

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 685**

51 Int. Cl.:

C12N 9/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2015 PCT/AT2015/000032**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16134387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2015 E 15715955 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3262163**

54 Título: **Variantes polipeptídicas que disocian toxinas de fusarium, aditivo que las contiene, uso de los mismos, y procedimiento para disociar toxinas de fusarium**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2020

73 Titular/es:
**ERBER AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)
Erber Campus 1
3131 Getzersdorf bei Traismauer , AT**

72 Inventor/es:
**ALESCHKO, MARKUS;
KERN, CORINNA;
MOLL, DIETER;
BINDER, EVA MARIA y
SCHATZMAYR, GERD**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 745 685 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

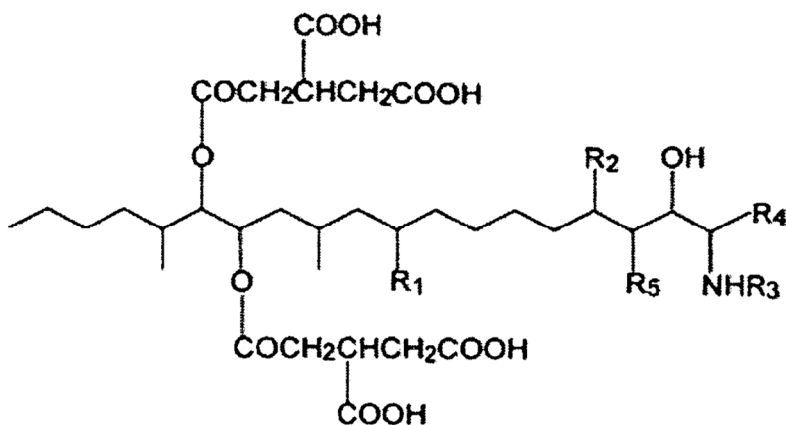
DESCRIPCIÓN

Variantes polipeptídicas que disocian toxinas de fusarium, aditivo que las contiene, uso de los mismos, y procedimiento para disociar toxinas de fusarium

5 La presente invención se refiere a variantes polipeptídicas que disocian toxinas de fusarium, a un aditivo que las contiene, y a un empleo de las variantes polipeptídicas y/o del aditivo, así como a procedimientos para la disociación de toxinas de fusarium por medio de las variantes polipeptídicas y/o del aditivo que contiene las variantes polipeptídicas.

10 Las micotoxinas se presentan muy frecuentemente en productos agrícolas, vegetales, y según tipo y concentración de micotoxina provocan perjuicios económicos graves, en especial en alimentos o piensos producidos a partir de productos agrícolas, y también en animales y seres humanos alimentados con tales alimentos o piensos, siendo estos perjuicios extremadamente diversos. Se desarrollaron ya numerosos métodos con los que se intenta hacer inofensivas, es decir, destoxificar o degradar las micotoxinas, para prevenir los perjuicios ocasionados por las micotoxinas en los sectores de alimentación animal y humana, la ganadería, la elaboración de piensos y nutrientes y similares.

15 Un grupo destacado de micotoxinas son toxinas de fusarium, equiparándose los conceptos "toxina de fusarium" o "toxinas de fusarium", y refiriéndose éstos respectivamente a al menos una o varias o a la totalidad de fumonisinas producidas por el moho Fusarium sp., así como sus derivados y productos de degradación, pero en especial a fumonisinas A1 -2 (FA1-2), fumonisinas B1-4 (FB1-4), fumonisinas C1 , 2, 4 (FC1 , FC2, FC4) y HFC1, así como a fumonisinas hidrolizadas parcialmente FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4 y HFC1. Las fumonisinas hidrolizadas parcialmente poseen únicamente un resto ácido tricarbálico, mientras que FA1-2, FB1-4, FC1 -2, FC4 y HFC1 presentan dos restos ácido tricarbálico. Por lo demás, también están incluidas concomitantemente las toxinas similares estructuralmente *Alternaria alternata lycopersici* (AAL) del grupo de toxinas de fusarium, estando subdivididas las toxinas AAL en los grupos AAL-TA 1 (Nº CAS 79367-52-5), AAL-TA2 (Nº CAS 79367-51-4), AAL-TB 1 (Nº CAS 176590-32-2) y AAL-TB2 (Nº CAS 176705-51 -4). FA1 -2, FB1 -4, FC1 -2, FC4 y HFC1 poseen la siguiente fórmula estructural:



25	Toxina de fusarium	R1	R2	R3	R4	R5
	FA1	-OH	-OH	-CH2CO	-CH3	-H
	FA2	-H	-OH	-CH2CO	-CH3	-H
	FB1	-OH	-OH	-H	-CH3	-H
	FB2	-H	-OH	-H	-CH3	-H
30	FB3	-OH	-H	-H	-CH3	-H
	FB4	-H	-H	-H	-CH3	-H
	FC1	-OH	-OH	-H	-H	-H
	FC2	-OH	-H	-H	-H	-H
	FC4	-H	-H	-H	-H	-H
35	HFC1	-OH	-OH	-H	-H	-OH

FB1 es la toxina presente con mayor frecuencia del grupo de toxinas de fusarium, aunque son conocidos numerosos derivados y moléculas análogas, que muestran igualmente efectos tóxicos en seres humanos y animales. Las enfermedades que se provocan mediante ingestión de micotoxinas en seres humanos o animales se denominan micotoxicosis, en el caso de toxinas de fusarium también micotoxicosis por toxina de fusarium. De este modo, es sabido que las toxinas de fusarium impiden el metabolismo de esfingolípidos mediante una interacción con la enzima ceramidasa. Los esfingolípidos no solo son componente de membranas celulares, sino que también juegan un papel importante como moléculas de señalización y mensajeras en muchos procesos celulares elementales, como el crecimiento celular, la migración celular y el enlace celular, en procesos inflamatorios o procesos de transporte intracelulares. Debido al impedimento del metabolismo de esfingolípidos, las toxinas de fusarium se consideran responsables de la acción tóxica sobre los más diversos tipos de animales y los seres humanos. De este modo, se pudo identificar que las toxinas de fusarium tienen un efecto inmunosupresor en roedores, y se relacionaron con cáncer de esófago y el defecto de tubo neural en seres humanos mediante datos epidemiológicos. En diversos tipos de animales, como por ejemplos cerdos, éstos se consideran responsables de la toxicosis típica debida a edema pulmonar. Son ejemplos de micotoxicosis por toxina de fusarium enfermedades neurotóxicas, como la leucoencefalomalacia o el edema pulmonar mediante intoxicación por fumonisina en el cerdo. Ya que la contaminación con toxinas de fusarium está casi omnipresente en los más diversos tipos de cereales, y en especial en maíz, nueces y verduras, sus efectos fuertemente negativos respecto a la salud de seres humanos y animales no son despreciables.

La degradación microbiana de fumonisinas se describió ya en el documento EP-A 1 860 954, según el cual se emplean microorganismos para la destoxicación de fumonisinas y derivados de fumonisina, en los que se añaden bacterias o levaduras destoxicantes, seleccionadas a partir de cepas definidas exactamente para la destoxicación de fumonisinas, a piensos.

También se describieron ya vías de metabolismo catabólicas para la degradación biológica de fumonisinas y los genes y las enzimas responsables de la misma. De este modo, por ejemplo el documento EP-A 0 988 383 describe composiciones y procedimientos que destoxifican fumonisina, produciéndose las enzimas de degradación de fumonisina empleadas en primer término en plantas transgénicas, en las que la destoxicación de fumonisinas se efectúa con ayuda de una aminooxidasa, que requiere oxígeno molecular para su actividad enzimática.

Por lo demás, el documento WO 2004/085624 describe transaminasas, deaminasas y aminomutasas, y procedimientos para la destoxicación enzimática de toxinas aminadas, por ejemplo de fumonisinas. En este caso, para la destoxicación se emplean polipéptidos que poseen una actividad de deaminasa.

Los productos o procedimientos citados anteriormente tienen el inconveniente de que, para una destoxicación de micotoxinas, se requiere oxígeno molecular, así como, en caso dado, cofactores, no mostrando ninguna acción bajo condiciones de reacción exentas de oxígeno en especial las citadas aminooxidases.

El documento EP-A 2 326 713 se refiere a un aditivo, así como a un procedimiento para la producción del mismo, con el que se consigue degradar fumonisinas en una reacción enzimática independiente de oxígeno y exenta de cofactor. Sin embargo, la estabilidad térmica de la enzima descrita en el mismo y decisiva para la destoxicación, una carboxilesterasa, es reducida, de modo que el aditivo, o bien la carboxilesterasa de SEQ ID-Nº 46 no es apropiada para aplicaciones a temperaturas elevadas.

En la industria alimentaria y de piensos es de gran importancia el tratamiento térmico para la producción de productos higienizados, en los que se ha reducido la carga microbiana. En este caso, en especial la peletización de piensos está ampliamente extendida y representa un proceso estandarizado por una variedad de motivos, como por ejemplo para la mejora de la friabilidad, para la reducción del desprendimiento de polvo, para la reducción de la carga microbiana, en especial de salmonelas. Durante el proceso de peletización, el material se humedece generalmente por medio de vapor caliente, se calienta, y a continuación se prensa bajo presión mediante una matriz. El empleo de polipéptidos, o bien enzimas, como aditivos a productos alimenticios o piensos a peletizar representa un desafío técnico, ya que las enzimas, o bien los polipéptidos, son generalmente sensibles frente a temperaturas elevadas. El tratamiento térmico de enzimas, o bien polipéptidos, puede incidir en una reducción de su actividad específica y/o en una desnaturalización irreversible. Una posibilidad para contrarrestar esto es el encapsulado o el revestimiento de proteínas, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 92/12645. De este modo se consigue proteger proteínas ante influencias térmicas, pero este procedimiento conlleva el peligro de que las proteínas no se liberan con suficiente rapidez en el tracto bucal-gastrointestinal y, por consiguiente, su acción no se puede desarrollar con suficiente rapidez, o no se puede desarrollar en absoluto. Debido a su baja estabilidad térmica, los polipéptidos conocidos hasta la fecha para la destoxicación de toxinas de fusarium no se pueden añadir sin encapsulado previo o un revestimiento previo a los piensos o productos alimenticios a peletizar.

Los procesos tecnológicos en los que es importante una destoxicación de toxinas de fusarium a temperatura elevada son, por ejemplo, la producción de pastas y otros productos de maíz, como polenta, palomitas, Corn Flakes, pan de maíz o tortillas, así como procesos de licuefacción de almidón, procesos de sacarificación o procesos de fermentación, como por ejemplo el proceso de maceración o fermentación, en especial en la producción de bioetanol. En este caso es importante asegurar que los productos alimenticios o piensos producidos por medio de estos procesos no contienen toxinas de fusarium en cantidades nocivas. Los polipéptidos conocidos hasta la fecha no se pueden emplear en estos procesos debido a su actividad demasiado reducida, o bien ausente, a las respectivas temperaturas de proceso.

Por lo tanto, existe la necesidad de enzimas, o bien polipéptidos, para la disociación específica, segura y fiable, en especial para la destoxicación de toxinas de fusarium, no requiriendo la reacción enzimática oxígeno ni un cofactor, y presentando la enzima, o bien el polipéptido, además una estabilidad térmica suficiente, así como una actividad térmica suficiente para que la enzima, o bien el polipéptido, se pueda emplear en procesos tecnológicos a temperatura elevada.

La presente invención tiene por objeto poner a disposición variantes polipeptídicas que disocian toxinas de fusarium de una carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-Nº 46, con la que se consiga disociar al menos una toxina de fusarium, independientemente del oxígeno y en medio exento de cofactor, en productos no tóxicos, o bien menos tóxicos, presentando las variantes polipeptídicas una elevada estabilidad térmica, o bien una elevada actividad térmica en comparación con carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-Nº 46.

Para la solución de esta tarea, la presente invención está caracterizada esencialmente por variantes polipeptídicas que disocian toxinas de fusarium de una carboxilesterasa de toxina de fusarium con SEQ ID. Nº 46, caracterizadas por que las variantes polipeptídicas poseen respectivamente una secuencia de aminoácidos acortada en el extremo N en 47 aminoácidos, presentando las secuencias de aminoácidos al menos 70 %, preferentemente 80 %, en especial preferentemente 100 % de identidad secuencial, es decir, SEQ ID. Nº 1, respecto a la sección de la secuencia de aminoácidos 48 - 540 de SEQ ID-Nº 46, por que se determinan las estabilidades térmicas (T(50%)) del polipéptido de SEQ ID-Nº 46 con 42°C y la de la variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1 con 45°C, o modificaciones de SEQ ID-Nº 1 presentan un aumento relativo de T (50 %) en comparación con la enzima parenteral de SEQ ID-Nº1, estando contenida en al menos una posición del grupo constituido por 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 y 490 como modificación una sustitución de aminoácido, y por que los sustituyentes de aminoácidos, en las posiciones 10 y 456 se seleccionan a partir de Q, E, N, H, K y R, en las posiciones 33, 107, 293 y 332 se seleccionan a partir de E, Q, D, K, R y N, en las posiciones 66, 463 y 478 se seleccionan a partir de D, E, K, N, Q y R, en las posiciones 140 y 490 se seleccionan a partir de P, A, S y N, en las posiciones 144 y 367 se seleccionan a partir de I, L, M y V, en las posiciones 149, 270, 312, 329 y 372 se seleccionan a partir de F, Y, W y H, en las posiciones 151 y 453 se seleccionan a partir de D, E, K y R, en las posiciones 157 y 462 se seleccionan a partir de F, H, W y Y, en las posiciones 199, 302, 365 y 464 se seleccionan a partir de I, L, M y V, en las posiciones 266 y 455 y se seleccionan a partir de A, S y T, en las posiciones 267, 394 y 429 se seleccionan a partir de A, N, P y S, en la posición 272 se seleccionan a partir de H, N, Q y S, en la posición 275 se seleccionan a partir de A, D, E, G, K, N, Q, R y S, en la posición 280 se seleccionan a partir de A, D, E, K, N, P, Q, R y S, en la posición 284 se seleccionan a partir de A, N, P, S, T y V, en la posición 286 se seleccionan a partir de A, D, E, K, N, P, R y S, en las posiciones 360, 377, 391, 419 y 427 se seleccionan a partir de A, I, L, S, T y V, en las posiciones 363, 443 y 457 se seleccionan a partir de A, S, T y V, en la posición 364 se seleccionan a partir de H, I, L, M, N, Q, S y V, en la posición 371 se seleccionan a partir de A, I, L, M, S, T y V, en la posición 389 se seleccionan a partir de I, L, M y V, en las posiciones 418, 430, 447 y 473 se seleccionan a partir de A, G y S, en la posición 424 se seleccionan a partir de A, D, E, G, K, R y S, en la posición 436 se seleccionan a partir de A, G, S y T, en la posición 440 se seleccionan a partir de A, G, S y T, en la posición 465 se seleccionan a partir de A, G, H, N, Q, S y T, en la posición 469 se seleccionan a partir de D, E, K y R y/o, en la posición 487 se seleccionan a partir de N, D, Q, H y S. Sorprendentemente, se ha mostrado que una secuencia de aminoácidos que está acortada en 47 aminoácidos frente a la SEQ ID-Nº 46 es tanto significativamente más activa frente a esta secuencia, como también presenta una estabilidad térmica elevada frente a esta secuencia. Formándose variantes polipeptídicas de SEQ ID Nº 1, en especial variantes polipeptídicas que presentan una secuencia de aminoácidos con al menos 70 % de identidad secuencial respecto a la SEQ ID-Nº 1, y presentan una sustitución de aminoácido en al menos una posición seleccionada a partir del grupo constituido por 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 y 490, se obtiene una estabilidad térmica aumentada en al menos 4 % frente a la carboxilesterasa de toxina de fusarium con SEQ ID-Nº 1. Mediante el empleo de tales variantes polipeptídicas, que presentan una propiedad disociante de toxinas de fusarium, se consigue destoxicar toxinas de fusarium, por ejemplo, durante procesos tecnológicos a temperatura elevada. Esto se posibilita en especial mediante la actividad térmica, igualmente acrecentada de manera adicional a la estabilidad térmica. En especial, de este modo se puede asegurar que la actividad enzimática de las variantes polipeptídicas se mantenga también en el caso de carga térmica elevada, como puede ser el caso, por ejemplo, también durante el transporte en contenedores.

Según la invención, se obtiene un aumento especialmente considerable de la estabilidad térmica seleccionándose los sustituyentes de aminoácido, en las posiciones 10 y 456 a partir de Q, E, N, H, K y R, en las posiciones 33, 107, 293 y 332 a partir de E, Q, D, K, R y N, en las posiciones 66, 463 y 478 a partir de D, E, K, N, Q y R, en las posiciones 140 y 490 a partir de P, A, S y N, en las posiciones 144 y 367 a partir de I, L, M y V, en las posiciones 149, 270, 312, 329 y 372 a partir de F, Y, W y H, en las posiciones 151 y 453 a partir de D, E, K y R, en las posiciones 157 y 462 a partir de F, H, W y Y, en las posiciones 199, 302, 365 y 464 a partir de I, L, M y V, en las posiciones 266 y 455 y a partir de A, S y T, en las posiciones 267, 394 y 429 a partir de A, N, P y S, en la posición 272 a partir de H, N, Q y S, en la posición 275 a partir de A, D, E, G, K, N, Q, R y S, en la posición 280 a partir de A, D, E, K, N, P, Q, R y S, en la posición 284 a partir de A, N, P, S, T y V, en la posición 286 a partir de A, D, E, K, N, P, R y S, en las posiciones 360, 377, 391, 419 y 427 a partir de A, I, L, S, T y V, en las posiciones 363, 443 y 457 a partir de A, S, T y V, en la posición

364 a partir de H, I, L, M, N, Q, S y V, en la posición 371 a partir de A, I, L, M, S, T y V, en la posición 389 a partir de I, L, M y V, en las posiciones 418, 430, 447 y 473 a partir de A, G y S, en la posición 424 a partir de A, D, E, G, K, R y S, en la posición 436 a partir de A, G, S y T, en la posición 440 a partir de A, G, S y T, en la posición 465 a partir de A, G, H, N, Q, S y T, en la posición 469 a partir de D, E, K y R y/o en la posición 487 a partir de N, D, Q, H y S, intercambiándose en cualquier caso los aminoácidos presentes originalmente en los citados puntos.

La denominación "carboxilesterasa" se refiere a todas las enzimas, todos los polipéptidos, o bien variantes polipeptídicas, que son aptos para disociar compuestos de éster carboxílico con ayuda de agua en los correspondientes compuestos alcohólicos y compuestos de ácido carboxílico. La denominación "carboxilesterasa de toxina de fusarium" se refiere a todas las enzimas, todos los polipéptidos, o bien variantes polipeptídicas, que son aptos para hidrolizar al menos una toxina de fusarium, eliminándose de ésta al menos un ácido tricarbálico (ácido propano-1,2,3-tricarboxílico) por vía hidrolítica. Una "propiedad que disocia toxina de fusarium" descrita en este caso se refiere a la capacidad de eliminar por vía hidrolítica al menos un resto ácido tricarbálico de al menos una toxina de fusarium, en especial de FA1-2, FB1-4, FC1-2, FC4, HFC1, AAL-TA1-2 y AAL-TB1-2, o derivados, o bien productos de degradación de los mismos.

Las expresiones empleadas a continuación se extraen del lenguaje técnico y se emplean respectivamente en los significados convencionales, excepto en caso de indicación contraria. De este modo, la expresión "polinucleótido" se refiere a cualquier tipo de material genético de todas las longitudes y secuencias, como por ejemplo moléculas de ADN y ARN de hebra simple y hebra doble, incluyendo elementos reguladores, elementos estructurales, grupos de genes, plásmidos, genomas totales y fragmentos de los mismos. La denominación "polipéptido" comprende proteínas, como por ejemplo enzimas, anticuerpos, así como polipéptidos con hasta 500 aminoácidos, como por ejemplo inhibidores peptídicos, dominios de proteínas, pero también polipéptidos cortos con longitudes de secuencia reducidas, por ejemplo menos de 10 aminoácidos, como receptores, ligandos, hormonas peptídicas, marcadores y similares. La denominación "posición" en un polinucleótido o polipéptido se refiere a un base individual, específica, o aminoácido en la secuencia del polinucleótido o del polipéptido. Los nombres de aminoácidos se abrevian con el código de una letra común para el especialista o el código de tres letras.

La denominación "unidad" o "U" se refiere a la medida de la actividad catalítica de una enzima, un polipéptido, o bien una variante polipeptídica, y se define como el número de micromoles (μmol) de sustrato, en este caso fumonisina B1, que se transforma, o bien se disocia en un minuto bajo condiciones definidas. Por ejemplo, si en 15 min se disocia al menos un resto ácido tricarbálico de 60 μmol de FB1, esto corresponde a una actividad catalítica de 4 unidades. Para la disociación de FB1, las condiciones de reacción se definen como sigue: la reacción de transformación se realiza en tampón tris-HCl 20 mM (pH 8,0) con 0,1 mg/ml de albúmina de suero vacuno a una temperatura de 30°C durante 30 min. La concentración de sustrato en la reacción asciende a 100 μM de FB1.

Se define como "actividad catalítica", "actividad enzimática catalítica" o "actividad" de una disolución enzimática o polipeptídica, o disolución de una variante polipeptídica, la concentración enzimática de la disolución enzimática o polipeptídica o disolución de variante polipeptídica, que se indica en unidades por milímetro de disolución.

La denominación "actividad específica" se define como actividad catalítica por miligramo de enzima, polipéptido o variante polipeptídica, y se calcula a partir de la relación de actividad catalítica de una disolución enzimática y la concentración másica (masa por unidad de volumen) de la enzima en esta disolución. Si una disolución enzimática tiene, por ejemplo, una actividad catalítica de 50 U/ml y una concentración másica de 1 mg/ml, la actividad específica asciende a 50 U/mg.

La denominación "estabilidad térmica" se refiere a la propiedad de enzimas, polipéptidos, o bien variantes polipeptídicas, de mantener su actividad catalítica tras un tiempo limitado temporalmente a temperatura elevada (preincubación). La estabilidad térmica se determina midiéndose y comparándose la actividad de una disolución enzimática o polipeptídica o disolución de una variante polipeptídica después de tratamiento térmico de 5 minutos, y sin tratamiento térmico en condiciones iguales y definidas. Por consiguiente, la estabilidad térmica es una medida de la resistencia de enzimas frente a la acción térmica limitada en el tiempo. La temperatura a la que la actividad residual de la enzima tratada térmicamente asciende a 50 % en comparación con el control de 100 % no tratado térmicamente es la medida de la estabilidad térmica, y se abrevia con T (50 %). Por ejemplo, si la actividad de una disolución enzimática sin preincubación asciende a 50 U/ml y después de preincubación de 5 minutos a 50°C asciende a 25 U/ml, la estabilidad térmica de la enzima es 50°C, o bien la enzima es estable térmicamente hasta a 50°C. Los aumentos de T (50 %) de variantes polipeptídicas frente al polipéptido parenteral de SEQ ID-Nº 1 se definen como medida de la estabilidad térmica acrecentada, y se pueden indicar relativamente como valor porcentual o absolutamente en grados Celsius.

El concepto "actividad térmica" define aquella temperatura a la que la enzima, el polipéptido, o bien la variante polipeptídica, presenta la máxima actividad, midiéndose la actividad enzimática durante un intervalo de tiempo de 30 min.

Las expresiones "variante polipeptídica" o "variante" se refieren en especial a secuencias polipeptídicas que poseen al menos una sustitución de aminoácido en comparación con SEQ ID-Nº 46, manteniéndose la función enzimática, es decir, la propiedad que disocia la toxina de fusarium. Por lo demás, una "variante polipeptídica" puede poseer

adicionalmente inserciones o deleciones de aminoácidos, en especial una secuencia prolongada o acortada en el extremo C o N, relativamente a la secuencia polipeptídica de SEQ ID-Nº 46. Una función enzimática se mantiene esencialmente si el mecanismo de reacción enzimático permanece inalterado, es decir, la toxina de fusarium se hidroliza en el mismo punto, y la actividad específica de la variante asciende al menos a 10 %, preferentemente al menos 50 %, de modo más preferente al menos 90 %, pero en especial >100 %, referido al péptido original parenteral de SEQ ID-Nº 46.

Las sustituciones de aminoácidos en posiciones definidas se describen con la siguiente nomenclatura: aminoácido original; posición; nuevo aminoácido. Por ejemplo, si se sustituye una prolina en la posición 134 por glicina, esto se indica mediante Pro134Gly o P134G. Las mutaciones múltiples se separan mediante un signo positivo o una barra oblicua. Por ejemplo, si se sustituye prolina en la posición 134 por glicina y arginina en la posición 136 por lisina, esto se indica por medio de Pro134Gly+Arg136Lys o Pro134Gly/Arg136Lys o P134G+R136K o P134G/R136K. Si se sustituye un aminoácido en una posición por dos o más aminoácidos alternativos, los aminoácidos alternativos se separan por una coma o barra oblicua. Por ejemplo, si se sustituye prolina en la posición 134 no solo por glicina, sino también por serina, valina y metionina, esto se indica mediante Pro134Gly,Ser,Val,Met o Pro134Gly/SerNal/Met o P134G,S,V,M o P134G/S/V/M. Si una sustitución, o bien un intercambio de un aminoácido en una posición determinada, no se define más detalladamente, esto se debe interpretar de modo que este aminoácido se pueda sustituir por todos los demás aminoácidos. Por ejemplo, si una mutación de prolina en posición 134 no se define más detalladamente, la prolina se puede sustituir por uno de los siguientes aminoácidos A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, S, T, W, Y o V.

