTSPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR_3.0-C168T-D196C (SEQ ID NO: 156)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTTPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 24 (Continuación)

iReaChR_3.0-C168T-D196N (SEQ ID NO: 157)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTTPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR_3.0-C168A-D196C (SEQ ID NO: 158)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTAPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR_3.0-C168A-D196N (SEQ ID NO: 159)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTAPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

iReaChR_3.0-C168S-D196C (SEQ ID NO: 160)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTSPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 24 (Continuación)

iReaChR_3.0-C168S-D196N (SEQ ID NO: 161)

MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQDGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGS
VICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSVACLGWYAYQAWRATCGWENVYVAL
IQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTSPVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGL
LVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHAAKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMA
WLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIAKQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGD
IRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-C128T (SEQ ID NO: 162)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTT
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-C128A (SEQ ID NO: 163)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTA
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-C128S (SEQ ID NO: 164)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTS
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 24 (Continuación)

ibReaChR_3.0-C128T-D156C (SEQ ID NO: 165)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTT
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-C128T-D156N (SEQ ID NO: 166)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTT
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-C128A-D156C (SEQ ID NO: 167)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTA
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-C128A-D156N (SEQ ID NO: 168)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTA
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

FIG. 24 (Continuación)

ibReaChR_3.0-C128S-D156C (SEQ ID NO: 169)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTS
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSCVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS

ibReaChR_3.0-C128S-D156N (SEQ ID NO: 170)

MDYGGALSAVGLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCFCLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVSFALSV
ACLGWYAYQAWRATCGWENVYVALIQMMKSIIEAFHSFDSPATLWLSSGNGVRWMRYGSWLLTS
PVILIHLSNLTGLKDDYSKRTMGLLVSNVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGMYTYFHA
AKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSWGMFPVLFLLGPEGFGHISRYGSNIGHSILDLIA
KQMWGVLGNYLRVKIHSHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVETLVAEEEDKYESS