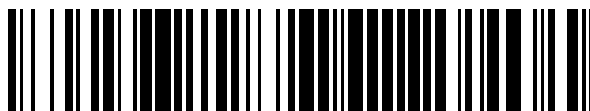


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 777**

51 Int. Cl.:

**C12N 9/36**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2011** **E 16172568 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3085777**

54 Título: **Polipéptido**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**23.06.2020**

73 Titular/es:

**MICREOS HUMAN HEALTH B.V. (100.0%)**  
**Bankplein 2**  
**2585 EV Den Haag, NL**

72 Inventor/es:

**LOESSNER, MARTIN JOHANNES y**  
**EICHENSEHER, FRITZ**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 768 777 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

Polipéptido

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a un polipéptido, una molécula de ácido nucleico correspondiente, un constructo y/o un vector y/o una célula que comprende tal molécula de ácido nucleico y/o una composición que comprende dicho polipéptido, molécula de ácido nucleico, constructo, vector y/o célula. La invención se refiere además a tal polipéptido, molécula de ácido nucleico correspondiente, constructo y/o vector y/o célula que comprende tal molécula de ácido nucleico y/o composición para uso médico, preferiblemente para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa. Además, la invención se refiere al uso de dicho polipéptido, molécula de ácido nucleico, constructo, vector, célula y/o composición como un antimicrobiano, preferiblemente como un aditivo alimenticio o desinfectante, o para detectar bacterias, preferiblemente en una aplicación de diagnóstico.

15 Antecedentes de la invención

[0002] *Staphylococcus aureus* es un patógeno humano importante frecuentemente implicado en diferentes enfermedades infecciosas graves e intoxicaciones alimentarias. Su tratamiento se vuelve cada vez más difícil debido a que emergen cepas resistentes al antibiótico. Endolisinas de los fagos que infectan *Staphylococcus aureus* han demostrado que controlan potencialmente estos patógenos y se pueden usar para su detección específica. En la mayoría de los casos, los principales obstáculos en la aplicación de endolisinas dirigidas a las especies de *Staphylococcus* son baja actividad enzimática, producción difícil en grandes cantidades y/o estabilidad de la proteína.

[0003] Hay siempre necesidad de nuevos antimicrobianos con características mejoradas en, por ejemplo, la actividad y/o la estabilidad antimicrobiana.

30 Descripción de la invención

[0004] Se menciona aquí la recién caracterizada Ply2638, la endolisina del bacteriófago de *S. aureus*  $\Phi$ 2638a. La enzima y diferentes derivados diseñados fueron expresados de forma soluble en *E. coli* y mostraron estabilidad sorprendente después de la liofilización como se probó por su actividad lítica después de la reconstitución. Además de un dominio de enlace a la pared celular que enlaza la pared celular de los géneros de *Staphylococcus*, se demostró que dos dominios funcionales, es decir un dominio de endopeptidasa M23 y un dominio de amidasa, son cruciales para actividad lítica óptima.

[0005] Se demostró que la retroadaptación de la enzima con dominios catalíticos y/o duplicación del dominio de enlace a la pared celular procedente de endolisina de *S. aureus*  $\Phi$ 11, endolisina  $\Phi$  Twort y lisostafina resultó en un producto de fusión de polipéptido heterólogo con una actividad lítica mejorada y/o un pH desplazado óptimo y/o una estabilidad aumentada después de liofilización y reconstitución.

Molécula de ácido nucleico

[0006] En un primer aspecto, se proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende una primera secuencia de nucleótidos, donde dicha secuencia de nucleótidos tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 12, donde dicha primera secuencia de nucleótidos codifica un dominio de enlace a la pared celular que une la pared celular de peptidoglicano de los géneros de *Staphylococcus*, y donde dicha molécula de ácido nucleico comprende además una secuencia de nucleótidos heteróloga que codifica un dominio lítico.

[0007] Se describe una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una primera secuencia de nucleótidos, dicha secuencia de nucleótidos tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 12 (se hace referencia a la tabla 1 para una visión de conjunto de todos los números de SEC ID usados aquí). Preferiblemente, dicha primera secuencia de nucleótidos tiene una longitud de al menos 282, 285, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360 o 370 nucleótidos, más preferiblemente, al menos 381 nucleótidos y/o una longitud de como mucho 510, 480, 450, 420 o 390 nucleótidos. Preferiblemente, dicha molécula de ácido nucleico tiene una longitud de al menos 282, 285, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370 nucleótidos, más preferiblemente al menos 381 nucleótidos y/o una longitud de como mucho 4500, 4200, 3900 y/o 3600 nucleótidos. Preferiblemente, dicha molécula de ácido nucleico tiene una longitud de al menos 1200, 1230, 1260, 1290, 1320, 1350, 1380, 1410, 1440, 1470, 1500, 1530 o 1560 nucleótidos y/o una longitud de como mucho 4500, 4200, 3900 y/o 3600 nucleótidos. También se prefiere una molécula de ácido nucleico según la invención con una longitud de al menos 1890, 1920, 1950, 1980, 2010, 2040, 2070, 2100, 2130 o 2160 nucleótidos y/o una longitud de como mucho 4500, 4200, 3900 y/o 3600 nucleótidos. Preferiblemente, dicha primera secuencia de nucleótidos codifica un dominio de enlace a la pared celular que se enlaza a la pared celular del peptidoglicano del género *Staphylococcus*. Preferiblemente, dicha primera secuencia de nucleótidos se origina de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus*  $\Phi$ 2638a.

[0008] Como se estimó a partir de los alineamientos con la estructura cristalina de los 92 residuos C-terminales de ALE-1 (Lu *et al.*, J. Biol. Chem., 2006, 281(1):549-58), se estimó que un mínimo de 94 aminoácidos del dominio de enlace a la pared celular procedente de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a pueden ser suficientes para dirigir la enzima a la pared celular de los géneros de *Staphylococcus*.

[0009] La unión de un dominio a la pared celular del peptidoglicano de los géneros de *Staphylococcus* se puede evaluar utilizando ensayos bien conocidos por el experto. En una forma de realización preferida, una técnica inmunohistoquímica y/o una técnica de fusión de gen que dan como resultado constructos marcados se usan para evaluar enlace específico de péptidos, polipéptidos o proteínas a la pared celular del peptidoglicano de los géneros de *Staphylococcus*. Métodos de cuantificación de señales usados en las técnicas inmunohistoquímica o de fusión anteriormente mencionadas se conocen bien en la técnica.

[0010] En una forma de realización, la unión a la pared celular de peptidoglicano de *Staphylococcus* se puede cuantificar utilizando un constructo de fusión fluorescente que comprende un polipéptido que comprende un dominio codificado por una primera secuencia de nucleótidos. Tal ensayo de unión a la pared celular se describe en detalle por Loessner *et al* (Molecular Microbiology 2002, 44(2): 335-349) y en el ejemplo 1. En este ensayo, una solución que comprende dicho constructo de fusión fluorescente o un control negativo, preferiblemente proteína verde fluorescente (GFP), se somete a células de *Staphylococcus*, preferiblemente células de *S. aureus*, más preferiblemente *S. aureus* BB255 durante un período de tiempo indicado donde después de que las células se sedimenten por centrifugación junto con los constructos de fusión fluorescente ligados. La señal fluorescente de las células de *Staphylococcus* expuestas a un constructo de fusión fluorescente sustraído por señal de fluorescencia de las células de *Staphylococcus* expuestas a un control negativo, preferiblemente GFP, es una medida para la unión celular como se entiende en esta divulgación.

[0011] Preferiblemente, en el contexto de la invención, una molécula de ácido nucleico se dirá que codifica un dominio de polipéptido que enlaza la pared celular del peptidoglicano de los géneros de *Staphylococcus* cuando se usa este ensayo, un aumento en la señal fluorescente de las células sedimentadas sobre el control negativo tal y como se define aquí es detectado. La unión se dice preferiblemente que es específica. Preferiblemente, la divulgación se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido o un dominio que muestra unión tal y como se define aquí de al menos 50, 60, 70, 80, 90 o 100, 150 o 200% de unión a la pared celular del peptidoglicano de la endolisina (Ply2638) del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por la SEQ ID NO:: 1.

[0012] En una forma de realización, la invención se refiere a una molécula de ácido nucleico que tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1, que codifica para la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638.

[0013] La presente invención se refiere además a una molécula de ácido nucleico que comprende además de dicha primera secuencia de nucleótidos, una secuencia de nucleótidos heteróloga que codifica un dominio lítico. Preferiblemente, dicho dominio lítico muestra actividad de hidrolasa de peptidoglicano tal y como se define más adelante aquí. Dicha molécula de ácido nucleico comprende secuencias de nucleótidos heterólogas que se definen aquí como un "constructo retroadaptado".

[0014] Como se utiliza en este caso, el término "secuencia heteróloga" o "ácido nucleico heterólogo" es aquél que no se encuentra naturalmente enlazado de forma operativa como secuencia vecina de dicha primera secuencia de nucleótidos. Como se utiliza en este caso, el término "heterólogo" puede significar "recombinante". "Recombinante" se refiere a una entidad genética diferente de la que se encuentra generalmente en la naturaleza. Como se aplica a una secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico, esto significa que dicha secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico es el producto de varias combinaciones de pasos de clonación, de restricción y/o de ligamiento, y otros procedimientos que dan como resultado la producción de un constructo que es diferente de una secuencia o molécula que se encuentra en la naturaleza.

[0015] Una "actividad de hidrolasa de peptidoglicano" aquí también definida como una "actividad lítica", se puede evaluar por métodos bien conocidos por el experto. En una forma de realización, la actividad lítica se puede evaluar espectrofotométricamente midiendo la caída de la turbidez de las suspensiones celulares de sustrato. Preferiblemente, la actividad lítica se puede evaluar espectrofotométricamente midiendo la caída de la turbidez de una suspensión de *S. aureus*, donde la turbidez se cuantifica midiendo OD<sub>595</sub> espectrofotométricamente (Libra S22, Biochrom). Más preferiblemente, 200 nM de un polipéptido codificado por una molécula de ácido nucleico como se identifica aquí se incuba junto con una suspensión de *S. aureus* que tiene una OD<sub>600</sub> inicial de  $1 \pm 0,05$ , según evaluado espectrofotométricamente (Libra S22, Biochrom), en tampón de PBS pH 7,4, 120 mM de cloruro sódico durante 30 min a 37°C. La caída en la turbidez se calcula por la sustracción del OD<sub>595</sub> después de 30 min de incubación a partir del OD<sub>595</sub> antes de 30 min de incubación. En el contexto de la invención, una molécula de ácido nucleico se dirá que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un dominio lítico cuando al usar este ensayo una caída en la turbidez de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60% es detectada. Preferiblemente, una caída de al menos 70% es detectada. Preferiblemente, la invención se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido que muestra una actividad lítica de al menos 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 o

200% o más de una actividad lítica de la endolisina (Ply2638) del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por SEQ ID NO: 1.

[0016] En una forma de realización, una molécula de ácido nucleico de la invención puede no comprender o consistir en SEQ ID NO:1. SEQ ID NO: 1 codifica para la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638.

[0017] Una forma de realización preferida comprende una molécula de ácido nucleico que comprende dicha primera secuencia de nucleótidos como se identifica aquí y comprende además como un dominio lítico una segunda y tercera secuencias de nucleótidos, donde dicha segunda secuencia codifica un dominio de endopeptidasa y la tercera secuencia de nucleótidos codifica un dominio de amidasa.

En consecuencia, la invención se refiere a una molécula de ácido nucleico que comprende dicha primera secuencia de nucleótidos, donde dicha molécula de ácido nucleico tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1, o donde dicha molécula de ácido nucleico comprende además una secuencia de nucleótidos heteróloga que codifica un dominio lítico.

[0018] Un dominio de endopeptidasa como se utiliza en este caso preferiblemente escinde los puentes cruzados de pentaglicina (Trayer, H. R. and Buckley, C. E. (1970) Molecular properties of lysostaphin, a bacteriolytic agent specific for *Staphylococcus aureus*. J. Biol. Chem. 245, 4842-4846) que se encuentran en la pared celular de los géneros de *Staphylococcus*, preferiblemente en la pared celular de *S. aureus*, *S. Simulans* y *S. carnosus*. Un dominio de amidasa, como se utiliza en este caso, preferiblemente hidroliza sustratos que contienen gamma-glutamyl. La funcionalidad y la actividad de estos dominios en un polipéptido se pueden confirmar caracterizando los productos de escisión tras incubación de dichos polipéptidos que contienen cualquiera de estos dominios con peptidoglicano purificado. Preferiblemente, cada una de las secuencias de nucleótidos que codifican el segundo o tercer dominio es de origen bacteriano o bacteriófago. En una forma de realización preferida, dichas segunda y tercera secuencia de nucleótidos se originan a partir de un gen que codifica para una enzima seleccionada del grupo que consiste en la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a, la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ11, la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* ΦTwort y la lisostafina de *S. Simulans*. Preferiblemente, dicha segunda secuencia de nucleótidos tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 14 o 15 y dicha tercera secuencia de nucleótidos tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 17 o 18.