La denominación "identidad secuencial" se refiere a una identidad secuencial porcentual. Para secuencias de aminoácidos y secuencias de nucleótidos, la identidad secuencial se puede determinar visualmente, pero preferentemente se puede calcular con un programa informático. Como secuencia de referencia se define la secuencia de aminoácidos con la secuencia ID-Nº 1. La comparación de secuencias se realiza también dentro de secciones de secuencia, debiéndose entender como sección una secuencia continua de la secuencia de referencia. La longitud de las secciones de secuencia asciende normalmente a 18 hasta 600, preferentemente 45 a 200, de modo más preferente 100 a 150 nucleótidos para secuencias de nucleótidos. La longitud de las secciones de secuencia para secuencias peptídicas asciende normalmente a 3 hasta 200, preferentemente 15 a 65, del modo más preferente 30 a 50 aminoácidos. Existe una variedad de programas bioinformáticos comerciales y disponibles gratuitamente, que se pueden utilizar para la determinación de homología, y se perfeccionan continuamente. Son ejemplos a tal efecto GCG Wisconsin Bestfit package (Devereux et al. 1984), BLAST (Altschul et al. 1990) o BLAST 2 (Tatusova y Madden 1999). Debido a las diferentes posibilidades de ajuste de estos algoritmos es posible que éstos lleguen a diferentes resultados con las mismas secuencias de entrada. Por lo tanto, es necesario definir el algoritmo de búsqueda y el correspondiente ajuste. En el presente caso, la identidad secuencial se realizó con ayuda del programa NCBI BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), en especial con BLASTP para polipéptidos y BLASTN para polinucleótidos, que se pueden poner a disposición en la página de inicio del "National Center for Biotechnology Information" (NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). De este modo es posible comparar dos o más secuencias entre sí según el algoritmo de Altschul et al., 1997 (Nucleic Acids Res., 25:3389-3402). En este caso se emplearon los programas en la versión del 12 de agosto de 2014. Como ajustes de programa se recurrió a los ajustes básicos, en especial para la comparación de la secuencia de aminoácidos: "max target sequence" = 100; "expected threshold" = 10; "word size" = 3; "matrix" = BLOSUM62; "gap costs" = "Existence: 11; Extention: 1"; "computational adjustment" = "Conditional compositional score matrix adjustment "; así como para la comparación de secuencias de nucleótidos Word Size: 11; Expect value: 10; Gap costs: Existence = 5, Extension = 2; Filter = low complexity activated; Match/Mismatch Scores: 2,-3; Filter String: L; m.

Según un perfeccionamiento preferente de la invención, la sustitución de aminoácidos se selecciona a partir del grupo 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 1991, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N y 490P. Presentando las variantes polipeptídicas al menos tal sustitución, la estabilidad térmica, o bien la actividad térmica se pueden aumentar aún selectivamente, pudiéndose emplear asimismo otros parámetros enzimáticos, como actividad específica, estabilidad de pH o actividad de pH, que presentan, no obstante, al menos los valores de carboxilesterasa de toxina de fusarium con SEQ ID-Nº 1.

Según un perfeccionamiento de la invención, las variantes polipeptídicas presentan, en al menos una posición seleccionada a partir del grupo constituido por 66, 199, 302, 377, 394, 424, 430 y 463, una sustitución de aminoácido y una estabilidad térmica acrecentada al menos en 6 % frente a una carboxilesterasa de toxina de fusarium con SEQ ID-Nº 1. Por medio de tales variantes polipeptídicas, durante procesos tecnológicos con temperatura elevada, como por ejemplo la producción de pastas y otros productos de maíz, como polenta, palomitas, Corn Flakes, pan de maíz o tortillas, así como proceso de licuefacción de almidón, procesos de sacarificación o procesos fermentativos, como por ejemplo el proceso de maceración o fermentación, en especial en la producción de bioetanol, es posible disociar toxinas de fusarium.

Según un perfeccionamiento preferente de la invención, la sustitución de aminoácidos se selecciona a partir el grupo 66D, 1991, 302I, 377V, 394P, 424A, 430A y 463D. Con ayuda de tal sustitución se puede aumentar la estabilidad

térmica, así como la actividad térmica de las variantes polipeptídicas respecto a carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-Nº 1 en al menos 3°C.

5 Según un perfeccionamiento de la invención, las variantes polipeptídicas presentan una sustitución de aminoácido al menos en dos, en especial tres posiciones de la secuencia de aminoácidos, seleccionada a partir del grupo constituido por 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 y 490, seleccionándose las sustituciones de aminoácido a partir del grupo 10Q, 66D, 144M, 151R, 199I, 266S, 267P, 272H, 275E, 275A, 280D, 284T, 286P, 286R, 293E, 302I, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 10 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N y 490P, y poseen una estabilidad térmica acrecentada al menos en 15 % frente a carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-Nº 1. Mediante sustitución de varios aminoácidos se ha mostrado sorprendentemente que su efecto positivo se suma aproximadamente a la estabilidad térmica, aumentándose la estabilidad térmica en más de 7°C mediante la inserción de al menos tres aminoácidos diferentes a los aminoácidos presentes originalmente en la secuencia. Tal aumento es suficiente para emplear las enzimas, por ejemplo en maceración a aproximadamente 55°C en la producción de bioetanol, o bien en la peletización de piensos a temperaturas moderadas de aproximadamente 65 a 70°C.

20 Según un perfeccionamiento de la invención, la secuencia de aminoácidos de las variantes polipeptídicas contiene combinaciones de varias sustituciones de aminoácido, seleccionándose las combinaciones de las posiciones del grupo 66/199/302/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430/463, 66/144/199/302/360/372/377/394/424/430/443/463, 199/302/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394, 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/447/463, 66/199/302/377/394/418/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/436/430/463, 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/490, 66/199/302/377/394/424/430/463/469, 25 66/199/302/377/389/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/463/464, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/457/463, 66/199/302/377/394/424/430/436/463, 66/199/302/363/371/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/447/453/463, 66/199/302/377/394/424/430/456/462/463, 66/199/302/377/394/419/424/427/430/463, 66/199/302/365/377/394/424/430/463/487 y 66/199/302/371/377/394/424/430/463/487. Las variantes polipeptídicas sustituidas de tal manera presentan una estabilidad térmica acrecentada al menos en 25 % frente a la carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-Nº 1. Mediante tales combinaciones de sustituciones es posible aumentar ulteriormente no solo la estabilidad térmica, sino también la actividad térmica de las variantes polipeptídicas.

35 Según un perfeccionamiento preferente de la invención, las secuencias de aminoácido de las variantes polipeptídicas se seleccionan a partir del grupo de SEQ ID-Nº 2 a 29. Tales variantes polipeptídicas poseen una estabilidad térmica acrecentada de al menos 11°C, preferentemente de al menos 13°C, y de modo aún más preferente de al menos 15°C, frente a la enzima de SEQ ID-Nº 1, con lo cual se garantiza una actividad del respectivo polipeptido, y de este modo una destoxificación de toxinas de fusarium durante o tras procesos tecnológicos con carga térmica elevada, como por ejemplo una maceración a 65°C en la producción de bioetanol o en la peletización a temperaturas alrededor de 75 - 80°C.

40 Según un perfeccionamiento de la invención, cada secuencia de aminoácido de las variantes polipeptídicas contiene combinaciones de varias sustituciones de aminoácido, seleccionándose las combinaciones de posiciones a partir del grupo

66/99/302/364/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,
66/199/302/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,
45 66/199/302/363/364/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,
66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,
66/199/302/364/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,
66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,
66/199/302/363/367/371/377/394/424/430/463/490,
50 66/199/302/377/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463,
66/199/302/377/389/394/424/430/457/463/464/465/469,
66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/440/447/457/463/464/469/490,
66/199/302/377/394/424/430/463/447/490/469/465,
66/199/302/377/394/424/430/463/490/469/465/419/427/371/487,
55 66/199/302/371/377/394/419/424/427/430/447/453/463/465/469/487/490,
66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/457/463/464/465/469/490,
66/199/302/371/377/389/394/419/424/427/430/436/447/453/456/462/463/465/469/490/487 y
66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/453/456/457/46
2/463/464/465/469/487/490. Estas variantes polipeptídicas presentan una estabilidad térmica aumentada al menos en 40 %, así como una actividad térmica elevada frente a carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-Nº 1, con lo cual éstas son empleables en una variedad de procedimientos que requieren temperaturas más elevadas.

Según un perfeccionamiento preferente de la invención, las secuencias de aminoácido de las variantes polipeptídicas se seleccionan a partir del grupo de SEQ ID-Nº 30 a 45. Tales variantes polipeptídicas poseen una estabilidad térmica de al menos 18°C, preferentemente de al menos 22°C, y de modo más preferente de al menos 27°C, acrecentada frente a la enzima de SEQ ID-Nº 1, con lo cual se garantiza una actividad de polipéptidos y de este modo una
 5 destoxificación de toxinas de fusarium durante o tras procesos tecnológicos con carga térmica elevada, como por ejemplo en la peletización a temperaturas de más de 80°C, en especial de más de 85 - 90°C. La peletización a temperaturas elevadas de aproximadamente 90°C tiene gran significado, en especial en la industria avícola, para garantizar una reducción suficiente de la carga por salmonelas del pienso. La denominación "mutación conservada" se refiere a la sustitución de aminoácidos por otros aminoácidos, que se consideran conservados por el especialista,
 10 es decir, que poseen propiedades específicas similares, o bien que adquieren propiedades de aminoácido, es decir, se mantienen conservados. Son propiedades específicas de aminoácidos, por ejemplo, su tamaño, polaridad, hidrofobicidad, carga o valor de pKs. En base a sus propiedades, los aminoácidos se pueden clasificar en grupos, y los grupos se pueden representar en el diagrama de Venn. Los aminoácidos del mismo grupo y preferentemente del mismo subgrupo, se pueden sustituir recíprocamente. La clasificación de aminoácidos según las propiedades
 15 hidrofobicidad, polaridad y tamaño en grupos y subgrupos se puede extraer de Taylor W. R. (1986). Se entiende por una mutación conservada, por ejemplo, una sustitución de un aminoácido ácido por otro aminoácido ácido, un aminoácido básico por otro aminoácido básico, un aminoácido polar por otro aminoácido polar, y similares. En especial, las variantes polipeptídicas pueden contener adicionalmente al menos una sustitución de aminoácido conservadora en al menos una posición, seleccionándose la sustitución de aminoácido conservadora a partir del grupo de sustituciones G por A, A por G/S, V por I/L/A/T/S, I por V/L/M, L por I/M/V, M por L/I/V, P por A/S/N, F por Y/W/H, Y por F/W/H, W por Y/F/H, R por K/E/D, K por R/E/D, H por Q/N/S, D por N/E/K/R/ Q, E por Q/D/K/R/N, S por T/A, T por S/V/A, C por S/T/A, N por D/Q/H/S y Q por E/N/H/K/R.

Si una sustitución en una variante polipeptídica según la invención en una posición definida conduce a que, por ejemplo, un aminoácido polar como Asp se sustituya por un aminoácido hidrófobo como Ala, se entiende por
 25 mutaciones conservadas también todas las mutaciones que conducen a otro aminoácido hidrófobo (por ejemplo glicina, leucina, fenilalanina, valina) en la posición. Estas variantes polipeptídicas posteriores, que contienen una mutación alternativa conservada, están asimismo incluidas en este caso.

Por lo demás, la presente invención tiene por objeto poner a disposición polinucleótidos que codifican para una variante polipeptídica de una carboxilesterasa de toxina fusarium de SEQ ID-Nº 1 que disocia una toxina de fusarium, con los
 30 que se consiga disociar al menos una toxina de fusarium, independientemente de oxígeno y en medio exento de cofactor, en productos no tóxicos, o bien menos tóxicos, y que presenten una estabilidad térmica elevada en comparación con carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-Nº 1.

Para la solución de esta tarea, la invención está caracterizada por que el polinucleótido posee una secuencia de nucleótidos que codifica para una variante polipeptídica de una carboxilesterasa de toxina fusarium de SEQ ID-Nº 1
 35 que disocia una toxina de fusarium, presentando las variantes polipeptídicas una secuencia de aminoácidos con al menos 70 % de identidad secuencial respecto a la secuencia de aminoácidos con SEQ ID-Nº 1, y presentando las variantes polipeptídicas una sustitución de aminoácido en al menos una posición seleccionada a partir del grupo constituido por 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312,
 40 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478 y 487, pero presentando en especial las sustituciones 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N y 490P, o combinaciones de las mismas. Con
 45 un polinucleótido aislado de tal manera, con ayuda de un vector de expresión se puede producir una célula huésped transgénica para la producción de las variantes polipeptídicas según la invención.

La denominación "vector de expresión" se refiere a un constructo de ADN que es apto para expresar un gen *in vivo* o *in vitro*. En especial, se entiende por éste los constructos de ADN que son apropiados para transferir la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido en la célula huésped, de modo que éstos se integren en el genoma o se
 50 presenten libremente en el espacio extracromosómico, y expresar intracelularmente la secuencia de nucleótidos que codifica polipéptido, y en caso dado eliminar el polipéptido de la célula.

La denominación "célula huésped" se refiere a todas las células que contienen una secuencia de nucleótidos a expresar o un vector de expresión, y que son aptas para producir una enzima, o bien un polipéptido según la invención. Por éstas se entiende en especial células procarióticas y/o eucarióticas, preferentemente *P. pastoris*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*, *Hansenula*, *Trichoderma*, *Lactobacillus*, *Aspergillus*, Pflanzenzellen y/o esporas de *Bacillus*, *Trichoderma* o *Aspergillus*. La denominación *Pichia pastoris* empleada en este caso es sinónimo de la denominación *Komagataella pastoris*, representando *Pichia pastoris* la anterior denominación, y *Komagataella pastoris* la denominación más reciente sistemáticamente (Yamada et al., 1995).

Por lo demás, la presente invención tiene por objeto poner a disposición un aditivo que disocie toxina de fusarium, que
 60 contiene al menos una variante polipeptídica de una carboxilesterasa de toxina de fusarium con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID-Nº 46 que disocia una toxina de fusarium, disociando la respectiva variante polipeptídica al

menos una toxina de fusarium, independientemente del oxígeno y en medio exento de cofactor, en productos no tóxicos, o bien menos tóxicos, y presenta una estabilidad térmica elevada en comparación con carboxilesterasa de toxina de fusarium de SEQ ID-N° 46.

5 Para la solución de esta tarea, la invención está caracterizada por que el aditivo que disocia toxina de fusarium contiene al menos una variante polipeptídica de una carboxilesterasa de toxina de fusarium según la invención, y en caso dado al menos una sustancia auxiliar. Añadiéndose tal aditivo a piensos contaminados con toxina de fusarium se consigue destoxificar las toxinas de fusarium, lo que se puede medir significativamente mediante una reducción de las proporciones de esfinganina respecto a esfingosina en plasma y/o riñones y/o pulmón y/o hígado del sujeto alimentado con aditivo.

10 La proporción de esfinganina respecto a esfingosina en diferentes órganos, así como en el plasma de animales, es un biomarcador generalmente aceptado y sensitivo para el efecto tóxico de toxinas de fusarium, en especial de FB1. Los trastornos del metabolismo de esfingolípidos provocados por toxinas de fusarium se relacionan, entre otras, con enfermedades cerebrales de animales o edemas pulmonares en cerdos. La relevancia de la proporción de esfinganina respecto a esfingosina como biomarcador, así como su medida analítica, se describe en Grenier et al. (Biochem. Pharmaceuticals Vol. 83 (2012) S. 1465-1473), así como en EFSA Journal (2014; 12(5):3667).

15 Según un perfeccionamiento de la invención, el aditivo está configurado de modo que el adyuvante se selecciona a partir del grupo de soportes inertes, vitaminas, sustancias minerales, sustancias fitógenas, enzimas y otros componentes para la destoxificación de micotoxinas, como enzimas que degradan micotoxinas, en especial aflatoxina oxidadas, ergotamina hidrolasas, ergotamina amidasas, zearalenona esterases, zearalenona lactonasas, zearalenona hidrolasas, ocratoxina amidasas, fumonisina aminotransferasas, aminopoliol aminooxidadas, deoxinivalenol epóxido hidrolasas, deoxinivalenol dehidrogenasas, deoxinivalenol oxidadas, tricoteceno dehidrogenasas, tricoteceno oxidadas; microorganismos que degradan micotoxinas; y sustancias enlazantes de micotoxinas, por ejemplo paredes celulares microbianas o materiales inorgánicos, como bentonitas. Mediante el empleo de tal aditivo, por ejemplo en
20 piensos o productos alimenticios se puede asegurar que las cantidades de toxinas de fusarium contenidas en caso dado se disocian con seguridad, en especial se destoxifiquen, en tal medida que se evite la acción nociva sobre el organismo del sujeto que recibe este pienso o producto alimenticio.

25 Otros campos de uso de la invención son aditivos que, además de al menos una variante polipeptídica según la invención, contienen adicionalmente al menos una enzima que participa, por ejemplo, en la degradación de proteínas, como por ejemplo proteasas, o que participa en el metabolismo de almidón o fibras o grasa o glicógeno, como por ejemplo amilasa, celulasa o glucanasa, así como, por ejemplo, hidrolasas, enzimas lipolíticas, manosidasas, oxidadas, oxidorreductasas, fitasas o xilanasas.

30 Por lo demás, la presente invención tiene por objeto un uso de un aditivo según la invención para la disociación de al menos una toxina de fusarium en productos alimenticios o piensos, en especial peletizados, en especial para cerdos, aves, bovinos, caballos, peces o acuicultura. Como productos alimenticios o piensos se pueden emplear todos los productos alimenticios o piensos apropiados para la alimentación humana o animal, en especial también para animales domésticos, ovejas o cabras, en especial también pulpa desecada.

35 Por lo demás, la presente invención tiene por objeto un uso de un aditivo según la invención para la disociación de al menos una toxina de fusarium en un proceso, en especial a temperaturas de al menos 50°C, para la producción o elaboración de productos alimenticios o piensos. Mediante tal empleo del aditivo se garantiza una destoxificación de toxinas de fusarium, por ejemplo durante procesos tecnológicos alimentarios en los que es importante un tratamiento a temperatura elevada, como por ejemplo en la elaboración de maíz o cereales, en procesos de licuefacción de almidón, en procesos de sacarificación o en procesos fermentativos, como por ejemplo el proceso de maceración o fermentación, en especial en la producción de bioetanol. De este modo se puede asegurar que en ningún producto procedente de tales procedimientos, como por ejemplo granulados de pienso, pastas, polenta, palomitas, Corn Flakes, pan de maíz, tortillas, pulpa seca o almidón, permanezcan intactas cantidades relevantes, en especial perjudiciales, de toxinas de fusarium.

40 Por lo demás, la presente invención tiene por objeto un uso de al menos una variante polipeptídica según la invención o de al menos un aditivo según la invención para la producción de un preparado para la profilaxis y/o para el tratamiento de micotoxicosis por toxina de fusarium. Mediante tal empleo de una variante polipeptídica o de un aditivo, en el caso de profilaxis, a pesar de una ingestión oral de toxinas de fusarium, es posible mantener el estado de salud de seres humanos o animales esencialmente en el nivel que corresponde al nivel sin, o bien con una ingestión oral reducida de toxinas de fusarium. En el caso de tratamiento de micotoxicosis por toxina de fusarium es posible mitigar los síntomas de tal enfermedad y en especial mejorar significativamente la proporción de esfinganina respecto a esfingosina en órganos y/o plasma. Por lo demás, mediante tal uso es posible mejorar el rendimiento de animales de granja, en especial la utilización del pienso y el aumento de peso, y reducir la tasa de mortalidad.

45 Por lo demás, la presente invención tiene por objeto poner a disposición un procedimiento para la disociación enzimática de al menos una toxina de fusarium, con el que se pueda disociar hidrolíticamente al menos una toxina de fusarium con un polipéptido, independientemente del oxígeno, específicamente, de manera segura y fiable, en productos no tóxicos, o bien menos tóxicos, por vía hidrolítica, efectuándose la disociación hidrolítica durante o tras

un tratamiento térmico.

Para la solución de esta tarea, el procedimiento se dirige de modo que se disocia hidrolíticamente al menos un ácido tricarbálico de la toxina de fusarium mediante una variante polipeptídica según la invención o un aditivo según la invención. En este caso, la toxina de fusarium, al menos una, se mezcla con al menos una variante polipeptídica según la invención o al menos un aditivo según la invención, al menos una variante polipeptídica se disocia de al menos una toxina de fusarium de al menos un ácido tricarbálico por vía hidrolítica, con lo cual se destoxifica la toxina de fusarium, sometiéndose la mezcla de la respectiva variante polipeptídica y la toxina de fusarium a un tratamiento térmico de al menos 50°C, preferentemente de al menos 70°C, y efectuándose la disociación hidrolítica durante o tras el tratamiento térmico.

En un perfeccionamiento preferente de la invención, el procedimiento se dirige de modo que la variante polipeptídica o el aditivo se mezcla con un pienso o producto alimenticio contaminado con al menos una toxina de fusarium, y el tratamiento térmico se efectúa, en caso dado, mediante un proceso de peletización. De este modo se asegura que las toxinas de fusarium contenidas en el pienso o el producto alimenticio contaminado, y en caso dado peletizado, se disocian tan pronto la mezcla de variante polipeptídica y toxina de fusarium se pone en contacto con humedad. En el caso de piensos o productos alimenticios húmedos, como materia macerada o papillas, la hidrólisis de toxinas de fusarium tendrá lugar antes de la administración oral en el pienso o el producto alimenticio húmedo. De este modo se consigue que los efectos nocivos de toxinas de fusarium sobre ser humano y animal se eliminen en gran medida, o al menos se reduzcan. En este caso, se entiende por humedad la presencia de agua o líquidos que contienen agua, correspondiendo a éstos también, por ejemplo, saliva u otros líquidos presentes en el tracto digestivo. Se define como tracto digestivo la cavidad bucal, la faringe (garganta), el esófago y el tracto gastrointestinal, o equivalentes de los mismos, pudiéndose presentar diferentes denominaciones en animales, o bien pudiendo no estar presentes componentes individuales en el tracto digestivo de animales.

En un perfeccionamiento preferente de la invención, el procedimiento se dirige de modo que la variante polipeptídica se emplea por kilogramo de pienso o producto alimenticio en un intervalo de concentración de 5 U a 500 U, preferentemente de 10 U a 300 U, y más preferentemente de 15 U a 100. Mediante adición de estas cantidades de variante polipeptídica se consigue, en función de la concentración de toxinas de fusarium, disociar éstas en el producto alimenticio o el pienso, en especial en pulpa seca, y de este modo destoxificar las mismas en tal medida que se disocie al menos 70 %, preferentemente al menos 80 %, en especial al menos 90 % de al menos una toxina de fusarium.

En tanto no se mencione expresamente lo contrario, las denominaciones singulares, como por ejemplo "un", "una", "el", "la" o "el" se deben entender de manera ejemplar, e incluyen una variedad de posibilidades. Si se hace referencia, por ejemplo, a "un gen", "una enzima" o "una célula", siempre se indica la mayoría.

La invención se explica más detalladamente a continuación por medio de ejemplos

Variantes polipeptídicas

Ejemplo 1: modificación, clonación y expresión de polinucleótidos que codifican para polipéptidos que disocian toxina de fusarium

Las sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos se realizaron por medio de mutación de las secuencias de nucleótidos por medio de PCR bajo empleo del "Quick-change Site-directed Mutagenesis Kit" (Stratagene) según instrucciones. Alternativamente se obtuvieron sintéticamente también secuencias de nucleótidos completas (GeneArt). Las secuencias de nucleótidos generadas por medio de mutagénesis por PCR, o bien adquiridas en GeneArt, se integraron por medios de métodos estándar en vectores de expresión para la expresión en *E. coli* o *P. pastoris*, se transformaron en *E. coli* o *P. pastoris*, así como se expresaron en *E. coli* o *P. pastoris* (J.M. Cregg, Pichia Protocols, second Edition, ISBN-10: 1588294293, 2007; J. Sambrook et al. 2012, Molecular Cloning, A Laboratory Manual 4th Edition, Cold Spring Harbor), pudiéndose recurrir también a cualquier otra célula huésped apropiada para esta tarea.

La denominación "vector de expresión" se refiere a un constructo de ADN que es apto para expresar un gen *in vivo* o *in vitro*. En especial, se entiende por éste los constructos de ADN que son apropiados para transferir la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido en la célula huésped, para integrarse en el genoma o presentarse libremente en el espacio extracromosómico, y en caso dado expresar intracelularmente la secuencia de nucleótidos que codifica polipéptido, y en caso dado eliminar el polipéptido de la célula. La denominación "célula huésped" se refiere a todas las células que contienen una secuencia de nucleótidos a expresar o un vector de expresión, y que son aptas para producir una enzima, o bien un polipéptido según la invención. Por éstas se entiende en especial células procarióticas y/o eucarióticas, preferentemente *P. pastoris*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*, *Hansenula*, *Trichoderma*, *Lactobacillus*, *Aspergillus*, Pflanzenzellen y/o esporas de *Bacillus*, *Trichoderma* o *Aspergillus*. El producto de lisis celular soluble en el caso de *E. coli*, o bien del sobrenadante de cultivo en el caso de *P. pastoris* se emplean para la determinación de las propiedades catalíticas de las variantes polipeptídicas.