[0019] La invención abarca todos los constructos tal y como se define aquí que contienen los dominios funcionales como se refiere en la invención en cualquier ubicación posible en el constructo. En una forma de realización preferida, una molécula de ácido nucleico tal y como se define aquí codifica para un polipéptido con un dominio C-terminal codificado por una primera secuencia de ácidos nucleicos como se identifica aquí, que se muestra aquí para codificar para polipéptidos funcionales capaces de dirigir para los géneros de *Staphylococcus*. Incluso se prefiere aún más una molécula de ácido nucleico tal y como se define aquí que comprende una molécula de ácido nucleico que tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 9. SEQ ID NO: 9 comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica un dominio de enlace a la pared celular homólogo C-terminal SH3b (ambos dominios de Ply2638 codificado por SEQ ID NO: 1: Leu138 - Lys486), una segunda secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que incluye un dominio homólogo de glicil-glicina endopeptidasa M23 N-terminal (lisostafina madura codificada por SEQ ID NO: 33: Ala1 - Gly154) y una tercera secuencia de nucleótidos que codifica un dominio homólogo central de amidasa-2. Tiene un tamaño teórico de 58,266 kDa. Un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 9 difiere de la endolisina del bacteriófago Φ2638a de *S. aureus* en que el dominio de endopeptidasa N-terminal M23 se sustituye por un dominio de endopeptidasa M23 de lisostafina de *S. Simulans*. Se mostró que un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 9 demostró al menos 20% de actividad lítica aumentada en comparación con endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a mientras que la actividad lítica se mantiene después de la liofilización y la reconstitución. En una forma de realización preferida, una molécula de ácido nucleico que comprende dichas primera, segunda y tercera secuencias de nucleótidos codifica para un polipéptido que exhibe una actividad lítica de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 o 2 veces en comparación con una actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por SEQ ID NO:1. En una forma de realización preferida, una molécula de ácido nucleico que comprende dichas primera, segunda y tercera secuencias de nucleótidos codifica para un polipéptido que muestra una reducción en la actividad lítica de como mucho 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% después de la liofilización y la reconstitución tal y como se define aquí en comparación con el polipéptido recién preparado, donde "recién preparado" se define preferiblemente aquí como a lo máximo 2 días de almacenamiento en 1,63 mg/mL en el tampón de liofilización (50mM Tris, 500mM sacarosa, 200mM manitol, 0,05% polisorbato 20 + 50% glicerol) a -20 °C y descongelado inmediatamente antes de evaluar la actividad lítica en un ensayo según se identifica aquí.

[0020] Liofilización y reconstitución se define aquí como la deshidratación por secado por congelación y reconstitución posterior de la muestra añadiendo agua. En una forma de realización, la liofilización y reconstitución se puede hacer dializando frente a 3 cambios de 300 ml de tampón de liofilización (50 mM fosfato o Tris, 500 mM sacarosa, 200 mM manitol, pH 7,4) de parte alícuota y congelación en la fase gaseosa de



nitrógeno líquido. La liofilización puede hacerse bajo condiciones estándar, preferiblemente a -40°C y vacío a 75 mTorr durante 60 minutos, seguido de temperatura en aumento durante 5 horas a -10°C y otros 60 minutos a -10°C en los mismos niveles de vacío. Como paso final, la temperatura se aumenta preferiblemente a 25°C durante 10 horas. Se reconstituyen muestras añadiendo agua.

[0021] En otra forma de realización preferida, una molécula de ácido nucleico tal y como se define aquí comprende además de las identificadas anteriormente primera, segunda y tercera secuencias de nucleótidos al menos una primera, segunda y/o tercera secuencia de nucleótidos idéntica duplicada o heteróloga. Preferiblemente, una molécula de ácido nucleico tal y como se define aquí comprende además de dicha primera, segunda y tercera secuencias de nucleótidos, una primera secuencia de nucleótidos duplicada idéntica. Se mostró que la duplicación de la primera secuencia de nucleótidos tal y como se define aquí que codifica un dominio de enlace a la pared celular produce un polipéptido preferiblemente como codificado por SEQ ID NO: 20 que expone al menos 5, 10, 20, 30, 20 o 40% de actividad lítica aumentada en comparación con una actividad lítica de un polipéptido de referencia codificado por una molécula de ácido nucleico carente de tal primer dominio duplicado o en comparación con una actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por SEQ ID NO:1 como se evalúa en un ensayo según se identifica aquí, más específicamente usando la cantidad equimolar de un polipéptido y un tampón de PBS modificado conteniendo 200, 300, 400 o 1000nM de NaCl. Esta forma de realización también comprende una molécula de ácido nucleico heteróloga donde dicha primera, segunda y tercera secuencias de nucleótidos se originan a partir de la misma fuente siendo el bacteriófago de *S. Aureus* Φ2638a, dicha molécula de ácido nucleico comprende una secuencia que tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:1 y una primera, segunda y/o tercera secuencia de nucleótidos idéntica duplicada adicional o heteróloga. También se prefiere una molécula de ácido nucleico tal y como se define aquí que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 6 y 20.

[0022] En otra forma de realización preferida, una molécula de ácido nucleico tal y como se define aquí comprende una cuarta secuencia de nucleótidos que codifica un dominio CHAP (cisteína, amidohidrolasas/peptidasas dependientes de histidina). Más preferiblemente, dichas cuartas secuencias de nucleótidos se originan a partir de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ11 o el bacteriófago de *S. aureus* ΦTwort. Aún más preferiblemente, dicha cuarta secuencia de nucleótidos tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 19. Preferiblemente, una molécula de ácido nucleico tal y como se define aquí comprende una secuencia de nucleótidos que tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 5 o 7. Se mostró que una molécula que comprende dicha primera, segunda, tercera y cuarta secuencias de nucleótidos tal y como se define por SEQ ID NO: 5 codifica para un polipéptido que muestra una actividad lítica aumentada y/o un pH óptimo preferiblemente disminuido, en comparación con un polipéptido codificado por un constructo carente de dicho cuarto dominio y/o en comparación con la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por SEQ ID NO: 1. La actividad lítica fue evaluada espectrofotométricamente y bajo las condiciones que se han definido en la presente anteriormente. Preferiblemente, dicho polipéptido muestra un aumento en una actividad lítica de al menos 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 o 2 veces en comparación con una actividad lítica de un polipéptido codificado por un polipéptido de referencia que difiere de dicho polipéptido solo en la carencia de dicho cuarto dominio o en comparación con una actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por SEQ ID NO:1. Aún más preferiblemente, dicho polipéptido muestra un aumento en una actividad lítica de al menos 2,5 veces en comparación con el polipéptido de referencia definido o un polipéptido codificado por SEQ ID NO:1.

[0023] Un pH óptimo disminuido o desplazado es definido aquí como un cambio o reducción en la actividad lítica óptima a un valor de pH inferior, donde la fuerza iónica se mantiene constante. La actividad lítica se evalúa preferiblemente espectrofotométricamente tal y como se define aquí. Preferiblemente, el pH óptimo de una actividad lítica es disminuido 0,5 - 1 pH unidad según se compara con una actividad lítica de un polipéptido codificado por un polipéptido de referencia que difiere de dicho polipéptido solo en que carece de dicho cuarto dominio o según se compara con una actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S.aureus* Φ2638a codificada por SEC ID NO:1.

[0024] La divulgación preferiblemente se refiere a una molécula de ácido nucleico que comprende una primera, segunda, tercera y opcionalmente cuarta secuencias de nucleótidos según se identifica aquí que codifica un polipéptido que tiene la misma actividad lítica y/o el mismo pH óptimo o que tiene una actividad lítica aumentada y/o un pH óptimo disminuido en comparación con una actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por SEQ ID NO: 1. Lo mismo se identifica aquí como diferencia no detectable cuando se usa el ensayo según se identifica aquí o un método bien conocido por el experto. La divulgación actual también se refiere a una molécula de ácido nucleico que comprende una primera, segunda y cuarta secuencia de nucleótidos según se identifica aquí que codifica un polipéptido que tiene la misma actividad lítica y/o el mismo pH óptimo o que tiene una actividad lítica aumentada y/o un pH óptimo disminuido en comparación con una actividad lítica de la endolisina del bacteriófago Φ2638a de *S.aureus* codificada por SEQ ID NO: 1. La

divulgación actual también se refiere a una molécula de ácido nucleico que comprende una primera, tercera y cuarta secuencia de nucleótidos según se identifica aquí que codifica un polipéptido que tiene la misma actividad lítica y/o el mismo pH óptimo o que tiene una actividad lítica aumentada y/o un pH óptimo disminuido en comparación con una actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus* Φ2638a codificada por SEQ ID NO: 1. Cada una de las secuencias de nucleótidos identificadas aquí, es decir primera, segunda, tercera, cuarta secuencias de nucleótidos, que codifican el dominio individual de un polipéptido definido aquí se pueden ensamblar por cualquier método habitual conocido para la construcción y el ensamblaje de fragmentos de ácido nucleico que son bien conocidos por los expertos en la técnica y ampliamente descritos en la bibliografía (Sambrook, Maniatis *et al.* (1989)) y parte experimental ilustrada de la divulgación. En una forma de realización preferida, una primera, segunda, tercera y/o cuarta secuencias de nucleótidos están operativamente enlazadas entre sí.

[0025] Por consiguiente, una molécula de ácido nucleico de la invención codifica un polipéptido, preferiblemente un polipéptido como se identifica aquí que es capaz de enlazar géneros de *Staphylococcus* vía el dominio de enlace a la pared celular codificado por una primera secuencia de nucleótidos tal y como se define aquí y/o lisar dichas bacterias vía un dominio de endopeptidasa y/o amidasa y opcionalmente un dominio CHAP codificado por una segunda, tercera y cuarta secuencia de nucleótidos, respectivamente, tal y como se define aquí.

[0026] En una forma de realización preferida, una molécula de ácido nucleico de la invención tal y como se define aquí opcionalmente comprende una secuencia que codifica de una etiqueta para facilitar la purificación. Preferiblemente, dicha etiqueta se selecciona de, pero no está limitada a, el grupo que consiste en una etiqueta FLAG, etiqueta poly(His), etiqueta HA y etiqueta Myc. Más preferiblemente dicha marca es una etiqueta 6xHis. Aún más preferiblemente, dicha etiqueta es una etiqueta 6xHis N-terminal idéntica a SEQ ID NO: 43.

Polipéptido

[0027] En otro aspecto, se proporciona un polipéptido codificado por una molécula de ácido nucleico como se ha identificado aquí anteriormente. Este polipéptido comprende un dominio de enlace a la pared celular y preferiblemente un dominio de endopeptidasa y/o un dominio de amidasa tal y como se define en la sección precedente.

[0028] Un dominio de polipéptido abarcado por la descripción actual preferiblemente tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y/o 42. Preferiblemente, un dominio de polipéptido abarcado por la descripción actual preferiblemente comprende uno o varios enlaces putativos y tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 y/o 58.

[0029] Un polipéptido abarcado por la descripción actual preferiblemente tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 21, 25, 26, 27, 29 y/o 32. Más preferiblemente, un polipéptido abarcado por la invención actual preferiblemente tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 25, 26, 27, 29 y/o 32 con SEQ ID NO: 25, 26, 27, 29 y/o 32.

[0030] En una forma de realización de la presente descripción, un polipéptido preferiblemente tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 21, 25, 26, 27, 29, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y/o 42 codificado por un constructo de ácidos nucleicos con al menos 80% de identidad con la SEQ ID NO: 1, 5, 6, 7, 9, 20, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y/o 19, respectivamente. Más preferiblemente, un polipéptido de la presente descripción tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 25, 26, 27, 29, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y/o 42 codificado por un constructo de ácidos nucleicos con al menos 80% de identidad con SEQ ID NO: 5, 6, 7, 9, 20, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y/o 19, respectivamente.

[0031] Un polipéptido según la divulgación puede tener una longitud de al menos 94, 95, 96, 100, 110 o 120 aminoácidos, preferiblemente 127 aminoácidos y/o como mucho 1500, 1400, 1300 o 1200 aminoácidos. Preferiblemente, dicho polipéptido tiene una longitud de al menos 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510 o 520 aminoácidos y/o como mucho 1500, 1400, 1300 o 1200 aminoácidos. También se prefiere un polipéptido según la divulgación con una longitud de al menos 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710 o 720 aminoácidos y/o como mucho 1500, 1400, 1300 o 1200 aminoácidos.

[0032] Una secuencia de aminoácidos o de nucleótidos, abarcada por la presente descripción, se puede derivar de una de las secuencias como se identifican aquí por sustitución, inserción, borrado o adición de uno, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20 o más nucleótidos o aminoácidos, respectivamente. Una secuencia de aminoácidos, abarcada por la presente divulgación, se puede derivar a partir de una de las secuencias según se identifica aquí añadiendo un aminoácido adicional N- o C-terminal o fracciones químicas para aumentar la estabilidad, la solubilidad y la actividad.

[0033] Una forma de realización de la invención abarca un polipéptido variante. Un polipéptido variante puede ser una forma que no se produzca de forma natural del polipéptido. Una variante polipeptídica puede diferir en alguna forma diseñada del polipéptido aislado de su fuente nativa. Una variante se puede hacer por mutagénesis dirigida al sitio empezando a partir de la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y/o 20. Preferiblemente, una variante polipeptídica contiene mutaciones que no alteran la función biológica del polipéptido codificado. Según una forma de realización preferida, una variante polipeptídica muestra unión a la pared celular y/o una actividad lítica del peptidoglicano de *Staphylococcus* que es igual o mejorada en comparación con la unión a la pared celular del peptidoglicano de *Staphylococcus* y/o actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus*  $\Phi$ 2638a codificada por SEC ID NO:1. Una variante polipeptídica de la divulgación es preferiblemente una variante de SEQ ID NO: 21, 25, 26, 27, 29, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y/o 42. Una variante polipeptídica con igual o mejorada unión a la pared celular y/o actividad lítica del peptidoglicano de *Staphylococcus* es un polipéptido que muestra una unión a la pared celular y/o actividad lítica del peptidoglicano de *Staphylococcus aureus*, que es igual o aumentada en comparación con la unión a la pared celular del peptidoglicano de *Staphylococcus* y/o la actividad lítica de la endolisina del bacteriófago de *S. aureus*  $\Phi$ 2638a codificada por SEC ID NO:1 medido en un ensayo como se ha identificado aquí anteriormente.

[0034] Según otra forma de realización preferente, una secuencia de nucleótidos de la invención es una variante de las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 1, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y/o 20. Variantes de las secuencias de nucleótidos se pueden utilizar para la preparación de una variante polipeptídica tal y como se ha definido anteriormente. Una variante de ácido nucleico puede ser un fragmento de cualquiera de las secuencias de nucleótidos tal y como se ha definido anteriormente. Una variante de ácido nucleico también puede ser una secuencia de nucleótidos que difiera de la SEQ ID NO: 1, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y/o 20 en virtud de la degeneración del código genético. Una variante de ácido nucleico también puede ser una variante alélica de SEQ ID NO: 1, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y/o 20. Una variante alélica denota cualquiera de dos o más formas alternativas de un gen que ocupa el mismo locus cromosómico. Una variante de ácido nucleico preferida es una secuencia de nucleótidos, que contiene mutación(es) silenciosa(s). Alternativamente o en combinación, una variante de ácido nucleico también se puede obtener por introducción de sustituciones de nucleótidos, que no den lugar a otra secuencia de aminoácidos del polipéptido codificado por la secuencia de nucleótidos, pero que corresponda al uso de codón del organismo huésped destinado a la producción del polipéptido de la invención. Según una forma de realización preferida, una variante de ácido nucleico codifica un polipéptido que todavía muestra su función biológica. Más preferiblemente, una variante de secuencia de nucleótidos codifica un polipéptido que muestra unión a la pared celular del peptidoglicano de *Staphylococcus* y/o una actividad lítica. Aún más preferiblemente, una variante de ácido nucleico codifica un polipéptido con unión a la pared celular del peptidoglicano de *Staphylococcus* mejorado y/o actividad lítica tal y como se ha definido anteriormente. Ácidos nucleicos que codifican un polipéptido que muestra unión a la pared celular del peptidoglicano de *S. Staphylococcus* y/o actividad lítica se pueden aislar de cualquier microorganismo.