Ejemplo 2: determinación de la actividad catalítica y la actividad específica de polipéptidos que degradan toxina de fusarium

Los correspondientes genes, que codifican para las variantes polipeptídicas que degradan toxina de fusarium, se

clonaron en *Escherichia coli* con ayuda de procedimientos estándar, se exprimieron intracelularmente, y a continuación se disgregaron por medio de ultrasonido y se centrifugaron. El sobrenadante claro se diluyó con tampón Tris-HCl 20 mM (pH 8,0) con 0,1 mg/ml de albúmina de suero bovino (aproximadamente 10^{-3} a 10^{-5}) y se empleó en la carga de degradación FB1 de modo que, a través del polipéptido, se degradó 10 % a 90 % de la cantidad de FB1 contenida en la carga de degradación. Para la determinación de la actividad enzimática catalítica se realizaron ensayos de disociación hidrolítica de fumonisina B1 (FB1), realizándose la carga de ensayo en un tampón Tris-HCl 20 mM (pH 8,0) con 0,1 mg/ml de albúmina de suero bovino, y a una temperatura de 30°C durante 30 min. Adicionalmente, la carga contenía una concentración de sustrato de 100 µM FB1 (Biopure Referenzsubstanzen GmbH Tulln, Austria, BRM 001007) y uno de los polipéptidos a analizar. Tras 30 min. de incubación se activó térmicamente la carga a 99°C durante 5 min. para la detención de la reacción.

Para la determinación de la actividad enzimática de muestras de pienso, las variantes polipeptídicas que transforman toxina de fusarium se deben extraer de las muestras de pienso antes del ensayo. A tal efecto se disolvieron 10 g de pienso en 100 ml de tampón Tris-HCl 20 mM (pH 8,0) con 0,1 mg/ml de albúmina de suero bovino, y se agitaron 1 h a 20°C y 150 rpm. Después se centrifugaron las muestras a 4000 g durante 15 min., y el sobrenadante claro se diluyó en caso necesario (10^{-2} a 10^{-3}) y se empleó en la carga de FB1.

La cuantificación de FB1 se efectuó por medio de LC-MS (cromatografía líquida – espectrometría de masas) según el método de Heintl et al. (J. of Biotechnology, 2010, 145, S. 120-129, 2.6.3. "Liquid chromatography-mass spectrometry"). A tal efecto se recurrió a un calibrado con estándar de FB1, que contenía adicionalmente un estándar de FB1 interno completo, marcado con ^{13}C (Biopure Referenzsubstanzen GmbH Tulln, Austria). A diferencia de Heintl et al. (2010) se midió únicamente la degradación de FB1 para determinar la actividad catalítica de las disoluciones polipeptídicas empleadas. La actividad enzimática catalítica de las disoluciones polipeptídicas empleadas se indica en unidades por ml, definiéndose una "unidad" como la reducción de un µmol de FB1 por minuto bajo las anteriores condiciones de reacción en el ensayo.

Para la determinación de las actividades específicas se determinaron las concentraciones de enzimas por medio de Westernblot cuantitativo o ELISA. Se calcularon las actividades enzimáticas específicas refiriéndose las actividades (unidades) a las cantidades de enzima empleadas, y se indican en unidades por mg.

Ejemplo 3: estabilidad térmica de polipéptidos que degradan toxina de fusarium

La expresión y la cuantificación de los polipéptidos que degradan toxina de fusarium se efectuó como se describe en los Ejemplos 1 y 2. Antes de la determinación de actividad se dividió la cantidad de disgregación celular en varias partes (respectivamente de unos 60 µL). Se sometieron 2 a 10 partes durante 5 min. a un tratamiento térmico en un ciclador PCR comercial (por ejemplo Eppendorf Mastercycler Gradient), incubándose cada parte a diferentes temperaturas. Otra parte de la disgregación celular, el control de 100 %, se incubó entre tanto en hielo. A continuación del tratamiento térmico se incubaron todas las muestras/cargas de ensayo durante un minuto a 10°C para igualar las temperaturas. Se determinó la actividad enzimática de las muestras tratadas térmicamente, así como del control de 100 % como se describe en el Ejemplo 2. La actividad remanente tras tratamiento térmico se denomina actividad residual. La temperatura a la que la actividad residual asciende a 50 % en comparación con el control de 100 % no tratado térmicamente se abrevia con T (50 %) y es la medida de la estabilidad térmica del polipéptido.

Los aumentos de T (50 %), indicados en grados Celsius, de variantes polipeptídicas frente al polipéptido con SEQ ID-Nº 46, o bien SEQ ID-Nº 1, es una medida de la estabilidad térmica acrecentada. El aumento del valor de T (50 %) se puede indicar en °C, pero también como valor porcentual respecto al valor de T (50 %) del polipéptido parenteral. El siguiente ejemplo servirá para ilustrar: si la enzima parenteral poseyera una actividad catalítica de 50 U/ml tras incubación de 5 minutos en hielo y una actividad catalítica de 25 U/ml después de incubación de 5 minutos a 48°C, la T (50 %) sería 48°C. Si una variante polipeptídica tuviera una T (50 %) de 51°C, el aumento relativo de estabilidad térmica (T (50 %)) sería 6,25. Esto resulta de la diferencia de ambos valores de T (50 %) de 3°C dividida por el valor de T (50 %) de la enzima de partida parenteral de 48°C multiplicada por 100.

Para la determinación de la estabilidad térmica se puede recurrir también a la actividad específica, en lugar de la actividad catalítica.

La determinación de la estabilidad térmica se puede realizar también por medio de ensayos enzimáticos alternativos, y también sin determinar la actividad catalítica de la reacción de FB1. En este caso es importante que en las cargas se empleen en cualquier caso las mismas cantidades de polipéptido tratado térmicamente y de control de 100 %, esto se da, por ejemplo, mediante el uso de volúmenes iguales de disgregación celular.

Para la determinación de la estabilidad térmica, en lugar de la actividad catalítica también se puede recurrir a las señales de medición de ensayos de degradación enzimáticos (por ejemplo señal de MS, extinción, etc.). Si la señal de medición es directamente proporcional a la actividad enzimática (por ejemplo superficie de pico de FB1 transformado), el valor de T (50 %) de un polipéptido es la temperatura a la que el valor de la señal de medición del polipéptido tratado térmicamente presenta 50 % del valor de la señal de medición del control de 100 % del polipéptido.

La estabilidad térmica (T (50 %)) del polipéptido con SEQ ID-Nº 46 se determinó con 42°C, la del polipéptido con SEQ

ES 2 745 685 T3

ID-N° 1 se determinó con 45°C. Por consiguiente, el aumento relativo de la estabilidad térmica, que se pudo alcanzar mediante el acortamiento de la secuencia en el extremo N, asciende aproximadamente a 7 %. Por lo demás, también se pudo determinar una actividad enzimática acrecentada del polipéptido con SEQ ID-N° 1 frente al polipéptido parenteral con SEQ ID-N° 46.

- 5 La estabilidad térmica del polipéptido con SEQ ID-N° 1 se pudo aumentar adicionalmente mediante sustitución selectiva de aminoácidos individuales. El aumento relativo de la estabilidad térmica de estas variantes polipeptídicas frente al polipéptido parenteral con SEQ ID-N° 1 se representan en la Tabla 1.

Tabla 1: modificaciones de las variantes polipeptídicas y su aumento relativo de la estabilidad térmica en porcentaje en comparación con la enzima parenteral con SEQ ID-N° 1.

Modificación (modificaciones) de SEQ ID-N° 1	Aumento relativo de T (50 %)	SEQ ID-N° del polipéptido que contiene las modificaciones
H10Q	4,4 %	-
A33E	4,4 %	-
N66D	6,7 %	-
G107E	4,4 %	-
I140P	4,4 %	-
L144M	4,4 %	-
L149F	4,4 %	-
K151R	4,4 %	-
V157Y	4,4 %	-
L199I	6,7 %	-
R266S	4,4 %	-
Q267P	4,4 %	-
K270F	4,4 %	-
R272H	4,4 %	-
G275E	4,4 %	-
G275A	4,4 %	-
G280D	4,4 %	-
G280P	4,4 %	-
R284T	4,4 %	-
R284P	4,4 %	-
L286P	4,4 %	-
L286R	4,4 %	-
K293E	4,4 %	-
L302I	6,7 %	-
A312F	4,4 %	-

ES 2 745 685 T3

Modificación (modificaciones) de SEQ ID-Nº 1	Aumento relativo de T (50 %)	SEQ ID-Nº del polipéptido que contiene las modificaciones
L329F	4,4 %	-
Q332E	4,4 %	-
F360V	4,4 %	-
S363T	4,4 %	-
Q364H	4,4 %	-
Q364L	4,4 %	-
F365I	4,4 %	-
N367H	4,4 %	-
L371V	4,4 %	-
L371M	4,4 %	-
L372F	4,4 %	-
A377V	6,7 %	-
T389L	4,4 %	-
I391V	4,4 %	-
A394P	6,7 %	-
S418A	4,4 %	-
M419V	4,4 %	-
E424A	6,7 %	-
E424K	4,4 %	-
A427V	4,4 %	-
A429P	4,4 %	-
S430A	6,7 %	-
T436A	4,4 %	-
T436S	4,4 %	-
A440G	4,4 %	-
A440S	4,4 %	-
V443T	4,4 %	-
V447A	4,4 %	-
Q453R	4,4 %	-
T455S	4,4 %	-
K456Q	4,4 %	-

ES 2 745 685 T3

Modificación (modificaciones) de SEQ ID-Nº 1	Aumento relativo de T (50 %)	SEQ ID-Nº del polipéptido que contiene las modificaciones
S457T	4,4 %	-
F462Y	4,4 %	-
E463D	6,7 %	-
R464I	4,4 %	-
R465H	4,4 %	-
R465S	4,4 %	-
R465G	4,4 %	-
M469K	4,4 %	-
S473A	4,4 %	-
G478D	4,4 %	-
K487N	4,4 %	-
Q490P	4,4 %	-
L199I/A394P	13,3 %	-
N66D/L199I	11,1 %	-
L199I/L302I	13,3 %	-
L199I/A377V	15,6 %	-
L199I/E424A	11,1 %	-
L199I/S430A	11,1 %	-
L199I/E463D	13,3 %	-
L199I/L302I/A394P	20,0 %	-
L199I/L302I/A377V	17,8 %	-
L199I/L302I/E424A	17,8 %	-
L199I/A377V/A394P	22,2 %	-
L199I/A394P/A429P	17,8 %	-
L372F/A394P/V443T	17,8 %	-
L199I/L302I/L372F	15,6 %	-
L144M/L199I/L302I	20,0 %	-
F360V/A394P/V443T	17,8 %	-
H10Q/K151R/A302I	15,6 %	-
R266S/A377V/E424K	20,0 %	-
Q267/A394P/T436S	17,8 %	-

ES 2 745 685 T3

Modificación (modificaciones) de SEQ ID-Nº 1	Aumento relativo de T (50 %)	SEQ ID-Nº del polipéptido que contiene las modificaciones
R272H/G280D/E463D	20,0 %	-
G275A/L302I/F360V	17,8 %	-
N66D/L286P/N367H	15,6 %	-
R284T/L286R/S430A	15,6 %	-
K293E/E424A/M469K	20,0 %	-
S363T/A377V/K456Q	20,0 %	-
Q364H/L371V/S430A	17,8 %	-
L199I/Q364L/Q490P	15,6 %	-
F365I/A394P/R464I	15,6%	-
L371M/A377V/A429P	17,8 %	-
L302I/L372F/Q453R	15,6 %	-
T389L/M419V/E463D	17,8 %	-
I391V/A394P/A440G	20,0 %	-
S418A/S430A/F462Y	20,0 %	-
N66D/A427V/V443T	17,8 %	-
A440S/S457T/E463D	20,0 %	-
L199I/V447A/T455S	20,0 %	-
A377V/R465H/K487N	17,8 %	-
L302I/R465S/G478D	15,6 %	-
A377V/R465G/S473A	20,0 %	-
N66D/L199I/L302I/A394P/E424A/S430A	26,7 %	SEQ ID-Nº 2
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A	31,1 %	SEQ ID-Nº 3
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	37,8 %	SEQ ID-Nº 4
N66D/L144M/L199I/L302I/F360V/L372F/A377V/A394P/E424A/S430A/V443T/E463D	33,3 %	SEQ ID-Nº 5
L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	31,1 %	SEQ ID-Nº 6
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P	26,7 %	SEQ ID-Nº 7
N66D/L199I/L302I/Q364H/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 8
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R465H	40,0 %	SEQ ID-Nº 9
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/A440G/E463D	37,8 %	SEQ ID-Nº 10
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 11

ES 2 745 685 T3

Modificación (modificaciones) de SEQ ID-Nº 1	Aumento relativo de T (50 %)	SEQ ID-Nº del polipéptido que contiene las modificaciones
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/S418A/E424A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 12
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/T436A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 13
N66D/L199I/L302I/Q364L/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 14
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/Q490P	37,8 %	SEQ ID-Nº 15
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/M469K	37,8 %	SEQ ID-Nº 16
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/E424A/S430A/E463D	40,0 %	SEQ ID-Nº 17
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R465S	35,5 %	SEQ ID-Nº 18
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R464I	40,0 %	SEQ ID-Nº 19
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/R465G	35,5 %	SEQ ID-Nº 20
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/A440S/E463D	33,3 %	SEQ ID-Nº 21
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/S457T/E463D	37,8 %	SEQ ID-Nº 22
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/T436S/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 23
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D	40,0 %	SEQ ID-Nº 24
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/Q453R/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 25
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/K456Q/F462Y/E463D	40,0 %	SEQ ID-Nº 26
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/E463D	35,5 %	SEQ ID-Nº 27
N66D/L199I/L302I/F365I/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/K487N	33,3 %	SEQ ID-Nº 28
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/K487N	33,3 %	SEQ ID-Nº 29
N66D/L199I/L302I/Q364L/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K	51,1 %	SEQ ID-Nº 30
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430AA/447A/E463D/R465S/M469K	46,7 %	SEQ ID-Nº 31
N66D/L199I/L302I/S363T/Q364L/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K	60,0 %	SEQ ID-Nº 32
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K	57,8 %	SEQ ID-Nº 33
N66D/L199I/L302I/Q364L/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	62,2 %	SEQ ID-Nº 34
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	62,2 %	SEQ ID-Nº 35
N66D/L199I/L302I/S363T/N367H/L371V/A377V/A394P/E424A/S430A/E463D/Q490P	42,2 %	SEQ ID-Nº 36
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/A440S/V447A/E463D	46,7 %	SEQ ID-Nº 37

ES 2 745 685 T3

Modificación (modificaciones) de SEQ ID-Nº 1	Aumento relativo de T (50 %)	SEQ ID-Nº del polipéptido que contiene las modificaciones
N66D/L199I/L302I/A377V/T389L/A394P/E424A/S430A/S457T/E463D/R464I/R465S/M469K	48,9 %	SEQ ID-Nº 38
N66D/L199I/L302I/S363T/L371V/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/A440S/V447A/S457T/E463D/R464I/M469K/Q490P	55,5 %	SEQ ID-Nº 39
N66D/L199I/L302I/A377V/A394P/E424A/S430A/V447A/E463D/R465S/M469K/Q490P	46,7 %	SEQ ID-Nº 40
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/E463D/R465S/M469K/K487N/Q490P	51,1 %	SEQ ID-Nº 41
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/V447A/Q453R/E463D/R465S/M469K/K487N/Q490P	55,5 %	SEQ ID-Nº 42
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/A429P/S430A/T436A/A440SN447A/S457T/E463D/R464I/R465S/M469K/Q490P	64,4 %	SEQ ID-Nº 43
N66D/L199I/L302I/L371M/A377V/T389L/A394P/M419V/E424A/A427V/S430A/T436A/V447A/Q453R/K456Q/F462Y/E463D/R465S/M469K/K487N/Q490P	62,2 %	SEQ ID-Nº 44
N66D/L199I/L302I/N367H/L371V/A377V/T389L/A394P/S418A/M419V/E424A/A427V/A429P/S430A/T436A/A440S/V447A/Q453R/K456Q/S457T/F462Y/E463D/R464I/R465S/M469K/K487N/Q490P	65,2 %	SEQ ID-Nº 45

Ejemplo 4: actividad dependiente de la temperatura (actividad térmica) de polipéptidos que degradan toxina de fusarium

- 5 Las variantes polipeptídicas a analizar respecto a su actividad dependiente de la temperatura, que degradan toxina de fusarium, se purificaron antes de la realización del ensayo. A tal efecto se purificaron las variantes polipeptídicas de sobrenadantes de fermentación por medio de cromatografía de intercambio aniónico y subsiguiente cromatografía de exclusión por tamaños en un proceso de dos etapas. Las variantes polipeptídicas se ajustaron a una concentración de 1 mg/ml y se emplearon en la carga de reacción en una dilución de 10^{-5} - 10^{-6} en un volumen de reacción de 1 ml. La determinación de actividad se efectuó como se describe en el Ejemplo 3 con ensayos mediante hidrólisis de FB1 y
- 10 subsiguiente cuantificación de FB1 por medio de LC-MS, realizándose el ensayo a diversas temperaturas. La incubación se efectuó con dos bloques de calefacción (Eppendorf, ThermoMixer) a las temperaturas 10°C, 20°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C y 70°C. 30 min. tras el comienzo del efecto térmico se extrajeron respectivamente 100 µl de la carga de reacción y se activó térmicamente durante 5 min. a 99°C. El ensayo que se realizó a 30°C en el bloque de calefacción sirvió en este caso como control de 100 %. En la Tabla 3 se indican
- 15 resultados ejemplares.

ES 2 745 685 T3

Tabla 2: actividad dependiente de la temperatura de polipéptidos que degradan toxina de fusarium. < LOQ. Los valores se encuentran por debajo del límite de detección (Level of Quantification: < 0,15 U / l en la carga de ensayo)

Secuencia ID incluyendo sustituciones de aminoácido	Temperatura	Actividad relativa referida a actividad a 30°C [%]
SEQ ID-Nº 1	10°C	35
	20°C	59
	30°C	100
	35°C	123
	40°C	100
	45°C	105
	50°C	90
	55°C	26
	60°C	< LOQ
	65°C	< LOQ
	70°C	< LOQ
SEQ ID-Nº 1 con L199I/L302I/A394P	30°C	100
	40°C	100
	50°C	95
	60°C	62
	70°C	16
SEQ ID-Nº 1 con L144M/L199I/L302I	30°C	100
	40°C	104
	50°C	91
	60°C	60
	70°C	18
SEQ ID-Nº 1 con R266S/A377V/E424K	30°C	100
	40°C	110
	50°C	97
	60°C	63
	70°C	29
SEQ ID-Nº 1 con K293E/E424A/M469K	30°C	100
	40°C	98
	50°C	81
	60°C	50
	70°C	< LOQ
SEQ ID-Nº 1 con F365I/A394P/R464I	30°C	100
	40°C	105
	50°C	84
	60°C	57
	70°C	14
SEQ ID-Nº 1 con S418A/S430A/F462Y	30°C	100
	40°C	103
	50°C	89
	60°C	53

ES 2 745 685 T3

Secuencia ID incluyendo sustituciones de aminoácido	Temperatura	Actividad relativa referida a actividad a 30°C [%]
	70°C	< LOD
SEQ ID-Nº 4	10°C 20°C 30°C 35°C 40°C 45°C 50°C 55°C 60°C 65°C 70°C	33 58 100 109 110 114 148 113 94 83 46
SEQ ID-Nº 43	10°C 20°C 30°C 35°C 40°C 45°C 50°C 55°C 60°C 65°C 70°C	31 56 100 113 120 126 157 168 134 102 98
SEQ ID-Nº 44	10°C 20°C 30°C 35°C 40°C 45°C 50°C 55°C 60°C 65°C 70°C	33 59 100 110 124 131 162 174 126 99 95

ES 2 745 685 T3

Secuencia ID incluyendo sustituciones de aminoácido	Temperatura	Actividad relativa referida a actividad a 30°C [%]
SEQ ID-Nº 45	10°C	41
	20°C	68
	30°C	100
	35°C	115
	40°C	136
	45°C	141
	50°C	164
	55°C	177
	60°C	137
	65°C	121
	70°C	100
Enzima	Temperatura de peletización	Actividad residual [%]
SEQ ID-Nº 1	75°C	15
	80°C	< LOQ
	85°C	< LOQ
	90°C	< LOQ
SEQ ID-Nº 4	75°C	57
	80°C	46
	85°C	37
	90°C	14
SEQ ID-Nº 43	75°C	78
	80°C	73
	85°C	55
	90°C	31
SEQ ID-Nº 44	75°C	70
	80°C	59
	85°C	48
	90°C	25
SEQ ID-Nº 45	75°C	72
	80°C	68
	85°C	48
	90°C	30

Ejemplo 5: determinación de la estabilidad de peletización de polipéptidos que degradan toxina de fusarium

5 Las variantes polipeptídicas seleccionadas se clonaron en *Pichia pastoris* con ayuda de procedimientos estándar, se exprimieron bajo condiciones aerobias controladas en el biorreactor, y se secretaron extracelularmente. El sobrenadante claro se separó de la biomasa, se mezcló con una sustancia soporte (maltodextrina) y se elaboró para dar un polvo peletizable por medio de una instalación de secado por pulverización. Las variantes polipeptídicas presentes como polvo, que degradan toxina de fusarium, se añadieron respectivamente en la misma concentración de 100 U/kg al pienso de cría de lechones y se elaboraron en un proceso controlado para dar pellets de pienso. Durante el proceso de peletización se humedeció y se calentó el pienso en cargas aisladas a temperaturas definidas exactamente (75 - 95°C en pasos de 5°C) por medio de vapor caliente. Tras esta fase de elaboración se efectuó el verdadero proceso de peletización. La actividad residual de las variantes polipeptídicas contenidas en los pellets, que degradan toxina de fusarium, se determinó como se describe en el Ejemplo 2, sirviendo como control de 100 % pienso no peletizado con las respectivas variantes polipeptídicas que degradan toxina de fusarium. Por lo tanto, se define como actividad residual la actividad enzimática que permanece tras el proceso de peletización. Los valores se indican en la Tabla 3.

15 Tabla 3: temperaturas de peletización y actividades residuales de polipéptidos que degradan toxina de fusarium. < LOQ Los valores se encuentran por debajo del límite de detección (Level of Quantification: < 0,15 U / l en la carga de ensayo)

Enzima	Temperatura de peletización	Actividad residual %
SEQ ID-Nº 1	75°C	15
	80°C	< LOQ
	85°C	< LOQ
	90°C	< LOQ
SEQ ID-Nº 4	75°C	57
	80°C	46
	85°C	37
	90°C	14
SEQ ID-Nº 43	75°C	78
	80°C	73
	85°C	58
	90°C	31
SEQ ID-Nº 44	75°C	70
	80°C	59
	85°C	48
	90°C	25
SEQ ID-Nº 45	75°C	72
	80°C	68
	85°C	48
	90°C	30

Listado de secuencias

<110> Erber Aktiengesellschaft

<120> VARIANTES POLIPEPTÍDICAS QUE DISOCIAN TOXINAS DE FUSARIUM, ADITIVO QUE LAS CONTIENE, USO DE LOS MISMOS, Y PROCEDIMIENTO PARA DISOCIAR TOXINAS DE FUSARIUM

5 <130> P05368PCT

<160> 46

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 493

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Modificada a partir de SEQ ID-Nº 46

<400> 1

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

Gly Asn Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
65 70 75 80

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

15 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

ES 2 745 685 T3

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Leu Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Leu Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Ala Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Ala Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Glu Gly Gly Ala Gly Ala Ser Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 2
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

ES 2 745 685 T3

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 2

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

5

ES 2 745 685 T3

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Ala Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

- 5 <210> 3
- <211> 493
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

ES 2 745 685 T3

<400> 3

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

ES 2 745 685 T3

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Glu Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

- <210> 4
- 5 <211> 493
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

ES 2 745 685 T3

<400> 4

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

ES 2 745 685 T3

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

Pro Leu Ala Thr Leu Ser Gln Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 5

5 <211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

10 <400> 5

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Val Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Phe Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Thr Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

5 <210> 6
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

10 <400> 6

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 7

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 7

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

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

<210> 8

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 8

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

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

<210> 9

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 9

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

His Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 10

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 10

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Gly Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 11

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 11

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 12

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 12

ES 2 745 685 T3

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

ES 2 745 685 T3

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ala Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 13

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 13

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 14

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 14

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

10

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

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

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 15

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 15

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

10

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 16

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 16

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

10

ES 2 745 685 T3

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

ES 2 745 685 T3

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

<210> 17

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 17

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

10

ES 2 745 685 T3

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

ES 2 745 685 T3

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

<210> 18

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 18

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

10

ES 2 745 685 T3

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

ES 2 745 685 T3

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Ser Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 19

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 19

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

10

ES 2 745 685 T3

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

ES 2 745 685 T3

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 20

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 20

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

10

ES 2 745 685 T3

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

ES 2 745 685 T3

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Gly Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 21