[0035] Todas estas variantes se pueden obtener utilizando técnicas conocidas por la persona experta, tal como selección de biblioteca por hibridación (procedimientos de transferencia de Southern) bajo condiciones de hibridación de bajas a medias a altas para la secuencia de nucleótidos con SEQ ID NO: 1, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y/o 20 o una variante de la misma que se puede usar para diseñar una sonda. De bajas a medias a altas condiciones de astringencia se refiere a prehibridación e hibridación a 42°C en 5X SSPE, 0,3% SDS, 200pg/ml ADN de esperma de salmón cortado y desnaturalizado, y bien 25%, 35% o 50% de formamida para baja a media a alta astringencias respectivamente. Posteriormente, la reacción de hibridación es lavada tres veces durante 30 minutos cada una usando 2XSSC, 0,2% SDS y bien 55°C, 65 °C o 75°C para baja a media a alta astringencias.

[0036] La información de secuencia como se proporciona aquí debería no ser interpretada tan estrictamente en cuanto a necesidad de inclusión de bases erróneamente identificadas. La persona experta es capaz de identificar tales bases erróneamente identificadas y sabe cómo corregir este tipo de errores.

#### Construtto de ácidos nucleicos

[0037] En otro aspecto, se proporciona un constructo de ácidos nucleicos que comprende una molécula de ácido nucleico según se identifica en la sección anterior. Este constructo de ácidos nucleicos puede comprender una primera secuencia de ácidos nucleicos que codifica un polipéptido que comprende un dominio de enlace a la pared celular y comprende además posiblemente una segunda o tercera y opcionalmente cuarta secuencia de ácidos nucleicos tal y como se define en la sección precedente.

[0038] La invención también se refiere a un vector de expresión que comprende un constructo de ácidos nucleicos de la invención. Preferiblemente, un vector de expresión comprende una secuencia de nucleótidos de la invención, que está operativamente enlazado a una o varias secuencias de control, que dirigen la producción o la expresión del polipéptido codificado en una célula, un sujeto, o un sistema de expresión libre de células.

[0039] Un vector de expresión se puede ver como un vector de expresión recombinante. Este vector puede estar constituido por un plásmido, un cósmido, un bacteriófago o un virus que se transforma por la introducción de una

molécula de ácido nucleico según la invención. Tales vectores de transformación según el organismo huésped que se va a transformar son bien conocidos por los expertos en la técnica y se han descrito ampliamente en la bibliografía.

- 5 [0040] Otro sujeto de la invención es un proceso para la transformación de organismos huésped, por la integración de al menos una molécula de ácido nucleico de la invención, esta transformación se puede realizar por cualquier medio conocido adecuado descrito ampliamente en la bibliografía especialista y en particular en las referencias citadas en la presente solicitud, más particularmente por el vector según la invención.

## 10 Célula

- [0041] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una célula, que comprende un constructo de ácidos nucleicos o un vector de expresión de la invención tal y como se define aquí. Una célula puede ser cualquier célula microbiana, procariótica o eucariota que sea adecuada para la expresión del polipéptido de la invención. En una forma de realización preferida, dicha célula es una *E. coli*. En una forma de realización aún más preferida, dicha célula es una *E. coli* CL1blue MRF.

## Método

- 20 [0042] En otro aspecto, se proporciona un método para la producción, opcionalmente purificación y opcionalmente liofilización de un polipéptido como se define en la sección anterior. Dicho método incluye las etapas de:
1. i) producir dicho polipéptido en una célula que comprende un constructo de ácidos nucleicos tal y como se define en la sección precedente, opcionalmente
  - 25 2. ii) purificar dicho polipéptido, y opcionalmente
  3. iii) liofilizar dicho polipéptido purificado.

- [0043] En una forma de realización preferida, un *E. coli* se usa en la etapa i) para producir un polipéptido utilizando tecnologías recombinantes. Más preferiblemente un *E. coli* XL1blueMRF se usa en la etapa i) para producir un polipéptido utilizando tecnologías recombinantes. Preferiblemente, en la etapa ii), columnas de cromatografía IMAC y Econo-Pac (BioRad) empaquetadas con 5mL de microesferas de agarosa quelante de níquel de baja densidad (microesferas ABT) en combinación con flujo de gravedad se utilizan para purificar dichos polipéptidos (recombinantes etiquetados 6xHis). El polipéptido eluido se puede dializar durante 2, 4 y 12 horas frente a 3x11 tampón de liofilización, dicho tampón preferiblemente comprende 50 mM fosfato, 500mM sacarosa, 200mM manitol, 0,005% polisorbato 20, pH 7,4.

## Método

- 40 [0044] En otro aspecto, la invención también se refiere a un método para la producción de un polipéptido con una actividad lítica mejorada por tratamiento de un polipéptido como se define en la sección anterior o según se obtiene por el método anteriormente descrito. Dicho tratamiento comprende la sustitución de un ión de metal bivalente para aumentar una actividad lítica en comparación con un polipéptido no tratado, preferiblemente dicho método incluye las etapas de:

- 45 1. i) dializar dicho polipéptido contra un tampón que comprende un compuesto quelante;
2. ii) dializar dicho polipéptido contra un tampón que contiene ión de metal bivalente, preferiblemente dicho ión de metal bivalente se selecciona del grupo que consiste en  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  y  $Zn^{2+}$ .

- 50 [0045] Un "compuesto quelante" se define aquí como un compuesto que enlaza un ión metálico. Compuestos quelantes bien conocidos son ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) y ácido etilenglicoltetraacético (EGTA). Preferiblemente EDTA se usa en la etapa i) del método de la invención.

- [0046] Preferiblemente, el ión de metal bivalente de la etapa ii) se selecciona del grupo que consiste en  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , más preferiblemente, dicho ión de metal bivalente se selecciona del grupo que consiste en  $Mn^{2+}$  y  $Co^{2+}$ , aún más preferiblemente dicho ión de metal bivalente es  $Mn^{2+}$ .

- [0047] Se mostró que la sustitución de un ión de metal bivalente por cualquiera de los anteriormente definidos dio como resultado un aumento de una actividad lítica de Ply2638 de 2 - 2,5 veces. La actividad lítica fue evaluada espectrofotométricamente tal y como se define aquí. Preferiblemente, dicho método lleva a un aumento en una actividad lítica de al menos 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 o 2 veces en comparación con un polipéptido no tratado. Aún más preferiblemente, el método lleva a un aumento en una actividad lítica de al menos 2,5 veces. Preferiblemente, el polipéptido tratado muestra un aumento de 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 a 2 veces en la actividad lítica en comparación con el polipéptido no tratado codificado por SEQ ID NO: 1.

## 65 Composición

[0048] En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende una molécula de ácido nucleico o un constructo de ácidos nucleicos o un polipéptido o un vector o una célula como se ha identificado aquí o se obtiene por un método aquí descrito. Preferiblemente, la invención se refiere a una composición que exhibe una actividad lítica tal y como se define aquí. Más preferiblemente, dicha composición es para su uso como un medicamento. Este medicamento es preferiblemente para tratar, prevenir y/o demorar una enfermedad infecciosa. La invención también se refiere a una composición farmacéutica o médica. Aún más preferiblemente, la invención se refiere a una composición farmacéutica o médica para el tratamiento de una enfermedad infecciosa. Preferiblemente, la invención se refiere a una composición farmacéutica o médica para el tratamiento de una enfermedad infecciosa provocada por una bacteria, preferiblemente una bacteria del género *Staphylococcus*, más preferiblemente una bacteria de las especies *S. aureus*. Preferiblemente, dicha enfermedad infecciosa es una infección de la piel, mastitis, neumonía, meningitis, endocarditis, síndrome de impacto tóxico (TSS), sepsis, septicemia, bacteriemia u osteomielitis. Preferiblemente, dicha infección de la piel se selecciona del grupo de granos, impétigo, diviesos, furúnculos, foliculitis, celulitis, carbúnculos, síndrome de piel escalada y abscesos.

[0049] Una composición como se define aquí puede comprender una mezcla de diferentes moléculas de ácido nucleico, y/o constructos de ácidos nucleicos y/o polipéptidos y/o vectores y/o células como se identifica aquí o se obtiene por un método descrito aquí.

[0050] Una composición como se define aquí puede comprender uno o varios ingredientes activos adicionales. Activo preferiblemente se define aquí como mostrando una actividad lítica tal y como se define aquí. Preferiblemente, dicho uno o más ingredientes activos adicionales son seleccionados del grupo que consiste en un bacteriófago o fago y antibiótico. Un fago abarcado aquí puede ser cualquier fago conocido en la bibliografía. Preferiblemente, un fago abarcado por la presente invención pertenece, pero no está limitado, a una familia de la lista que consiste en *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*. Un fago abarcado por la presente invención también puede pertenecer a una familia de la lista que consiste en *Tectiviridae*, *Corticoviridae*, *Lipothrixviridae*, *Plasmaviridae*, *Rudiviridae*, *Fuselloviridae*, *Inoviridae*, *Microviridae*, *Leviviridae* y *Cystoviridae*. Más preferiblemente, dicho uno o más ingredientes activos comprenden y/o consisten en lisostafina, preferiblemente lisostafina de *S. Simulans* que tiene 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 34, más preferiblemente lisostafina de *S. Simulans* de SEQ ID NO: 34.). Aún más preferiblemente, dicho uno o más ingredientes activos comprenden y/o consisten en tanto uno o más bacteriófagos y lisostafinas diferentes, preferiblemente, uno o más fagos y lisostafinas diferentes de *S. Simulans* (SEQ ID NO: 34). En el contexto de esta invención, una combinación de ingredientes activos tal y como se define aquí se pueden administrar consecutivamente y/o simultáneamente.

[0051] Una composición tal y como se define aquí puede comprender además un portador farmacéuticamente aceptable. Tal composición es preferiblemente para su uso como una medicina o como un medicamento. Preferiblemente el medicamento se usa en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Una composición puede ser en forma líquida, sólida o semilíquida o semisólida.

[0052] Una composición de la invención puede utilizarse para tratar animales, incluyendo seres humanos, infectados con *S. aureus*. Cualquier forma de administración adecuada puede utilizarse para administrar dicha composición incluyendo, pero no limitado a: oral, aerosol u otro dispositivo para entrega a los pulmones, pulverización nasal, aplicación intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, vaginal, rectal, tópica, punción lumbar, intratecal y directa al cerebro y/o las meninges.

[0053] Una composición que comprende una molécula de ácido nucleico o un constructo de ácidos nucleicos o un polipéptido o un vector o una célula como se identifica aquí o se obtiene por un método descrito aquí se denomina preferiblemente activa, funcional o terapéuticamente activa o capaz de tratar, prevenir y/o retardar una enfermedad infecciosa cuando reduce la cantidad de un género de *Staphylococcus* presente en un paciente o en una célula de dicho paciente o en una línea celular o en un sistema *in vitro* libre de células y preferiblemente significa que 99%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% o menos de la cantidad inicial de un género de *Staphylococcus*, sigue siendo detectable. Preferiblemente ningún género de *Staphylococcus* es detectable. En este párrafo, la expresión "cantidad del género *Staphylococcus*" preferiblemente se refiere a géneros de *Staphylococcus* vivos. Géneros de *Staphylococcus* se pueden detectar utilizando técnicas estándar conocidas por el experto tales como técnicas inmunohistoquímicas utilizando anticuerpos específicos de *Staphylococcus*, pruebas de coagulasa en tubo que detectan estafilo coagulasa o "coagulasa libre", detección de proteínas de superficie tales como factor de aglutinación (prueba de coagulasa en diapositiva) y/o proteína A (prueba de látex comercial). Géneros de *Staphylococcus* vivos se pueden detectar utilizando técnicas estándar conocidas por el experto tales como técnicas de cultivo bacteriano microbiológico y/o reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa cuantitativa en tiempo real para ensayo para ARNm bacteriano. Dicha reducción se evalúa preferiblemente en un tejido o en una célula de un individuo o un paciente por comparación con la cantidad presente en dicho individuo o paciente antes del tratamiento con dicha composición o polipéptido de la invención. Alternativamente, la comparación se puede hacer con un tejido o célula de dicho individuo o

paciente que no se haya tratado aún con dicha composición o polipéptido en el caso de que el tratamiento sea local.

5 [0054] Una composición que comprende una molécula de ácido nucleico o un constructo de ácidos nucleicos o un polipéptido o un vector o una célula según se identifica aquí o es obtenible por un método descrito aquí se puede administrar a un paciente o de una célula, tejido u órgano o dicho paciente al menos una semana, un mes, seis meses, un año o más.

10 [0055] En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición no médica que muestra una unión y/o actividad lítica como se define aquí. Preferiblemente, la invención se refiere a un antimicrobiano. Preferiblemente, la invención se refiere a un antimicrobiano para el lisado de una bacteria, preferiblemente una bacteria del género *Staphylococcus*, más preferiblemente una bacteria de las especies *S. aureus*. Preferiblemente, la invención se refiere a un antimicrobiano como conservante alimenticio o desinfectante.

## 15 Uso

[0056] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un polipéptido que comprende dominios codificados por una primera, segunda, tercera y opcionalmente cuarta secuencia de ácido nucleico como se define aquí, una molécula de ácido nucleico que codifica tal polipéptido, un constructo que comprende tal molécula de ácido nucleico, un vector que comprende tal constructo, una célula que comprende tal vector y/o una composición que comprende cualquiera de los anteriores, preferiblemente como antimicrobiano. Preferiblemente, la invención se refiere al uso como un antimicrobiano para el lisado de una bacteria, preferiblemente una bacteria del género *Staphylococcus*, más preferiblemente una bacteria de las especies *S. aureus*. Preferiblemente la invención se refiere a un antimicrobiano como conservante alimenticio o desinfectante. Posiblemente, tales conservantes alimenticios o desinfectantes se usan junto con otros agentes antimicrobianos. Preferiblemente, tales conservantes alimenticios o desinfectantes se usan en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales tal y como se define aquí. Preferiblemente, dicho uno o más ingredientes activos adicionales son seleccionados del grupo que consiste en un bacteriófago o fago y antibiótico tal y como se define aquí.

30 [0057] El polipéptido arriba referenciado, molécula de ácido nucleico, constructo, vector, célula y/o composición según la invención se puede aplicar en o dentro de productos alimenticios, y/o en varios sitios físicos que se vayan a desinfectar, por un número de medios que incluyen, pero no están limitados a, adición de dicho polipéptido y/o células que contienen el polipéptido de la invención en los productos alimenticios, pulverización de dicho polipéptido y/o célula que contiene el polipéptido de la invención sobre los productos alimenticios o sitios físicos que se van a desinfectar.

40 [0058] Un polipéptido de la invención se puede aislar a partir de una célula o una célula que contiene dicho polipéptido de la invención puede ser directamente aplicada o administrada sin aislamiento de dicho polipéptido. Por ejemplo, una célula que produce un polipéptido de la invención podría ser administrada a un sujeto (humano o animal) o aplicada a una superficie donde el polipéptido de la invención sería segregado en el alimento, sobre una superficie o en el intestino del sujeto. El polipéptido de la invención puede luego enlazar y opcionalmente lisar células bacterianas, preferiblemente, una bacteria del género *Staphylococcus*, más preferiblemente una bacteria de las especies *S. aureus*, presentes en este entorno.

45 [0059] También abarcado está el uso de un polipéptido que comprende un dominio codificado por una primera secuencia de ácido nucleico como se define aquí, una molécula de ácido nucleico que codifica tal polipéptido, un constructo que comprende tal molécula de ácido nucleico, un vector que comprende tal constructo, una célula que comprende tal vector y/o una composición que comprende cualquiera de los anteriores, preferiblemente para detectar las bacterias, más preferiblemente para detectar bacterias del género *Staphylococcus*, más preferiblemente una bacteria de las especies *S. aureus*. Preferiblemente, dicho polipéptido, molécula de ácido nucleico, constructo, vector, célula y/o composición se usa en una aplicación de diagnóstico. Posiblemente dicho polipéptido, molécula de ácido nucleico, un constructo, un vector, célula y/o una composición se usa junto con otros agentes de detección.

## 55 Método

[0060] La invención se refiere además en otro aspecto a un método para tratar, retrasar y/o prevenir una enfermedad infecciosa administrando una composición como se ha definido aquí anteriormente. Todas las características de este método ya se han definido aquí.

## 60 Definiciones

### Identidad de secuencia

65 [0061] "Identidad de secuencia" se define aquí como una relación entre dos o más secuencias de aminoácidos (péptido, polipéptido o proteína) o dos o más secuencias de ácidos nucleicos (nucleótido, polinucleótido), según

se determina por la comparación de las secuencias. En la técnica, "identidad" también se refiere al grado de relación de secuencia entre secuencias de aminoácidos o de nucleótidos, si es necesario, como se determina por la correspondencia entre cadenas de tales secuencias. "Similitud" entre dos secuencias de aminoácidos se determina por la comparación de la secuencia de aminoácidos y sus sustitutos de aminoácidos conservados de un péptido o polipéptido con la secuencia de un segundo péptido o polipéptido. En una forma de realización preferida, identidad o similitud se calcula sobre la SEQ ID NO entera como se identifica aquí. "Identidad" y "similitud" pueden ser fácilmente calculadas por métodos conocidos, incluyendo, pero no limitado a, los descritos en Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heine, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; and Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988).

[0062] Los métodos preferidos para determinar la identidad están diseñados para dar la mayor correspondencia entre las secuencias evaluadas. Los métodos para determinar la identidad y la similitud se codifican en programas informáticos públicamente disponibles. Los métodos de programas informáticos preferidos para determinar la identidad y la similitud entre dos secuencias incluyen por ejemplo el paquete del programa GCG Devereux, J., *et al.*, Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984)), BestFit, BLASTP, BLASTN y FASTA (Altschul, S. F. *et al.*, J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990). El programa BLAST X está públicamente disponible de NCBI y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul, S., *et al.*, NCBI NLM NIH Bethesda, MD 20894; Altschul, S., *et al.*, J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990). El algoritmo de Smith Waterman bien conocido también se puede usar para determinar la identidad.

[0063] Los parámetros preferidos para la comparación de secuencias polipeptídicas incluyen el siguiente: Algoritmo: Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); Matriz de comparación: BLOSSUM62 de Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:10915-10919 (1992); penalización de espacio: 12; y penalización por longitud de espacio: 4. Un programa útil con estos parámetros está públicamente disponible como el programa "Ogap" de Genetics Computer Group, situado en Madison, WI. Los parámetros anteriormente mencionados son los parámetros por defecto para las comparaciones de aminoácidos (junto con ninguna penalización por espacios finales).

[0064] Los parámetros preferidos para la comparación de ácidos nucleicos incluyen el siguiente: Algoritmo: Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); matriz de comparación: coincidencia=+10, no coincidencia=0; penalización por espacio: 50; penalización por longitud del espacio: 3. Disponible como el programa GAP de Genetics Computer Group, situado en Madison, Wis. Anteriormente se han dado los parámetros por defecto para comparaciones de ácidos nucleicos.

[0065] Opcionalmente, al determinar el grado de similitud de los aminoácidos, la persona experta también puede tener en cuenta las denominadas sustituciones de aminoácidos "conservadoras", como será evidente para la persona experta.

Las sustituciones de aminoácidos conservadoras se refieren a la intercambiabilidad de residuos que tienen cadenas laterales similares. Por ejemplo, un grupo de aminoácidos que tiene cadenas alifáticas laterales es glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales hidróxilo-alifáticas es serina y treonina; un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales que contienen amida es asparagina y glutamina; un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales aromáticas es fenilalanina, tirosina y triptófano; un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales básicas es lisina, arginina e histidina; y un grupo de aminoácidos que tiene cadenas laterales que contienen azufre es cisteína y metionina. Los grupos de sustitución de aminoácidos conservadores preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina y asparagina-glutamina. Variantes de sustitución de la secuencia de aminoácidos descritas aquí son aquellas donde al menos un residuo de las secuencias descritas se ha retirado y un residuo diferente se ha insertado en su posición. Preferiblemente, el cambio de aminoácido es conservador. Sustituciones conservadoras preferidas para cada uno de los aminoácidos de origen natural son de la siguiente manera: Ala a ser; Arg a lys; Asn a gln o his; Asp a glu; Cys a ser o ala; Gln a asn; Glu a asp; Gly a pro; His a asn o gln; Ile a leu o val; Leu a ile o val; Lys a arg; gln o glu; Met a leu o ile; Phe a met, leu o tyr; Ser a thr; Thr a ser; Trp a tyr; Tyr a trp o phe; y Val a ile o leu.

Construido de ácidos nucleicos, transformación, vector de expresión, operativamente enlazado, expresión, secuencias de control, polipéptido

Construido

[0066] Una molécula de ácido nucleico está representada por una secuencia de nucleótidos. Un polipéptido está representado por una secuencia de aminoácidos. Un constructo de ácidos nucleicos se define como una molécula de ácido nucleico que es aislada de un gen de origen natural o que se ha modificado para contener segmentos de ácidos nucleicos que son combinados o yuxtapuestos de modo que no existirían de otro modo en

la naturaleza. Una molécula de ácido nucleico está representada por una secuencia de nucleótidos. Opcionalmente, una secuencia de nucleótidos presente en un constructo de ácidos nucleicos está operativamente enlazada a una o varias secuencias de control, que dirigen la producción o la expresión de dicho péptido o polipéptido en una célula o en un sujeto.

[0067] "Operativamente enlazado" se define aquí como una configuración donde una secuencia de control está apropiadamente colocada en una posición con respecto a la secuencia de nucleótidos que codifica para el polipéptido de la invención de manera que la secuencia de control dirija la producción/expresión del péptido o polipéptido de la invención en una célula y/o en un sujeto.

[0068] "Operativamente enlazado" también se puede usar para definir una configuración donde una secuencia esté apropiadamente colocada en una posición con respecto a otra secuencia codificante para un dominio funcional de manera que se codifique un polipéptido quimérico en una célula y/o en un sujeto. La expresión se entenderá que incluye cualquier paso implicado en la producción del péptido o polipéptido incluyendo, pero no limitado a, transcripción, modificación postranscripcional, traducción, modificación postraducciona y secreción. La secuencia de control se define aquí incluyendo todos los componentes que son necesarios o ventajosos para la expresión de un polipéptido. Como mínimo, las secuencias de control incluyen un promotor y señales de parada transcripcionales y traduccionales. Opcionalmente, un promotor representado por una secuencia de nucleótidos presente en un constructo de ácidos nucleicos está operativamente enlazado a otra secuencia de nucleótidos que codifica un péptido o polipéptido como se identifica aquí.

[0069] El término "transformación" se refiere a un cambio genético permanente o transitorio inducido en una célula después de la incorporación de nuevo ADN (es decir ADN exógeno a la célula). Cuando la célula es una célula bacteriana, tal como se pretende en la presente invención, el término normalmente se refiere a un vector extracromosómico autorreplicante que alberga una resistencia a los antibióticos seleccionables.

[0070] Un vector de expresión puede ser cualquier vector que se puede someter convenientemente a procedimientos de ADN recombinante y pueden provocar la expresión de una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de la invención en una célula y/o en un sujeto. Como se utiliza en este caso, el término "promotor" se refiere a un fragmento de ácido nucleico que funciona para controlar la transcripción de uno o más genes o ácidos nucleicos, localizados aguas arriba con respecto a la dirección de transcripción del sitio de iniciación de transcripción del gen. Está relacionado con el sitio de unión identificado por la presencia de un sitio de unión para ARN-polimerasa dependiente del ADN, sitios de iniciación de transcripción, y cualquiera de las otras secuencias de ADN, incluyendo, pero no limitados a, sitios de unión al factor de transcripción, sitios de unión a proteínas represoras y activadoras, y cualquiera de las otras secuencias de nucleótidos conocidas por un experto en la técnica para actuar directa o indirectamente para regular la cantidad de transcripción del promotor. En el contexto de la invención, un promotor preferiblemente termina en el nucleótido -1 del sitio de inicio de la transcripción (TSS).

[0071] "Polipéptido", como se utiliza en este caso, se refiere cualquier péptido, oligopéptido, polipéptido, producto génico, producto de expresión o proteína. Un polipéptido está compuesto por aminoácidos consecutivos. El término "polipéptido" abarca moléculas de origen natural o sintético.

[0072] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para referirse a que los elementos que siguen al verbo están incluidos, pero los que no se mencionan específicamente no están excluidos. Además, el verbo "consistir" se puede sustituir por "consistir esencialmente en", lo que significa que un producto o composición o molécula de ácido nucleico o péptido o polipéptido de un constructo de ácido nucleico o vector o célula, tal y como se define aquí, puede comprender componente(s) adicionales a los identificados específicamente; dicho(s) componente(s) adicional(es) no alteran la característica única de la invención. Además, al referirse a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no se excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto especifique claramente que hay uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" se refiere normalmente a "al menos uno".

Los ejemplos siguientes se ofrecen para uso ilustrativo solo, y no tienen intención de limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera.

#### Descripción de las figuras

[0073]

Fig. 1: relación lineal de actividad de Ply2638 (SEQ ID NO: 21 codificada por SEQ ID NO: 44) frente a células de *S. aureus* SA2638/2854 en dependencia de concentración de endolisina. Los ensayos fueron realizados bajo condiciones estándar (tampón PBS pH 7,4, 120 mM de cloruro de sodio) en ensayos de lisis fotométrica. La actividad máxima fue determinada a partir del primer derivado de los ajustes de regresión a partir de curvas de lisis sigmoide, calculado con el software SigmaPlot. Las barras de error representan desviación típica calculada a partir de experimentos técnicos por triplicado.



Fig. 2: Influencia de cationes bivalentes en la actividad lítica de Ply2638 (SEQ ID NO: 21, codificado por SEQ ID NO: 44).

La enzima fue tratada con EDTA, con la sustitución posterior de iones metálicos por diálisis contra el tampón MOPS que contenía MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub> o MnSO<sub>4</sub>. Ply2638 dializado contra el tampón MOPS omitiendo tratamiento con EDTA sirvió como referencia. Las barras de error representan desviación típica, calculada a partir de experimentos técnicos por triplicado.

Fig. 3: actividad lítica de 50 nM Ply2638 (SEQ ID NO: 21, codificado por SEQ ID NO: 44) en las células de *S. aureus* SA2638/2854 después de liofilización y reconstitución. La actividad fue medida en un ensayo de reducción de turbidez bajo condiciones estándar. El tampón de liofilización fue tomado como un control. La enzima de dominio triple recupera actividad lítica completa después de secado por congelación.

Fig. 4: actividad lítica de 50 nM M23-LST\_Ami2638\_CBD2638 (SEQ ID NO: 29, codificado por SEQ ID NO: 48) en las células de *S. aureus* SA2638/2854 después de liofilización y reconstitución (indicadas como liofilizadas) en comparación con recién preparado M23-LST\_Ami2638\_CBD2638 (SEQ ID NO: 29, codificado por SEQ ID NO: 48) y Ply2638 (SEQ ID NO: 21, codificado por SEQ ID NO: 44). El tampón de liofilización fue tomado como un control. La actividad fue medida en un ensayo de reducción de turbidez bajo condiciones estándar. La enzima de dominio triple recupera la actividad lítica completa después de la liofilización.

Fig. 5: actividad relativa de lisostafina (LST; SEQ ID NO: 34, codificado por SEQ ID NO: 33) y derivados de Ply2638 (SEQ ID NO: 31, 30, 29, 21 y 24, codificado por SEQ ID NO: 11, 10, 48, 44 y 4, respectivamente) en dependencia de la concentración. La actividad de LST a 50 nM se estableció como referencia. Todos los ensayos se hicieron bajo condiciones estándar (37°C, pH 7,4 y 120 mM de concentración de cloruro sódico) usando células de sustrato de *S. aureus* SA2638/2854 a partir de cultivos congelados.