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 21

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

10

ES 2 745 685 T3

Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

ES 2 745 685 T3

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 22

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 22

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

10

ES 2 745 685 T3

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

ES 2 745 685 T3

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 23

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 23

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

10

ES 2 745 685 T3

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95
 Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125
 Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

ES 2 745 685 T3

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Ser Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 24

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 24

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15
 Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30
 Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45
 Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60
 Gly Asp Glu Arg Leu Arg Glu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Thr Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

10

ES 2 745 685 T3

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

ES 2 745 685 T3

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 25

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 25

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

10

ES 2 745 685 T3

Gly Leu Pro Val₁₀₀ Met Ile Trp Val Tyr₁₀₅ Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 Ser Gly Ala₁₁₅ Val Pro Tyr Tyr Asp₁₂₀ Gly Ser Ala Leu Ala₁₂₅ Gln Lys Gly
 Val Val₁₃₀ Val Val Thr Phe Asn₁₃₅ Tyr Arg Ala Gly Ile₁₄₀ Leu Gly Phe Leu
 Ala His Pro Ala Leu Ser₁₅₀ Lys Glu Ser Pro Asn₁₅₅ Gly Val Ser Gly Asn₁₆₀
 Tyr Gly Leu Leu Asp₁₆₅ Met Leu Ala Ala Phe₁₇₀ Lys Trp Val Gln Asn₁₇₅ Asn
 Ile Arg Glu Phe₁₈₀ Gly Gly Asp Pro Asn₁₈₅ Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 Ser Ala Gly₁₉₅ Ala Ser Ala Ile Gly₂₀₀ Leu Leu Leu Thr Ser₂₀₅ Pro Leu Ser
 Glu Ser₂₁₀ Ala Phe Asn Gln Ala₂₁₅ Ile Leu Gln Ser Pro₂₂₀ Gly Leu Ala Arg
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser₂₃₀ Glu Ser Glu Ala Asn₂₃₅ Gly Leu Glu Leu Gly₂₄₀
 Ala Asp Ile Ser Ala₂₄₅ Leu Arg Arg Ala Asp₂₅₀ Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 Ile Ala Gln Ser₂₆₀ Arg Ile Pro Met Ser₂₆₅ Arg Gln Phe Thr Lys₂₇₀ Pro Arg
 Pro Met Gly₂₇₅ Pro Ile Leu Asp Gly₂₈₀ Tyr Val Leu Arg Thr₂₈₅ Leu Asp Val
 Asp Ala₂₉₀ Phe Ala Lys Gly Ala₂₉₅ Phe Arg Lys Ile Pro₃₀₀ Val Ile Val Gly
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly₃₁₀ Arg Ala Phe Thr Asp₃₁₅ Arg Leu Pro Val Lys₃₂₀
 Thr Val Leu Glu Tyr₃₂₅ Arg Ala Tyr Leu Thr₃₃₀ Glu Gln Phe Gly Asp₃₃₅ Glu
 Ala Asp Ala Trp₃₄₀ Glu Arg Cys Tyr Pro₃₄₅ Ala Asn Ser Asp Ala₃₅₀ Asp Val
 Pro Ala Ala₃₅₅ Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe₃₆₅ Asn Asn Gly

ES 2 745 685 T3

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 26

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 26

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

10

ES 2 745 685 T3

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

ES 2 745 685 T3

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Gln Ser His Trp Pro Arg Tyr Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 27

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 27

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

10

ES 2 745 685 T3

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

ES 2 745 685 T3

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 28

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 28

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

10

ES 2 745 685 T3

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140
 Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Ile Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

ES 2 745 685 T3

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 29

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 29

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

10

ES 2 745 685 T3

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

ES 2 745 685 T3

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 30

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 30

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

10

ES 2 745 685 T3

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

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

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

ES 2 745 685 T3

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 31

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 31

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

10

ES 2 745 685 T3

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

ES 2 745 685 T3

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
485 490

<210> 32

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 32

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

10

ES 2 745 685 T3

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Leu Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460
 Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 33

ES 2 745 685 T3

<211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 33

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

ES 2 745 685 T3

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175
 Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190
 Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205
 Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460
 Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 34

ES 2 745 685 T3

<211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 34

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

ES 2 745 685 T3

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

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

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 35

<211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

ES 2 745 685 T3

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 35

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

5

ES 2 745 685 T3

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

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

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 36
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

ES 2 745 685 T3

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 36

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

5

ES 2 745 685 T3

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn His Gly
 355 360 365

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 37

<211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

5

ES 2 745 685 T3

<400> 37

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

ES 2 745 685 T3

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Arg Gly Glu Ile Met Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

- 5 <210> 38
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

ES 2 745 685 T3

<400> 38

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

ES 2 745 685 T3

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Leu Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Met Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Gln Pro Ser Lys
 485 490

<210> 39

5 <211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

10 <400> 39

ES 2 745 685 T3

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

ES 2 745 685 T3

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220
 Pro Leu Ala Thr Leu Ser Glu Ser Glu Ala Asn Gly Leu Glu Leu Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255
 Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270
 Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285
 Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320
 Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335
 Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350
 Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Thr Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400
 His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415
 Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430
 Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Thr His Trp Pro Arg Phe Asp Ile
 450 455 460
 Arg Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480
 Leu Gly Val Ser Pro Ser Lys Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 40

5 <211> 493

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

10 <400> 40

ES 2 745 685 T3

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

ES 2 745 685 T3

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

<210> 41

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 41

ES 2 745 685 T3

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
 1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
 20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
 35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
 50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
 85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
 100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
 130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
 165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
 180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
 195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
 210 215 220

ES 2 745 685 T3

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 245 250 255

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Thr Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Thr Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Val His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr Lys Ser His Trp Pro Arg Phe Asp Arg
 450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 42

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 42

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

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

<210> 43

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 43

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Ala Asp Ile Ser Ala₂₄₅ Leu Arg Arg Ala₂₅₀ Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
 Ile Ala Gln Ser₂₆₀ Arg Ile Pro Met Ser₂₆₅ Arg Gln Phe Thr Lys₂₇₀ Pro Arg
 Pro Met Gly₂₇₅ Pro Ile Leu Asp Gly₂₈₀ Tyr Val Leu Arg Thr₂₈₅ Leu Asp Val
 Asp Ala₂₉₀ Phe Ala Lys Gly Ala₂₉₅ Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 Gly Asn Ala Asp Glu Gly₃₁₀ Arg Ala Phe Thr Asp₃₁₅ Arg Leu Pro Val Lys₃₂₀
 Thr Val Leu Glu Tyr₃₂₅ Arg Ala Tyr Leu Thr₃₃₀ Glu Gln Phe Gly Asp₃₃₅ Glu
 Ala Asp Ala Trp₃₄₀ Glu Arg Cys Tyr Pro₃₄₅ Ala Asn Ser Asp Ala₃₅₀ Asp Val
 Pro Ala Ala₃₅₅ Val Ala Arg Leu Phe₃₆₀ Gly Asp Ser Gln Phe₃₆₅ Asn His Gly
 Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala₃₇₅ Phe Val Lys Trp Arg₃₈₀ Thr Pro Leu Trp
 Arg Tyr Arg Phe Leu Gly₃₉₀ Ile Pro Gly Pro Gly₃₉₅ Arg Arg Pro Ala Thr₄₀₀
 His Gly Asp Glu Ile₄₀₅ Pro Tyr Val Phe Ala₄₁₀ Asn Leu Gly Pro Ser₄₁₅ Ser
 Val Ala Val Phe₄₂₀ Gly Ser Leu Ala Gly₄₂₅ Gly Val Gly Pro Ala₄₃₀ Asp Ile
 Lys Leu Ala₄₃₅ Ala Glu Met Ser Ser₄₄₀ Ala Trp Val Ser Phe₄₄₅ Ala Ala His
 Gly Val Pro Asp Gln Gly Thr₄₅₅ Lys Thr His Trp Pro₄₆₀ Arg Phe Asp Ile
 Ser Gly Glu Ile Lys Thr₄₇₀ Phe Gly Ser Gln Val₄₇₅ Gly Ser Gly Glu Gly₄₈₀
 Leu Gly Val Ser₄₈₅ Pro Ser Lys Ala Cys Pro₄₉₀ Pro Ser Lys

<210> 44

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 44

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
 260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
 275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
 290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
 305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
 325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
 340 345 350

Pro Ala Ala Val Ala Arg Leu Phe Gly Asp Ser Gln Phe Asn Asn Gly
 355 360 365

Ile Glu Met Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
 370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
 385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
 405 410 415

Val Ser Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Ala Ala Asp Ile
 420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ala Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
 435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Gln Ser His Trp Pro Arg Tyr Asp Arg
 450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
 485 490

<210> 45

<211> 493

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Variante polipeptídica de SEQ ID-Nº 1

<400> 45

ES 2 745 685 T3

Gln Thr Asp Asp Pro Lys Leu Val Arg His Thr Gln Ser Gly Ala Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Gly Asp Val Glu Thr Phe Leu Gly Ile Pro Phe Ala
20 25 30

Ala Pro Pro Val Gly Asp Leu Arg Trp Arg Pro Pro Ala Pro Pro Arg
35 40 45

Ala Trp Ala Gly Thr Arg Asp Gly Arg Arg Phe Ala Pro Asp Cys Ile
50 55 60

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

Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Ser Pro Lys Gln Val Gly Lys Gly
85 90 95

Gly Leu Pro Val Met Ile Trp Val Tyr Gly Gly Gly Phe Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Ala Val Pro Tyr Tyr Asp Gly Ser Ala Leu Ala Gln Lys Gly
115 120 125

Val Val Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Ala Gly Ile Leu Gly Phe Leu
130 135 140

Ala His Pro Ala Leu Ser Lys Glu Ser Pro Asn Gly Val Ser Gly Asn
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Leu Asp Met Leu Ala Ala Phe Lys Trp Val Gln Asn Asn
165 170 175

Ile Arg Glu Phe Gly Gly Asp Pro Asn Arg Val Thr Val Phe Gly Glu
180 185 190

Ser Ala Gly Ala Ser Ala Ile Gly Leu Leu Leu Thr Ser Pro Leu Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Phe Asn Gln Ala Ile Leu Gln Ser Pro Gly Leu Ala Arg
210 215 220

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

Ala Asp Ile Ser Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Leu Thr Lys
245 250 255

ES 2 745 685 T3

Ile Ala Gln Ser Arg Ile Pro Met Ser Arg Gln Phe Thr Lys Pro Arg
260 265 270

Pro Met Gly Pro Ile Leu Asp Gly Tyr Val Leu Arg Thr Leu Asp Val
275 280 285

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Ala Phe Arg Lys Ile Pro Val Ile Val Gly
290 295 300

Gly Asn Ala Asp Glu Gly Arg Ala Phe Thr Asp Arg Leu Pro Val Lys
305 310 315 320

Thr Val Leu Glu Tyr Arg Ala Tyr Leu Thr Glu Gln Phe Gly Asp Glu
325 330 335

Ala Asp Ala Trp Glu Arg Cys Tyr Pro Ala Asn Ser Asp Ala Asp Val
340 345 350

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

Ile Glu Val Leu Ser Ala Ala Phe Val Lys Trp Arg Thr Pro Leu Trp
370 375 380

Arg Tyr Arg Phe Leu Gly Ile Pro Gly Pro Gly Arg Arg Pro Ala Thr
385 390 395 400

His Gly Asp Glu Ile Pro Tyr Val Phe Ala Asn Leu Gly Pro Ser Ser
405 410 415

Val Ala Val Phe Gly Ser Leu Ala Gly Gly Val Gly Pro Ala Asp Ile
420 425 430

Lys Leu Ala Ala Glu Met Ser Ser Ala Trp Val Ser Phe Ala Ala His
435 440 445

Gly Val Pro Asp Arg Gly Thr Gln Thr His Trp Pro Arg Tyr Asp Ile
450 455 460

Ser Gly Glu Ile Lys Thr Phe Gly Ser Gln Val Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480

Leu Gly Val Ser Pro Ser Asn Ala Cys Pro Pro Ser Lys
485 490

<210> 46

<211> 540

<212> PRT

5 <213> Sphingopyxis sp.

<400> 46

Val Lys Glu His Gln Cys Arg Gly Gly Arg Ala Ser Pro Ala Ala Pro

ES 2 745 685 T3

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

ES 2 745 685 T3

275					280					285					
Asp	Ile	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Leu	Thr	Lys	Ile
	290					295					300				
Ala	Gln	Ser	Arg	Ile	Pro	Met	Ser	Arg	Gln	Phe	Thr	Lys	Pro	Arg	Pro
	305					310					315				
Met	Gly	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Leu	Arg	Thr	Leu	Asp	Val	Asp
				325					330					335	
Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Ala	Phe	Arg	Lys	Ile	Pro	Val	Leu	Val	Gly	Gly
			340					345					350		
Asn	Ala	Asp	Glu	Gly	Arg	Ala	Phe	Thr	Asp	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Thr
		355					360					365			
Val	Leu	Glu	Tyr	Arg	Ala	Tyr	Leu	Thr	Glu	Gln	Phe	Gly	Asp	Glu	Ala
	370					375					380				
Asp	Ala	Trp	Glu	Arg	Cys	Tyr	Pro	Ala	Asn	Ser	Asp	Ala	Asp	Val	Pro
	385					390					395				400
Ala	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Phe	Gly	Asp	Ser	Gln	Phe	Asn	Asn	Gly	Ile
				405					410					415	
Glu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Phe	Ala	Lys	Trp	Arg	Thr	Pro	Leu	Trp	Arg
			420					425					430		
Tyr	Arg	Phe	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Ala	Gly	Arg	Arg	Pro	Ala	Thr	His
		435					440					445			
Gly	Asp	Glu	Ile	Pro	Tyr	Val	Phe	Ala	Asn	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser	Val
	450					455					460				
Ser	Met	Phe	Gly	Ser	Leu	Glu	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Ser	Asp	Ile	Lys
	465					470					475				480
Leu	Ala	Thr	Glu	Met	Ser	Ala	Ala	Trp	Val	Ser	Phe	Ala	Val	His	Gly
				485					490					495	
Val	Pro	Asp	Gln	Gly	Thr	Lys	Ser	His	Trp	Pro	Arg	Phe	Glu	Arg	Arg
			500					505					510		
Gly	Glu	Ile	Met	Thr	Phe	Gly	Ser	Gln	Val	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Leu
		515					520					525			
Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Cys	Gln	Pro	Ser	Lys				
	530					535					540				

REIVINDICACIONES

- 1.- Variantes polipeptídicas que disocian toxinas de fusarium de una carboxilesterasa de toxina de fusarium con SEQ ID. N° 46, caracterizadas por que las variantes polipeptídicas poseen respectivamente una secuencia de aminoácidos acortada en el extremo N en 47 aminoácidos, presentando las secuencias de aminoácidos al menos 70 %, preferentemente 80 %, en especial preferentemente 100 % de identidad secuencial respecto a la sección de la secuencia de aminoácidos 48 - 540 de SEQ ID-N° 46, por que se determinan las estabilidades térmicas (T(50%)) del polipéptido de SEQ ID-N° 46 con 42°C y la de la variante polipeptídica de SEQ ID-N° 1 con 45°C, o modificaciones de SEQ ID-N° 1 presentan un aumento relativo de T (50 %) en comparación con la enzima parenteral de SEQ ID-N°1, estando contenida en al menos una posición del grupo constituido por 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 y 490 como modificación una sustitución de aminoácido, y por que los sustituyentes de aminoácidos, en las posiciones 10 y 456 se seleccionan a partir de Q, E, N, H, K y R, en las posiciones 33, 107, 293 y 332 se seleccionan a partir de E, Q, D, K, R y N, en las posiciones 66, 463 y 478 se seleccionan a partir de D, E, K, N, Q y R, en las posiciones 140 y 490 se seleccionan a partir de P, A, S y N, en las posiciones 144 y 367 se seleccionan a partir de I, L, M y V, en las posiciones 149, 270, 312, 329 y 372 se seleccionan a partir de F, Y, W y H, en las posiciones 151 y 453 se seleccionan a partir de D, E, K y R, en las posiciones 157 y 462 se seleccionan a partir de F, H, W y Y, en las posiciones 199, 302, 365 y 464 se seleccionan a partir de I, L, M y V, en las posiciones 266 y 455 y se seleccionan a partir de A, S y T, en las posiciones 267, 394 y 429 se seleccionan a partir de A, N, P y S, en la posición 272 se seleccionan a partir de H, N, Q y S, en la posición 275 se seleccionan a partir de A, D, E, G, K, N, Q, R y S, en la posición 280 se seleccionan a partir de A, D, E, K, N, P, Q, R y S, en la posición 284 se seleccionan a partir de A, N, P, S, T y V, en la posición 286 se seleccionan a partir de A, D, E, K, N, P, R y S, en las posiciones 360, 377, 391, 419 y 427 se seleccionan a partir de A, I, L, S, T y V, en las posiciones 363, 443 y 457 se seleccionan a partir de A, S, T y V, en la posición 364 se seleccionan a partir de H, I, L, M, N, Q, S y V, en la posición 371 se seleccionan a partir de A, I, L, M, S, T y V, en la posición 389 se seleccionan a partir de I, L, M y V, en las posiciones 418, 430, 447 y 473 se seleccionan a partir de A, G y S, en la posición 424 se seleccionan a partir de A, D, E, G, K, R y S, en la posición 436 se seleccionan a partir de A, G, S y T, en la posición 440 se seleccionan a partir de A, G, S y T, en la posición 465 se seleccionan a partir de A, G, H, N, Q, S y T, en la posición 469 se seleccionan a partir de D, E, K y R y/o, en la posición 487 se seleccionan a partir de N, D, Q, H y S.
- 2.- Variantes polipeptídicas según la reivindicación 1, caracterizadas por que la sustitución de aminoácido se selecciona a partir del grupo 10Q, 33E, 66D, 107E, 140P, 144M, 149F, 151R, 157Y, 199I, 266S, 267P, 270F, 272H, 275E, 275A, 280D, 280P, 284T, 284P, 286P, 286R, 293E, 302I, 312F, 329F, 332E, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N y 490P.
- 3.- Variantes polipeptídicas según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas por que presentan una sustitución de aminoácido en al menos una posición seleccionada a partir del grupo constituido por 66, 199, 302, 377, 394, 424, 430 y 463.
- 4.- Variantes polipeptídicas según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizadas por que la sustitución de aminoácido se selecciona a partir del grupo 66D, 199I, 302I, 377V, 394P, 424A, 430A y 463D.
- 5.- Variantes polipeptídicas según la reivindicación 1, caracterizadas por que las variantes polipeptídicas presentan una sustitución de aminoácido al menos en dos, en especial tres posiciones de la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo constituido por 10, 33, 66, 107, 140, 144, 149, 151, 157, 199, 266, 267, 270, 272, 275, 280, 284, 286, 293, 302, 312, 329, 332, 360, 363, 364, 365, 367, 371, 372, 377, 389, 391, 394, 418, 419, 424, 427, 429, 430, 436, 440, 443, 447, 453, 455, 456, 457, 462, 463, 464, 465, 469, 473, 478, 487 y 490, seleccionándose las sustituciones de aminoácido a partir del grupo 10Q, 66D, 144M, 151R, 199I, 266S, 267P, 272H, 275E, 275A, 280D, 284T, 286P, 286R, 293E, 302I, 360V, 363T, 364H, 364L, 365I, 367H, 371V, 371M, 372F, 377V, 389L, 391V, 394P, 418A, 419V, 424A, 424K, 427V, 429P, 430A, 436A, 436S, 440G, 440S, 443T, 447A, 453R, 455S, 456Q, 457T, 462Y, 463D, 464I, 465H, 465S, 465G, 469K, 473A, 478D, 487N y 490P.
- 6.- Variantes polipeptídicas según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la secuencia de aminoácidos de las variantes polipeptídicas contiene combinaciones de varias sustituciones de aminoácido, seleccionándose las combinaciones de posiciones a partir del grupo
- 66/199/302/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430, 66/199/302/377/394/424/430/463,
 66/144/199/302/360/372/377/394/424/430/443/463, 199/302/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394,
 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463,
 66/199/302/377/394/424/430/447/463, 66/199/302/377/394/418/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/436/430/463,
 66/199/302/364/377/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/490, 66/199/302/377/394/424/430/463/469,
 66/199/302/377/389/394/424/430/463, 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/463/464,
 66/199/302/377/394/424/430/463/465, 66/199/302/377/394/424/430/440/463, 66/199/302/377/394/424/430/457/463,
 66/199/302/377/394/424/430/436/463, 66/199/302/363/371/377/394/424/430/463,
 66/199/302/377/394/424/430/447/453/463, 66/199/302/377/394/424/430/456/462/463,
 66/199/302/377/394/419/424/427/430/463, 66/199/302/365/377/394/424/430/463/487 y

66/199/302/371/377/394/424/430/463/487.

7.- Variantes polipeptídicas según la reivindicación 6, caracterizadas por que las secuencias de aminoácido de las variantes polipeptídicas se seleccionan a partir del grupo de SEQ ID-Nº 2 a 29.

5 8.- Variantes según la reivindicación 1 o 2, caracterizadas por que la secuencia de aminoácidos de las variantes polipeptídicas contiene combinaciones de varias sustituciones de aminoácido, seleccionándose las combinaciones de las posiciones a partir del grupo

66/99/302/364/377/389/394/419/424/427/430/44 7/463/465/469,

66/199/302/377/389/394/419/424/427/430/447/463/465/469,

66/199/302/363/364/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,

10 66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/447/463/464/465/469,

66/199/302/364/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463/464/465/469/490,

66/199/302/363/367/371/377/394/424/430/463/490, 66/199/302/377/394/418/419/424/427/430/436/440/447/463,

66/199/302/377/389/394/424/430/457/463/464/465/469,

15 66/199/302/363/371/377/389/394/419/424/427/430/440/447/457/463/464/469/490,

66/199/302/377/394/424/430/463/447/490/469/465, 66/199/302/377/394/424/430/463/490/469/465/419/427/371/487,

66/199/302/371/377/394/419/424/427/430/447/453/463/465/469/487/490,

66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/457/463/464/465/469/490,

66/199/302/371/377/389/394/419/424/427/430/436/447/453/456/462/463/465/469/490/487

20 y 66/199/302/367/371/377/389/394/418/419/424/427/429/430/436/440/447/453/456/

457/462/463/464/465/469/487/490.

9.- Variantes polipeptídicas según la reivindicación 8, caracterizadas por que las secuencias de aminoácido de las variantes polipeptídicas se seleccionan a partir del grupo de SEQ ID-Nº 30 a 45.

25 10.- Polinucleótidos aislados, caracterizados por que los polinucleótidos poseen secuencias de nucleótido que codifican para una variante polipeptídica según una de las reivindicaciones 1 a 9.

11.- Aditivo que disocia toxina de fusarium, caracterizado por que el aditivo contiene al menos una variante polipeptídica según una de las reivindicaciones 1 a 9, y por que está contenido, en caso dado, al menos un adyuvante.

30 12.- Aditivo según la reivindicación 11, caracterizado por que el adyuvante se selecciona a partir del grupos de soportes inertes, vitaminas, sustancias minerales, sustancias fitógenas, enzimas y otros componentes para la destoxificación de micotoxinas, como enzimas que degradan micotoxinas, en especial aflatoxina oxidasas, ergotamina hidrolasas, ergotamina amidasas, zearalenona esterases, zearalenona lactonasas, zearalenona hidrolasas, ocratoxina amidasas, fumonisina aminotransferasas, aminopoliool aminooxidadas, deoxinivalenol epóxido hidrolasas, deoxinivalenol dehidrogenasas, deoxinivalenol oxidasas, tricoteceno dehidrogenasas, tricoteceno oxidasas; y microorganismos que degradan micotoxinas; y sustancias enlazantes de micotoxinas, por ejemplo paredes celulares microbianas o materiales inorgánicos, como bentonitas.

35 13.- Empleo de un aditivo según una de las reivindicaciones 11 o 12 para la disociación de al menos una toxina de fusarium en productos alimenticios o piensos, en especial peletizados, en especial para cerdos, aves, bovinos, caballos, peces o acuicultura.

40 14.- Empleo de un aditivo según una de las reivindicaciones 11 o 12 para la disociación de al menos una toxina de fusarium en un procedimiento, en especial a temperaturas de al menos 50°C, preferentemente de al menos 70°C, para la producción o elaboración de productos alimenticios o piensos.

15.- Variantes polipeptídicas según una de las reivindicaciones 1 a 9 para empleo en un preparado para la profilaxis y/o el tratamiento de micotoxicosis por toxina de fusarium.

45 16.- Procedimiento para la disociación hidrolítica de al menos una toxina de fusarium, caracterizado por que se pone en contacto al menos una toxina de fusarium con al menos una variante polipeptídica según una de las reivindicaciones 1 a 9 o al menos un aditivo según una de las reivindicaciones 11 o 12, y por que la mezcla de la variante polipeptídica y la toxina de fusarium se somete a un tratamiento térmico al menos a 50°C, preferentemente al menos a 70°C, y por que la mezcla se pone en contacto con una cantidad de humedad suficiente para la disociación hidrolítica durante, o bien tras el tratamiento térmico.

50 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por que la variante polipeptídica o el aditivo se mezcla con al menos un pienso o producto alimenticio contaminado con toxina de fusarium, y el tratamiento térmico se efectúa en caso dado durante un procedimiento de peletización.

55 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 o 17, caracterizado por que la variante polipeptídica se añade por kilogramo de pienso o producto alimenticio en un intervalo de concentración de 5 U a 500 U, preferentemente de 10 U a 300 U, y preferentemente de 15 U a 100.