Fig. 6: actividades relativas en varios valores de pH (diagrama de la izquierda) y concentraciones de cloruro sódico (diagrama de la derecha) de variantes de Ply2638 truncadas y (con dominios PlyTw) retroadaptadas determinadas en los ensayos de reducción de turbidez. El truncamiento de la enzima por uno de los dos dominios catalíticos dio como resultado actividades dañadas. Duplicación del CBD (M23\_Ami\_SH3b\_SH3b; SEQ ID NO: 32, codificado por SEQ ID NO: 49) acelera la lisis en valores de pH básicos y concentraciones de sal elevadas. La retroadaptación de Ply2638 con el dominio CHAP11 produjo una enzima que se presume que ataca tres enlaces diferentes en la capa de peptidoglicano de *Staphylococcus*. Desplazó el pH óptimo a condiciones ligeramente ácidas y actividad antibacteriana mejorada. Sin embargo, la estabilidad de la proteína de las enzimas quiméricas sigue siendo un reto. Velocidad de lisis máxima de Ply2638 en condiciones estándar (pH 7,4 y 120 mM de concentración de cloruro sódico) se estableció como referencia. Las barras representan medio de ensayos por triplicado, la desviación típica no se muestra. (CHAP\_M23\_Ami\_SH3b = SEQ ID NO: 25, codificado por SEQ ID NO: 45; Ami\_M23\_Ami\_SH3b = identidad de SEC n.º: 26, codificado por SEQ ID NO: 46; M23\_Ami\_SH3b\_SH3b = identidad de SEC n.º: 32, codificado por identidad de SEC n.º: 49; M23\_Ami\_SH3b = identidad de SEC n.º: 21, codificado por identidad de SEC n.º: 44; Ami\_SH3b = identidad de SEQ NO: 22, codificado por identidad de SEC n.º: 2; M23\_SH3b = identidad de SEC n.º: 23, codificado por identidad de SEQ NO: 3).

Fig. 7.: actividad de 50 nM de enzimas de dominio cuádruple (SEQ ID NO: 27 y 28, codificado por SEQ ID NO: 47 y 8, respectivamente), Ply2638 (SEQ ID NO: 21, codificado por SEQ ID NO: 44) y lisostafina (SEQ ID NO: 34, codificado por SEQ ID NO: 33) frente al uso de células de sustrato de *S. aureus* SA2638/2854 bajo condiciones estándar. El tampón de liofilización fue tomado como un control. Las enzimas de dominio cuádruple fueron construidas por combinación de dominios de Ply2638, PlyTw, y lisostafina.

## Ejemplos

### Materiales y métodos

Cepas bacterianas, condiciones de cultivo, fagos y plásmidos

[0074] *E. coli* XL1BlueMRF' y *E. coli* Sure se usaron para la sobreexpresión de proteínas de fusión etiquetadas 6x-His (SEQ ID NO: 43). Ambas cepas fueron cultivadas en medio LB-PE a 30°C con 100 µg/ml de ampicilina y 30 µg/ml de tetraciclina para selección de plásmido. El lisato del fago 2638a se usó como modelo para la amplificación del gen Ply2638a o regiones de codificación de dominio del mismo. Dominio CHAPT<sub>W</sub> (SEQ ID NO: 19) fue amplificado de lisato del fago Twort. El dominio (CHAP) de amidasa/peptidasa dependiente de cisteína/histidina y el dominio de amidasa de fago 11 (SEQ ID NO 18 y 17, respectivamente; Donovan, *et al.*, 2006 and 2008; Navarre *et al.*, 1999; Sass and Bierbaum 2007) fueron amplificados a partir de un vector pet21a que contenía un gen de autolisina phi11, una gentil donación de Donovan, D.M.. El plásmido LT1215 conteniendo la secuencia de lisostafina madura (SEQ ID NO: 33) fue usado como modelo para la amplificación del dominio M23-LST (SEQ ID NO: 15) y CWT-LST (SEQ ID NO: 13).

[0075] El vector pQE-30 (número de catálogos: 32915, Qiagen, Hilden, Alemania; SEQ ID NO: 50) fue usado como vector de clonación y de expresión para la producción de proteínas de fusión recombinante etiquetadas 6x-His en *E. coli* XL1BlueMR o *E. coli* Sure respectivamente.

## 5 Técnicas de ADN y procedimientos de clonación

[0076] Técnicas estándar según Sambrook, Maniatis *et al.* (1989) fueron empleadas para la clonación genes únicos y la creación de proteínas de fusión. Mezcla de enzimas de PCR de alta fidelidad (Fermentas) fue usada en reacciones de PCR. Concentraciones de ADN fueron determinadas con un espectrofotómetro (espectrofotómetro Nanodrop ND-1000).

[0077] Se construyó pHP12638 por inserción de Ply2638 (SEQ ID NO: 1) secuencia codificante Met1 - Lys486 en los sitios pQE30 (SEQ ID NO: 50) BamHI - SacI. El constructo pHP12638-P12638 tiene la misma secuencia consecutivamente insertada en los sitios BamHI - SacI - Sall. CHAP11 (SEQ ID NO: 18), Ami11 (SEQ ID NO: 17) y CHAP\_Ami11 fueron N-terminales introducidos en pHPL2638a digerido por BamHI. Antes de la reacción de ligamiento, el vector fue defosforilado usando fosfatasa alcalina de gamba (SAP, Fermentas). pHM23\_CBD2638 (SEQ ID NO: 3) y pHM23-2638\_Ami2638\_CBD2638\_CBD2638 (SEQ ID NO: 49) fueron construidos por una sustitución de la región de codificación de GFP a partir del vector pHGFP\_CBD2638A-c (SEQ ID NO: 59) con los insertos respectivos usando los sitios de restricción BamHI y SacI. pHM23-LST\_Ami2638\_CBD2638 (SEQ ID NO: 48) tiene una estructura pQE-30 con lisostafina madura (SEQ ID NO: 33) que codifica la secuencia Ala1 - Gly154 insertada en BamHI y SacI y la secuencia parcial que codifica Leu138 - Lys486 en los sitios SacI y Sall. pHM23-LST\_M23-LST\_CWT-LST (SEQ ID NO: 11) tiene secuencias de lisostafina madura (SEQ ID NO: 33) Ala1 - Gly154 insertada en BamHI y SacI y Ala1 - Lys246 en los sitios SacI y Sall de pQE30. pHLST-LST (SEQ ID NO: 10) se construye de la misma forma teniendo Ala1 - Lys246 reiteradamente en los sitios BamHI - SacI y SacI - Sall. En los plásmidos que codifican constructos de dominio cuádruples pHCHAPTW\_Ami2638\_M23-LST\_CBD2638 (SEQ ID NO: 47) y pHCHAPTW\_Ami2638\_M23-LST\_CWT-LST (SEQ ID NO: 8) los dominios son directamente fusionados mediante solapamiento de PCR de extensión de empalme (SOE) e insertados en los sitios de pQE30 BamHI y Sall. En ambos constructos, regiones fronteras de dominios individuales, (CHAPTW, SEQ ID NO: 19: Met1 - Ile140; Ami2638, SEQ ID NO: 16: Lys141-Gly358 de SEQ ID NO: 1; CBD2638, SEQ ID NO: 12: Trp393- Lys486 de SEQ ID NO: 1, M23-LST, SEQ ID NO: 15: Ala1 - Gly154 de SEQ ID NO: 33, CWT-LST, SEQ ID NO: 13: Trp155 - Lys246 de SEQ ID NO: 33) se determinaron con bioinformática (datos no publicados). Los plásmidos con secuencias repetitivas fueron transferidos a cepa de *E. coli* Sure, todos los demás plásmidos al *E. coli* XL1BlueMRF.

## 35 Expresión y purificación de proteínas de fusión recombinante

[0078] La sobreexpresión de proteína y la purificación parcial se hizo esencialmente tal y como se ha descrito anteriormente por otros (Loessner *et al.*, 1996, Schmelcher *et al.*, 2010). En resumen, el plásmido que porta *E. coli* se cultivó en 250 ml de medio LB modificado (15 g/l triptosa, 8 g/l extracto de levadura, 5 g/l NaCl, pH 7,8) a una densidad óptica a 600nm (OD600nm) de 0,4 a 0,6 y fue inducido con 1 mM IPTG. Las células fueron además incubadas durante 4 horas a 30°C, o 18 horas a 20°C, enfriadas a 4°C, y cosechadas por centrifugación. Los granulados celulares fueron suspendidos en 5 ml de tampón de inmovilización (50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 500 mM NaCl, 5 mM imidazol, 0,1% polisorbato20, pH 7,4). Los contenidos de *E. coli* citosólico que contenían proteínas recombinantes solubles fueron liberados por un pasaje doble a través de una French Pressure Cell Press (1200 psi, SLM Aminco, Urbana, IL, EE.UU.) accionada a 1200 psi. Otros pasos de procesamiento aguas abajo incluyeron la eliminación de detrito celular insoluble por centrifugación, esterilización con filtro (0,2 µm de membrana PES, Millipore) y purificación por cromatografía de afinidad por metal inmovilizado (IMAC) utilizando paquete de columnas Micro-Biospin, (Bio-Rad, Hercules, CA, EE.UU.) con resina Ni-NTA Superflow de baja densidad (Chemie Brunschwig AG, Basilea, Suiza). Proteínas inmovilizadas Ni-NTA fueron lavadas en flujo por gravedad de columna con tampón de inmovilización de 5-10 volúmenes de columna. Fracciones de proteína fueron luego eluidas con tampón de elución (50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 500 mM NaCl, 125 mM imidazol, 0,1% polisorbato20, pH 7,4) y dializado contra dos cambios de tampón de diálisis (50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 100 mM NaCl, 0,1% polisorbato20, pH 7,4). Concentraciones de proteína fueron definidas en un espectrofotómetro Nanodrop ND-1000, corregido para absorbancia específica a 280 nm como se calcula a partir de la secuencia de aminoácidos primaria con el software Vector NTI (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) y se estima para pureza por SDS-PAGE. Partes alícuotas fueron almacenadas a -20°C mezcladas con 50% de glicerol.

## Liofilización de proteínas recombinantes

[0079] Proteínas purificadas IMAC fueron dializadas contra 3 cambios de 300 ml de parte alícuota de tampón de liofilización (50 mM fosfato o Tris, 500 mM sacarosa, 200 mM manitol, pH 7,4) y congeladas en la fase gaseosa de nitrógeno líquido. La liofilización fue hecha a -40°C y vacío a 75 mTorr durante 60 minutos, seguido de temperatura en aumento durante 5 horas a -10°C y otros 60 minutos a -10°C en los mismos niveles de vacío. Como paso final, la temperatura fue aumentada a 25°C durante 10 horas. Las muestras fueron reconstituidas antes de la prueba en ensayos de lisis por la adición de agua.

## Ensayo de unión a la pared celular

[0080] Como un ensayo estándar para determinar la capacidad de un CBD para dirigir una fusión de GFP a la superficie bacteriana y mediar la unión firme al ligando de la pared celular, se usan las siguientes condiciones: bacterias, preferiblemente *S. aureus* BB255, de fase log tardía son cosechadas por centrifugación, resuspendidas en 1/10 volumen de PBS-T (50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 120 mM NaCl [pH 8,0], 0,01% de polisorbato 20) y almacenadas en hielo. Proteínas GFP-CBD, preferiblemente SEQ ID NO: 64, codificada por SEQ ID NO: 60, son diluidas en el mismo tampón a una concentración de 400 nM (2x GFP-CBD) y también almacenada en hielo. En un vaso microcentrífugo 1,5 ml, 100 µl células y 100 µl de 2x GFP-CBD se mezclan e incuban a temperatura ambiente durante 5 min. Las células son luego retiradas del sobrenadante por centrifugación en una microfuga (16000 g, 60 s). El sobrenadante fue descartado y las células fueron lavadas en 500 µl de tampón PBS-T. Para microscopía de fluorescencia, el granulado fue finalmente resuspendido en 50 µl de tampón. Para ensayos de fluorómetro, el granulado es finalmente resuspendido en 200 µl de PBS-T y transferido a un pocillo de microplaca. Ensayos de fluorescencia cuantitativos se pueden realizar utilizando un dispositivo contador Multilabel (Victor3, Perkin Elmer, Massachusetts, EE.UU.) con microplacas de poliestireno estériles, no tratadas, negras de 96 pocillos (Nunc, Roskilde, Dinamarca). Se puede usar GFP como control negativo.

## Ensayos de fluorescencia cuantitativos

[0081] La dependencia de pH y sal en CBD2638 para interacción de ligando de superficie celular de *S. aureus* BB255 se investiga por incubación de células a partir de un volumen de 1 ml establecido a un OD<sub>600nm</sub> 1 +/- 0,05 (~4 x 10<sup>9</sup> células) con 7,5 µg proteína de fusión GFP-CBDS2638, SEQ ID NO: 64, codificada por SEQ ID NO: 60. Esta proporción célula a proteína está cerca del punto de saturación como se ha determinado en experimentos precedentes y permite la detección de variaciones en las eficiencias de unión. El pH variante se evalúa usando los tampones de citrato pH 4,5 a 6,5 y tampones de fosfato pH 6 a 9. Tras la incubación con proteína GFP-CBD2638 en el tampón de pH, las células se lavan con tampón de pH respectivo seguido de lavado con PBS-T estándar (pH 8). Finalmente, las células se ajustan a una OD<sub>595nm</sub> = 0,3 para detectar fluorescencia a partir de 200 µl de suspensiones de las mismas con un contador Multilabel Victor<sup>3</sup>. Experimentos similares son realizados usando los tampones preparados con concentraciones de cloruro sódico en aumento (10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0 - 1000 mM NaCl, 0,1% polisorbato 20, pH 6).

[0082] Cuantificación de la capacidad de enlace a CBD de cepas de *Staphylococcus* con propiedades de superficie celular alteradas se evalúa registrando unidades de fluorescencia relativas (RFU) de células lavadas e inactivadas por calor previamente incubadas con proteína GFP-CBD2638 excesiva. Fluorescencia de volúmenes iguales (200 µl) de células etiquetadas GFP-CBD2638, ajustadas a una OD<sub>595nm</sub> = 0,3, son medidos utilizando sets de filtros apropiados en un dispositivo contador Multilabel. La comparación y la cuantificación de niveles de absorción de GFP-CBD2638 (SEQ ID NO: 64, codificada por SEQ ID NO: 60), GFP-CBD2638-CBD2638 (SEQ ID NO 65 y/o 66, codificada por SEQ ID NO: 61 y 62, respectivamente) y GFP-CBD2638-CBD2638-CBD2638 (SEQ ID NO: 67, codificada por SEQ ID NO: 63) en células de *S. aureus* BB255 y células tratadas con SDS se hace de la misma manera.

## Ensayos de lisis

[0083] Células de sustrato para ensayos de actividad lítica se cultivaron a una densidad óptica a 600nm (OD600) de 0,4, se lavaron dos veces con PBST pH 7,4 y se resuspendieron en 15% de glicerol que contenía tampón de PBS, pH 7,4 concentrándolo a la vez 100 veces. Las células fueron almacenadas a -20°C. Para uso posterior en ensayos de unión o de actividad lítica las células fueron descongeladas, lavadas con PBS pH 7,4 y diluidas a una OD600 de 1 ± 0,05. En los ensayos de actividad lítica estándar, muestras de proteína fueron diluidas a cantidades equimolares y distribuidas en placas de pruebas de cultivo de tejido transparentes de 96 pocillos (SPL life sciences, Pocheon, Corea). Células de sustrato fueron adicionadas a un volumen final y la caída en la densidad óptica a 595nm (OD595nm) fue registrada durante aproximadamente 1 hora a 37°C.

[0084] La actividad lítica de constructos retroadaptados y de eliminación de Ply2638 fueron evaluados contra la cepa de propagación del fago 2638a de *S. aureus* SA2638/2854 a partir de caldo congelado en ensayos de lisis. Se evaluó la actividad en varias condiciones de tampón. Valores de pH de 4,6 a 9 en incrementos de 0,4 fueron evaluados usando tampones de citrato/fosfato (25 mM citrato, 25 mM fosfato, 120 mM NaCl, pH 4,6 - 6,6) y tampones Tris/fosfato (25 mM Tris, 25 mM fosfato, 120 mM NaCl). La actividad de derivados de Ply2638a a concentraciones de sal que varían de 0 a 1000 mM de cloruro sódico (en 10 mM de tampón fosfato pH 7,4) fue evaluada. Los derivados de Ply2638a fueron diluidos a una concentración final de 10 µM con MQ antes de su aplicación en los ensayos de lisis. Aquí, 4 µl de 10 µM de derivados de Ply2638a fueron aplicados a 196 µl de suspensiones de célula de sustrato utilizando una pipeta multicanal, dando como resultado una concentración de ensayo de 200 nM de proteína. Las suspensiones de célula de sustrato fueron preparadas a partir de caldos congelados, diluyendo éste con pH o tampones de sal y estandarizándolo espectrofotométricamente (Libra S22, Biochrom) a una OD600 inicial de 1 ± 0,05. Reducción en la densidad óptica a 595 nm (OD595) fue medida utilizando un instrumento contador Victor3 1420 Multilabel (Perkin Elmer) durante 1 hora. Las placas fueron agitadas enérgicamente durante 1 segundo (doble órbita, 0,1mm diámetro) después de cada lectura única. Como

control positivo sirvió la lisostafina N-terminal etiquetada 6xHis (HLST), lisostafina disponible comercialmente, (recombinante, originada de *E. coli*, Sigma). Como control negativo se aplicó agua MilliQ.

Influencia de iones metálicos bivalentes en la actividad de Ply2638

[0085] Parcialmente purificado Ply2638 (SEQ ID NO: 21) fue dializado durante 2 horas contra el tampón que contenía EDTA ((50 mM MOPS, 100 mM cloruro sódico, 0,005% polisorbato20, 10 mM EDTA) seguido de diálisis contra el tampón que contenía los iones metálicos bivalentes respectivos (50 mM MOPS, 100 mM cloruro sódico, 0,005% polisorbato20, y 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CoCl<sub>2</sub>, 1 mM CuCl<sub>2</sub>, 1 mM MnSO<sub>4</sub> o 1 mM ZnCl<sub>2</sub>, respectivamente).

Las células usadas como sustrato fueron tratadas con SDS y lavadas con EDTA antes de su aplicación en los ensayos de lisis estándar.

Tabla 1. SEQ ID NO identificación

| enzima/dominio/constructo/vector            | secuencia de ácidos nucleicos | secuencia de aminoácidos | secuencia de aminoácidos de dominio con enlazador putativo | secuencia de ácidos nucleicos de constructo etiquetado His |
|---|-------------------------------|--------------------------|--|--|
| <b>Enzima madura</b>                        |                               |                          |  |  |
| Ply2638                                     | SEQ ID NO: 1                  | SEQ ID NO: 21            |  | SEQ ID NO: 44  |
| LST   | SEQ ID NO: 33                 | SEQ ID NO: 34            |  |  |
| <b>Dominio</b>                              |                               |                          |  |  |
| CBD-2638                                    | SEQ ID NO: 12                 | SEQ ID NO: 35            | SEQ ID NO: 51  |  |
| CWT-LST                                     | SEQ ID NO: 13                 | SEQ ID NO: 36            | SEQ ID NO: 52  |  |
| M23-2638                                    | SEQ ID NO: 14                 | SEQ ID NO: 37            | SEQ ID NO: 53  |  |
| M23-LST                                     | SEQ ID NO: 15                 | SEQ ID NO: 38            | SEQ ID NO: 54  |  |
| Ami-2638                                    | SEQ ID NO: 16                 | SEQ ID NO: 39            | SEQ ID NO: 55  |  |
| Ami- Φ 11                                   | SEQ ID NO: 17                 | SEQ ID NO: 40            | SEQ ID NO: 56  |  |
| CHAP- Φ 11                                  | SEQ ID NO: 18                 | SEQ ID NO: 41            | SEQ ID NO: 57  |  |
| CHAP- Φ Twort                               | SEQ ID NO: 19                 | SEQ ID NO: 42            | SEQ ID NO: 58  |  |
| <b>Constructo retroadaptado</b>             |                               |                          |  |  |
| CHAP11_M23-2638_Ami2638_CBD2638             | SEQ ID NO: 5                  | SEQ ID NO: 25            |  | SEQ ID NO: 45  |
| Ami11_M23-2638_Ami2638_CBD2638              | SEQ ID NO: 6                  | SEQ ID NO: 26            |  | SEQ ID NO: 46  |
| CHAPT <sub>w</sub> _Ami2638_M23-LST_CBD2638 | SEQ ID NO: 7                  | SEQ ID NO: 27            |  | SEQ ID NO: 47  |
| M23-LST_Ami2638_CBD2638                     | SEQ ID NO: 9                  | SEQ ID NO: 29            |  | SEQ ID NO: 48  |
| M23-2638_Ami2638_CBD2638_CBD2638            | SEQ ID NO: 20                 | SEQ ID NO: 32            |  | SEQ ID NO: 49  |

| enzima/dominio/construido/vector            | secuencia de ácidos nucleicos | secuencia de aminoácidos | secuencia de aminoácidos de domino con enlazador putativo | secuencia de ácidos nucleicos de construido etiquetado His |
|---|-------------------------------|--------------------------|---|--|
| Ami2638-CBD2638                             |                               | SEQ ID NO: 22            |   | SEQ ID NO: 2   |
| M23-2638-CBD2638                            |                               | SEQ ID NO: 23            |   | SEQ ID NO: 3   |
| Ply2638-Ply2638                             |                               | SEQ ID NO: 24            |   | SEQ ID NO: 4   |
| CHAPT <sub>w</sub> _Ami2638_M23-LST_CWT-LST |                               | SEQ ID NO: 28            |   | SEQ ID NO: 8   |
| LST_LST                                     |                               | SEQ ID NO: 30            |   | SEQ ID NO: 10  |
| M23-LST_M23-LST_CWT-LST                     |                               | SEQ ID NO: 31            |   | SEQ ID NO: 11  |
| GFP_CBD2638                                 |                               | SEQ ID NO: 64            |   | SEQ ID NO: 60  |
| GFP_CBD2638_CBD2638 var.1                   |                               | SEQ ID NO: 65            |   | SEQ ID NO: 61  |
| GFP_CBD2638_                                |                               | SEQ ID NO: 66            |   | SEQ ID NO: 62  |
| GFP_CBD2638_CBD2638 CBD2638                 |                               | SEQ ID NO: 67            |   | SEQ ID NO: 63  |
| <b>Etiqueta</b>                             |                               |                          |   |  |
| 6xHis-tag                                   |                               | SEQ ID NO: 43            |   |  |
| <b>Vector</b>                               |                               |                          |   |  |
| pQE-30 vector                               | SEQ ID NO: 50                 |                          |   |  |
| pHGFP_CBD2638_c vector                      | SEQ ID NO: 59                 |                          |   |  |

SEQ ID NO: 1 (Ply2638)

ATGCTAACTGCTATTGACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCT  
GACCCTCGCACTTACGATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTAC  
CATGAAAACGGCATTAAATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTT  
TTGATGTTTACAGTAACGAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAA  
CAGTTATTGAAGCAAACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTTCGTTATTAG  
AGACGCTAACGATAACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAAT  
GCGATTTGTTGTAGGCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACA  
AGGTAATAGCAACTATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACA  
ATTACGCCCTAAAGACGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTG  
GTTTGGCTATGGAAAAATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATA  
AATCAAAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCAT  
ATTAAAGGTAACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTC  
ATCCACAATGATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTAT  
ATGCACGTGAGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATG  
CAAATAGAAACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGC  
ATTGTGGTAATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTG  
AGTCGTATCCTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAG  
CGACATTGAAAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTA  
ATCGCAACACTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACA  
TCGTTTCGTGGGACTTGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACACTACTAA  
TATTAATAAAAATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGA  
CGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACG  
TTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACA  
GATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCG  
TTCACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGG  
ACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATAT  
GATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTT  
GAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGG  
TAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCTTACGCCCTAAAGAC  
 GCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAAA  
 ATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGGA  
 GCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAGA  
 TTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTATG  
 GTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAATA  
 ACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAAG  
 TGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAAT  
 GGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGTA  
 GAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTAG  
 CTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTAC  
 GTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACTT  
 GCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAAAAATGAA  
 AGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAGA  
 AGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTA  
 AAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAAT  
 AAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTCACAGTGACAGCA  
 CCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAA  
 GCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAA  
 TTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTA  
 TACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGTTG  
 TGGGGCGAAATTAAATAA

5

SEQ ID NO: 3 (M23-2638 CBD2638 + 6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGCTAACTGCTATT  
 GACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCCTCGCACTTAC  
 GATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTACCATGAAAACGGCATT  
 AATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAGTA  
 ACGAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGCAA  
 ACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTCGTTATTAGAGACGCTAACGATA  
 ACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGTAG  
 GCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAACT  
 ATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACAATTACGCCCTAAAGA  
 CGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAA  
 AATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGG  
 AGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAG  
 ATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGAGCTCGGTGGAAAGCTAGAA  
 GTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAA  
 AAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATA  
 AAGATGGCATTGTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCAC  
 CAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAG  
 CTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAAT  
 TTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTAT  
 ACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTAAGTTGT  
 GGGGCGAAATTAAATAA

5

SEQ ID NO: 4 (Ply2638-Ply2638 + 6x His y sitios de clonación)



ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGCTAACTGCTATT  
 GACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCCTCGCACTTAC  
 GATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTACCATGAAAACGGCATT  
 AATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAGTA  
 ACGAAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGCAA  
 ACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTCGTTATTAGAGACGCTAACGATA  
 ACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGTAG  
 GCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAACT  
 ATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACAATTACGCCCTAAAGA  
 CGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAA  
 AATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGG  
 AGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAG  
 ATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTAT  
 GGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAAT  
 AACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAA  
 GTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAA  
 TGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGT  
 AGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTA

GCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTA  
 CGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACT  
 TGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAAAATGA  
 AAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAG  
 AAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTT  
 AAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGA  
 ATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTCACAGTGACAG  
 CACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCAC  
 AAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAA  
 AATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTG  
 TATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGT  
 TGTGGGGCGAAATTAAAGAGCTCATGCTAACTGCTATTGACTATCTTACGA  
 AAAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCCTCGCACTTACGATGGTTACCTA  
 AAAACTACGGCTACAGAAATTACCATGAAAACGGCATTAAATTATGATGAGT  
 TTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAGTAACGAAACTAACGA  
 CGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGCAAACGATTACGGTAA  
 TTTTGGTGGTACATTCGTTATTAGAGACGCTAACGATAACGATTGGATATAT  
 GGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGTAGGCGACAAAGTCAAT  
 CAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAACTATTACGACAATCCT  
 ATGAGTGTACATTTACATTTACAATTACGCCCTAAAGACGCAAAGAAAGAT  
 GAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAAAATATGACATTACA  
 AATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTT  
 GAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAGATTACAGCACCAAA  
 ACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTATGGTAGTATGACACC  
 TAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAATAACGGTACACACGT  
 TAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAAGTGCTTTGGTATCA  
 TCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAATGGGCAAATGCTAA  
 CTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGTAGAATCTCGGACAA  
 ATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTAGCTGCGGATGTGAT  
 GAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTACGTCTGCATAACGA  
 ATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACTTGCATGTTGGCAA  
 GGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAAAATGAAAGACTACTTCATC  
 AAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGC

AGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAG  
CAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATT  
TGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAATT  
ATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTA  
CAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCAT  
GTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTA  
CGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATT  
AAATAA

SEQ ID NO: 5 (CHAP11 M23-2638 Ami2638 CBD2638)

ATGCAAGCAAAATTAACATAAAAATGAGTTTATAGAGTGGTTGAAAACCTTCT  
GAGGGAAAACAATTCAATGTGGACTTATGGTATGGATTTCATGCTTTGAT  
TATGCCAATGCTGGTTGGAAAGTTTTGTTTGGATTACTTCTAAAAGGTTTAG  
GTGCAAAAGATATTCCGTTTCGCTAACAACCTTCGACGGATTAGCTACTGTAT  
ACCAAAATACACCGGACTTCTTAGCACAACTGGCGACATGGTGGTATTCTG  
GTAGCAACTACGGTGCTGGATATGGTCACGTTGCATGGGTAATTGAAGCAA  
CTTTAGATTACATCATTGTATATGAGCAGAATTGGCTAGGCGGTGGCTGGA  
CTGACGGAATCGAACAACCCGGCTGGGGTTGGGAAAAAGTTACAAGACGA  
CAACATGCTTATGATTTCCCTATGTGGTTTATCCGTCCGAATTTTAAAAGTG  
AGACAGCGCCACGATCAGTTCAATCTCCTACACAAGCACCTAAAAAAGAA  
ACAGCTGGATCCATGCTAACTGCTATTGACTATCTTACGAAAAAAGGTTGG  
AAAATATCATCTGACCCTCGCACTTACGATGGTTACCCTAAAAACTACGGC  
TACAGAAATTACCATGAAAACGGCATTAAATTATGATGAGTTTTGTGGTGGT  
TATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAGTAACGAAACTAACGACGTGCCTGCT  
GTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGCAAACGATTACGGTAATTTTGGTGGT  
ACATTCGTTATTAGAGACGCTAACGATAACGATTGGATATATGGGCATCTA  
CAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGTAGGCGACAAAGTCAATCAAGGTGAC  
ATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAACTATTACGACAATCCTATGAGTGTA  
CATTTACATTTACAATTACGCCCTAAAGACGCAAAGAAAGATGAAAAATCA  
CAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAAAATATGACATTACAAATTTAAAT  
GCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATAT  
CTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTAT  
TCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATA

CTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTG  
GGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGA  
CTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGG  
ATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTA  
GAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTA  
CGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGG  
AACTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACTTGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCT  
TACACA ACTACTAATATTAATAAAAATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATC  
AAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTAT  
CAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAA  
TTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAA  
GCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGA  
TACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGT  
CAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTA  
TCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGG  
GACGCTAAA ACTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 6 (Ami11 M23-2638 Ami2638 CBD2638)

AAGCCACAACCTAAAGCAGTAGAACTTAAAATCATCAAAGATGTGGTTAA  
 AGGTTATGACCTACCTAAGCGTGGTAGTAACCCTAAAGGTATAGTTATACA  
 CAACGACGCAGGGAGCAAAGGGGCGACTGCTGAAGCATATCGTAACGGAT  
 TAGTAAATGCACCTTTATCAAGATTAGAAGCGGGCATTGCGCATAGTTACG  
 TATCAGGCAACACAGTTTGGCAAGCCTTAGATGAATCACAAGTAGGTTGGC  
 ATACCGCTAATCAAATAGGTAATAAATATTATTACGGTATTGAAGTATGTC  
 AATCAATGGGCGCAGATAACGCGACATTCTTAAAAAATGAACAGGCAACTT  
 TCCAAGAATGCGCTAGATTGTTGAAAAAATGGGGATTACCAGCAAACAGA  
 AATACAATCAGATTGCACAATGAATTTACTTCAACATCATGCCCTCATAGA  
 AGTTCGGTTTTACACACTGGTTTTGACCCAGTAACTCGCGGTCTATTGCCAG  
 AAGACAAGCGGTTGCAACTTAAAGACTACTTTATCAAGCAGATTAGGGCGT  
 ACATGGATGGTAAAATACCGGTTGCCACTGTCTCTAATGAGTCAAGCGCTT  
 CAAGTAATACAGTTAAACCAGTTGCAAGTGCAGGATCCATGCTAACTGCTA  
 TTGACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCCTCGCACTT  
 ACGATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTACCATGAAAACGGCA

TTAATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAG  
 TAACGAAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGC  
 AAACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTCGTTATTAGAGACGCTAACGA  
 TAACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGT  
 AGGCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAA  
 CTATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACAATTACGCCCTAAA  
 GACGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGA  
 AAAATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATG  
 GGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACA  
 AGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATT  
 ATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGA  
 ATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACG  
 AAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATC  
 AATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTG  
 GTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAG  
 TAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTG  
 TACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGA  
 CTTGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAAAAT  
 GAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAGCT  
 AGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAG  
 TTA AAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAG  
 AATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACA  
 GCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCA  
 CAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAA  
 AAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACT  
 GTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAG  
 TTGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 7 [CHAPTw Ami2638 M23-LST CBD2638]

ATGAAAACCCTGAAACAAGCAGAGTCCTACATTAAGAGTAAAGTAAATAC  
AGGAACTGATTTTGATGGTTTATATGGGTATCAGTGTATGGACTTAGCAGT  
AGATTATATTTACCATGTAACAGATGGTAAAATAAGAATGTGGGGTAATGC  
TAAGGATGCGATAAATAACTCTTTTGGTGGTACTGCTACGGTATATAAAAA



CTACCCTGCTTTTAGACCTAAGTACGGTGATGTAGTCGTATGGACTACTGGT  
 AATTTTGCAACTTATGGTCATATCGCAATAGTTACTAACCCTGACCCTTATG  
 GAGACCTTCAATATGTTACAGTTCTTGAACAAAACCTGGAACGGTAACGGGA  
 TTTATAAAACCGAGTTAGCTACAATCAGAACACACGATTACACAGGAATTA  
 CACATTTTATTAAAGACGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTG  
 GTTTGGCTATGGAAAAATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATA  
 AATCAAAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCAT  
 ATTAAAGGTAACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTC  
 ATCCACAATGATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTAT  
 ATGCACGTGAGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATG  
 CAAATAGAAACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGC  
 ATTGTGGTAATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTG  
 AGTCGTATCCTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAG  
 CGACATTGAAAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTA  
 ATCGCAACACTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACA  
 TCGTTCGTGGGACTTGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAA  
 TATTAATAAAATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGA  
 CGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACG  
 TTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACA  
 GATGCTGCAACACATGAACATTCAGCACAAATGGTTGAATAATTACAAAAAA  
 GGATATGGTTACGGTCCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTAC  
 GGAGTTGATTTTTTTTATGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGC  
 GGAAAAATAGTTGAAGCTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAAT  
 AGGTCTTATTGAAAATGATGGAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAG  
 TAAATATAATGTTAAAGTAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGG  
 TTGGTCTGGAAGCACTGGTTATTCTACAGCACCAACATTTACACTTCCAAAGA  
 ATGGTTAATTCATTTTCAAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAA  
 AGAGCGCAGGATATGGAAAAGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAAT  
 ACAGGTTGGAAACAGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCT  
 TCGTTCACAGTGACAGCACCAAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCT  
 TGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAA  
 TATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACG

TTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAAC

GGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 8 (CHAPT<sub>w</sub> Ami2638 M23-LST CWT-LST +6xHis y sitio de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGAAAACCCTGAAA  
 CAAGCAGAGTCCTACATTAAGAGTAAAGTAAATACAGGAACTGATTTTGAT  
 GGTTTATATGGGTATCAGTGTATGGACTTAGCAGTAGATTATATTTACCATG  
 TAACAGATGGTAAAATAAGAATGTGGGGTAATGCTAAGGATGCGATAAAT  
 AACTCTTTTGGTGGTACTGCTACGGTATATAAAAACTACCCTGCTTTTAGAC  
 CTAAGTACGGTGATGTAGTCGTATGGACTACTGGTAATTTTGCAACTTATGG  
 TCATATCGCAATAGTTACTAACCCTGACCCTTATGGAGACCTTCAATATGTT  
 ACAGTTCTTGAACAAAACCTGGAACGGTAACGGGATTTATAAAACCGAGTTA  
 GCTACAATCAGAACACACGATTACACAGGAATTACACATTTTATTAAAGAC  
 GCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAAA  
 ATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGGA  
 GCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAGGTAACAAGA  
 TTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTATG  
 GTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAATA  
 ACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAAG  
 TGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAAT  
 GGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGTA  
 GAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTAG  
 CTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTAC  
 GTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACTT  
 GCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAAAAATGAA  
 AGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAGA  
 AGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTA  
 AAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATGCTGCAACACAT  
 GAACATTCAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGGATATGGTTACGGT  
 CCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGGAGTTGATTTTTTTA  
 TGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGGAAAAATAGTTGAAG  
 CTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAGGTCTTATTGAAAATG  
 ATGGAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTAAATATAATGTTAAAG

TAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTTGGTCTGGAAGCACTG  
 GTTATTCTACAGCACCATTTACACTTCCAAAGAATGGTTAATTCATTTTC  
 AAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAAGAGCGCAGGATATGG  
 AAAAGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATACAGGTGGGAAAACAA  
 ACAAATATGGCACACTATATAAATCAGAGTCAGCTAGCTTCACACCTAATA  
 CAGATATAATAACAAGAACGACTGGTCCATTTAGAAGCATGCCGCAGTCAG  
 GAGTCTTAAAAGCAGGTCAAACAATTCATTATGATGAAGTGATGAAACAAG  
 ACGGTCATGTTTGGGTAGGTTATACAGGTAACAGTGGCCAACGTATTTACT  
 TGCCTGTAAGAACATGGAATAAATCTACTAATACTTTAGGTGTTCTTTGGGG  
 AACTATAAAGTAA

5 SEQ ID NO: 9 (M23-LST Ami2638 CBD2638)

GCTGCAACACATGAACATTCAGCACAAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGG  
ATATGGTTACGGTCCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGG  
AGTTGATTTTTTTTATGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGG  
AAAAATAGTTGAAGCTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAG  
GTCTTATTGAAAATGATGGAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTA  
AATATAATGTTAAAGTAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTT  
GGTCTGGAAGCACTGGTTATTCTACAGCACCATTTACACTTCCAAAGAA  
TGGTTAATTCATTTTCAAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAA  
GAGCGCAGGATATGGAAAAGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATA  
CAGGTGAGCTCTTACGCCCTAAAGACGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAA  
GTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAAAATATGACATTACAAATTTAAATGCT  
AAACAAGATAAATCAAAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTA  
TTCAAACCATATTAAAGGTAACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCA  
AGGTGTGGTCATCCACAATGATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTT  
ACCATGGTTATATGCACGTGAGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGC  
TAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTA  
CGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATT  
TGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGA  
AAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACG  
GATTACCAGTTAATCGCAACACTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAA  
CTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACTTGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTA

CACAACTACTAATATTAATAAAAATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAA  
ACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAGAAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCA  
AACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAAACAAATT  
GTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGC  
TGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATA  
CAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCA  
AACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATC  
GTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGG  
ACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 10 (LST\_LST + 6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCGCTGCAACACATGAA  
CATTACAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGGATATGGTTACGGTCCT  
TATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGGAGTTGATTTTTTTTATGA  
ATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGGAAAAATAGTTGAAGCTG  
GTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAAATCAAATAGGTCTTATTGAAAATGATG  
GAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTAAATATAATGTTAAAGTAG  
GAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTTGGTCTGGAAGCACTGGTT  
ATTCTACAGCACCATTTTACACTTCCAAAGAATGGTTAATTCATTTTCAAA  
TTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAAGAGCGCAGGATATGGAAA  
AGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATACAGGTTGGAAAACAAACA  
AATATGGCACACTATATAAATCAGAGTCAGCTAGCTTCACACCTAATACAG  
ATATAATAACAAGAACGACTGGTCCATTTAGAAGCATGCCGCAGTCAGGAG  
TCTTAAAAGCAGGTCAAACAATTCATTATGATGAAGTGATGAAACAAGACG  
GTCATGTTTGGGTAGGTTATACAGGTAAACAGTGGCCAACGTATTTACTTGCC  
TGTAAGAACATGGAATAAATCTACTAATACTTTAGGTGTTCTTTGGGGAAC  
TATAAAGGAGCTCGCTGCAACACATGAACATTCAGCACAATGGTTGAATAA  
TTACAAAAAAGGATATGGTTACGGTCCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGG  
TATGCACTACGGAGTTGATTTTTTTTATGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCT  
ATTTCAAGCGGAAAAATAGTTGAAGCTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGT  
AATCAAATAGGTCTTATTGAAAATGATGGAGTGCATAGACAATGGTATATG  
CATCTAAGTAAATATAATGTTAAAGTAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAA  
ATAATCGGTTGGTCTGGAAGCACTGGTTATTCTACAGCACCATTTTACACT

TCCAAAGAATGGTTAATTCATTTTCAAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCC  
TTTCTTAAAGAGCGCAGGATATGGAAAAGCAGGTGGTACAGTAACTCCAAC  
GCCGAATACAGGTTGGAAAACAAACAAATATGGCACACTATATAAATCAG  
AGTCAGCTAGCTTCACACCTAATACAGATATAATAACAAGAACGACTGGTC  
CATTTAGAAGCATGCCGCAGTCAGGAGTCTTAAAAGCAGGTCAAACAATTC  
ATTATGATGAAGTGATGAAACAAGACGGTCATGTTTGGGTAGGTTATACAG  
GTAACAGTGGCCAACGTATTTACTTGCCTGTAAGAACATGGAATAAATCTA  
CTAATACTTTAGGTGTTCTTTGGGGAACTATAAAGTGA

SEQ ID NO: 11 (M23-LST M23-LST CWT-LST +6xHis y sitios de clonación)



ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCGCTGCAACACATGAA  
 CATTACAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGGATATGGTTACGGTCCT  
 TATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGGAGTTGATTTTTTTATGA  
 ATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGGAAAAATAGTTGAAGCTG  
 GTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAGGTCTTATTGAAAATGATG  
 GAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTAAATATAATGTTAAAGTAG  
 GAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTTGGTCTGGAAGCACTGGTT  
 ATTCTACAGCACCACATTTTACACTTCCAAAGAATGGTTAATTCATTTTCAA  
 TTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAAGAGCGCAGGATATGGAAA  
 AGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATACAGGTGAGCTCGCTGCAAC  
 ACATGAACATTCAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGGATATGGTTA  
 CGGTCCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGGAGTTGATTTT  
 TTTATGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGGAAAAATAGTT  
 GAAGCTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAGGTCTTATTGAA  
 AATGATGGAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTAAATATAATGTT  
 AAAGTAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTTGGTCTGGAAGC  
 ACTGGTTATTCTACAGCACCACATTTTACACTTCCAAAGAATGGTTAATTCAT  
 TTTCAAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAAGAGCGCAGGAT  
 ATGGAAAAGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATACAGGTGGA  
 ACAAACAAATATGGCACACTATATAAATCAGAGTCAGCTAGCTTCACACCT  
 AATACAGATATAATAACAAGACGACTGGTCCATTTAGAAGCATGCCGCAG  
 TCAGGAGTCTTAAAAGCAGGTCAAACAATTCATTATGATGAAGTGATGAAA  
 CAAGACGGTCATGTTTGGGTAGGTTATACAGGTAACAGTGGCCAACGTATT  
 TACTTGCCTGTAAGAACATGGAATAAATCTACTAATACTTTAGGTGTTCTTT  
 5 GGGGAACCTATAAAGTGA

SEQ ID NO: 12 (CBD-2638)

TGGAAACAGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTC  
ACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGAC  
TGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGA  
TGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGA  
GGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTA  
AAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

5 SEQ ID NO: 13 (CWT-LST)

TGGAAAACAAACAAATATGGCACACTATATAAATCAGAGTCAGCTAGCTTC  
ACACCTAATACAGATATAATAACAAGAACGACTGGTCCATTTAGAAGCATG  
CCGCAGTCAGGAGTCTTAAAAGCAGGTCAAACAATTCATTATGATGAAGTG  
ATGAAACAAGACGGTCATGTTTGGGTAGGTTATACAGGTAACAGTGGCCAA  
CGTATTTACTTGCCTGTAAGAACATGGAATAAATCTACTAATACTTTAGGTG  
TTCTTTGGGGAACCTATAAAGTGA

10 SEQ ID NO: 14 (M23-2638)

ATGCTAACTGCTATTGACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCT  
GACCCTCGCACTTACGATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTAC  
CATGAAAACGGCATTAAATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTT  
TTGATGTTTACAGTAACGAAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAA  
CAGTTATTGAAGCAAACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTCGTTATTAG  
AGACGCTAACGATAACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAAT  
GCGATTTGTTGTAGGCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACA  
AGGTAATAGCAACTATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACA  
ATTACGCCCTAAAGACGCAAAGAAAGAT

SEQ ID NO: 15 (M23-LST)

15

GCTGCAACACATGAACATTCAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGG  
ATATGGTTACGGTCCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGG

AGTTGATTTTTTTTATGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGG  
 AAAAATAGTTGAAGCTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAG  
 GTCTTATTGAAAATGATGGAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTA  
 AATATAATGTTAAAGTAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTT  
 GGTCTGGAAGCACTGGTTATTCTACAGCACCACATTTACACTTCCAAAGAA  
 TGGTTAATTCATTTTCAAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAA  
 GAGCGCAGGATAT

SEQ ID NO: 16 (Ami-2638)

5

GGTAACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCAC  
 AATGATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCAC  
 GTGAGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATA  
 GAAACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTG  
 GTAATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGT  
 ATCCTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACAT  
 TGAAAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCA  
 ACACTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACATCGTTC  
 GTGGGACTTGTCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAA  
 TAAAATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGT

SEQ ID NO: 17 (Ami-Φ11)

10

AAGCCACAACCTAAAGCAGTAGAACTTAAAATCATCAAAGATGTGGTTAA  
 AGGTTATGACCTACCTAAGCGTGGTAGTAACCTAAAGGTATAGTTATACA  
 CAACGACGCAGGGAGCAAAGGGGCGACTGCTGAAGCATATCGTAACGGAT  
 TAGTAAATGCACCTTTATCAAGATTAGAAGCGGGCATTGCGCATAGTTACG  
 TATCAGGCAACACAGTTTGGCAAGCCTTAGATGAATCACAAGTAGGTTGGC  
 ATACCGCTAATCAAATAGGTAATAAATATTATTACGGTATTGAAGTATGTC  
 AATCAATGGGCGCAGATAACGCGACATTCTTAAAAAATGAACAGGCAACTT  
 TCCAAGAATGCGCTAGATTGTTGAAAAAATGGGGATTACCAGCAAACAGA  
 AATACAATCAGATTGCACAATGAATTTACTTCAACATCATGCCCTCATAGA  
 AGTTCGGTTTTACACACTGGTTTTGACCCAGTAACTCGCGGTCTATTGCCAG  
 AAGACAAGCGGTTGCAACTTAAAGACTACTTTATCAAGCAGATTAGGGCGT  
 ACATGGATGGTAAAATACCGGTTGCCACTGTCTCTAATGAGTCAAGCGCTT

5 CAAGTAATACAGTTAAACCAGTTGCAAGTGCA

SEQ ID NO: 18 (CHAP-Φ11)

10 ATGCAAGCAAAATTA ACTAAAAATGAGTTTATAGAGTGGTTGAAA ACTTCT  
 GAGGGAAAACAATTCAATGTGGACTTATGGTATGGATTTC AATGCTTTGAT  
 TATGCCAATGCTGGTTGGAAAGTTTTGTTTGGATTACTTCTAAAAGGTTTAG  
 GTGCAAAAGATATTCCGTTTCGCTAACA ACTTCGACGGATTAGCTACTGTAT  
 ACCAAAATACACCGGACTTCTTAGCACAACCTGGCGACATGGTGGTATTCG  
 GTAGCAACTACGGTGCTGGATATGGTCACGTTGCATGGGTAATTGAAGCAA  
 CTTTAGATTACATCATTGTATATGAGCAGAATTGGCTAGGCGGTGGCTGGA  
 CTGACGGAATCGAACAACCCGGCTGGGGTTGGGAAAAAGTTACAAGACGA  
 CAACATGCTTATGATTTCCCTATGTGGTTTATCCGTCCGAATTTTAAAAGTG  
 AGACAGCGCCACGATCAGTTCAATCTCCTACACAAGCACCTAAAAAAGAA  
 ACAGCT

SEQ ID NO: 19 (CHAP-ΦTwort)

15

ATGAAAACCCTGAAACAAGCAGAGTCCTACATTAAGAGTAAAGTAAATAC  
 AGGAACTGATTTTGTATGGTTTATATGGGTATCAGTGTATGGACTTAGCAGT  
 AGATTATATTTACCATGTAAACAGATGGTAAAATAAGAATGTGGGGTAATGC  
 TAAGGATGCGATAAATAACTCTTTTGGTGGTACTGCTACGGTATATAAAAA  
 CTACCCTGCTTTTAGACCTAAGTACGGTGATGTAGTCGTATGGACTACTGGT  
 AATTTTGCAACTTATGGTCATATCGCAATAGTTACTAACCCTGACCCTTATG  
 GAGACCTTCAATATGTTACAGTTCTTGAACAAAACCTGGAACGGTAACGGGA  
 TTTATAAAACCGAGTTAGCTACAATCAGAACACACGATTACACAGGAATTA  
 CACATTTTATT

SEQ ID NO: 20 (M23-2638\_Ami2638\_CBD2638\_CBD2638)

5

ATGCTAACTGCTATTGACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCT  
 GACCCTCGCACTTACGATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTAC  
 CATGAAAACGGCATTAAATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTT  
 TTGATGTTTACAGTAACGAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAA  
 CAGTTATTGAAGCAAACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTCGTTATTAG  
 AGACGCTAACGATAACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAAT

GCGATTTGTTGTAGGCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACA  
AGGTAATAGCAACTATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACA  
ATTACGCCCTAAAGACGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTG  
GTTTGGCTATGGAAAAATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATA  
AATCAAAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCAT  
ATTAAAGGTAACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTC  
ATCCACAATGATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTAT  
ATGCACGTGAGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATG  
CAAATAGAAACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGC  
ATTGTGGTAATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTG  
AGTCGTATCCTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAG  
CGACATTGAAAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTA  
ATCGCAACACTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACA  
TCGTTTCGTGGGACTTGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAA  
TATTAATAAAAATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGA  
CGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACG  
TTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACA  
GATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATTTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCG  
TTCACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGG  
ACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATAT  
GATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTT  
GAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGG  
TAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAAGAGCTCGGTGGAAAGCTAG  
AAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTT  
AAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGA  
ATAAAGATGGCATTTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAG  
CACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCAC  
AAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAA  
AATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTG  
TATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTAAGT  
TGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 21 (Ply2638)

**MRGSHHHHHHGSMLTAIDYLTKKGWKISSDPRTYDGYPKNYGYRNYHENGI**  
**NYDEFCGGYHRAFDVYSNETNDVPAVTSGTVIEANDYGNFGGTFVIRDANDN**  
**DWIYGHLQRGSMRFVVGDKVNQGDIIQLQGNSNYYDNPMSVHLHLQLRPKD**  
**AKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGNKITA**  
**PKPSIQGVVIHNDYGSMTSPSYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRNEVLW**  
**YHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFLNEEATLKVAADV**  
**MKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFI**  
**KRIKHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIW**  
**YKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVW**  
**VSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK**

5 SEQ ID NO: 22 (Ami2638 CBD2638)

**MRGSHHHHHHGSRLPKDAKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNG**  
**SVKELKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTSPSYLPWLYARENNGT**  
**HVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRIS**  
**DKLFLNEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVG**  
**KGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAK**  
**QIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKG**  
**QTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK**

SEQ ID NO: 23 (M23-2638 CBD2638)

10

**MRGSHHHHHHGSMLTAIDYLTKKGWKISSDPRTYDGYPKNYGYRNYHENGI**  
**NYDEFCGGYHRAFDVYSNETNDVPAVTSGTVIEANDYGNFGGTFVIRDANDN**  
**DWIYGHLQRGSMRFVVGDKVNQGDIIQLQGNSNYYDNPMSVHLHLQLRPKD**  
**AKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGNKITA**  
**PKPSIQGELGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIW**  
**YKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVW**  
**VSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK**

SEQ ID NO: 24 (Ply2638-Ply2638)

15

**MRGSHHHHHHGSMLTAIDYLTKKGWKISSDPRTYDGYPKNYGYRNYHENGI**  
**NYDEFCCGGYHRAFDVYSNETNDVPAVTS GTVIEANDYGNFGGTFVIRDANDN**  
**DWIYGHLQRGSMRFVVGDKVNQGDII GLQGNSNYNDNPMSVHLHLQLRPKD**  
  
**AKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGNKITA**  
**PKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRNEVLW**  
**YHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFLENEEATLKVAADV**  
**MKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFI**  
**KRIKHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIW**  
**YKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVW**  
**VSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELMLTAIDYLTKKGWKISS**  
**DPRTYDGYPKNYGYRNYHENGINYDEFCCGGYHRAFDVYSNETNDVPAVTS GT**  
**VIEANDYGNFGGTFVIRDANDNDWIYGHLQRGSMRFVVGDKVNQGDII GLQG**  
**NSNYNDNPMSVHLHLQLRPKDAKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKS**  
**KNGSVKELKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYAREN**  
**NGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYP**  
**GRISDKLFLENEEATLKVAADVMKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDL**  
**HVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKK**  
**QEAKQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGV**  
**LQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWG**  
**EIK**

5

SEQ ID NO: 25 (CHAP11\_M23-2638\_Ami2638\_CBD2638)



**M**RG**S**HHHHHHH**G**SMQAKLTKNEFIEWLKTSE**G**KQFNVDLWYGFQCFDYANA  
 GWKVLFGLLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVFGSNYG  
 AGYGHVAWVIEATLDYIIVYEQNWLGGGWTDGIEQPGWGWEKVTRRQHAYD  
 FPMWFIRPNFKSETAPRSVQSPTQAPKKETAGSMLTAIDYLT**K**KGWKISSDPRT  
 YDGYPKNYGYRNYHENGINYDEFCCGGYHRAFDVYSNETNDVPAVTSGTVIEA  
 NDYGNFGGTFFVIRDANDNDWIY**G**HLQRGSMRFVVGDKNQGGDIIGLQGNSNY  
 YDNPMSVHLHLQLRPKDAKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGS  
 VKELKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVV**I**HNDYGSMTPSQYLPWLYARENNGTH  
 VNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISD  
 KLFLNEEATLKVAADVMKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHV**G**K  
 GEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQ**E**AKQ  
 IVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQ  
 TIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKV**G**KLWGEIK

5 SEQ ID NO: 26 (Ami11 M23-2638 Ami2638 CBD2638)

**MRGSHHHHHHGSKPQPKAVELKIIKDVVKG YDLPKRGSNPKGIVIHNDAGSK**  
**GATAEAYRNGLVNAPLSRLEAGIAHSYVSGNTVWQALDESQVGWHTANQIGN**  
**KYYYGIEVCQSMGADNATFLKNEQATFQECARLLKKWGLPANRNTIRLHNEF**  
**TSTSCPHRSSVLHTGFDPVTRGLLPEDKRLQLKD YFIKQIRAYMDGKIPVATVS**  
**NESSASSNTVKPVASAGSMLTAIDYLT KKGWKISSDPRTYDGYPKNYGYRNYH**  
**ENGINYDEF CGGYHRAFDVYSNETNDVPAVTSGTVIEANDYGNFGGTFVIRDA**  
**NDNDWIYGH LQRGSMRFVVGDKVNQGDII GLQGNSNY YDNPMSVHLHLQLR**  
**PKDAKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGN**  
**KITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRNE**  
**VLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFL ENEEATLKVA**  
**ADVMKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKD**  
**YFIKRIKHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDG**  
**IWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHV**  
**WVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK**

5 SEQ ID NO: 27 (CHAPT w Ami2638 M23-LST CBD2638)

**MRGSHHHHHHGS**MKTLKQAESYIKSKVNTGTDFDGLYGYQCMDLAVDYIY  
 HVTDGKIRMWGNNAKDAINNSFGGTATVYKNYPAPFRPKYGDVVVWTTGNFAT  
 YGHIAIVTNPDYPYGDLQYVTVLEQNWNGNGIYKTELATIRTHDYTGITHFIKDA  
 KKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGNKITAP  
 KPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRNEVLWY  
 HPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFLENEEATLKVAADVM  
 KSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKR  
 IKHYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDAATHEHSAQWLN  
 NYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVKAISSGKIVEAGWSNYGGG  
 NQIGLIENDGVHRQWYMHLISKYNVKVG DYVKAGQIIGWSGSTGYSTAPHLHF  
 QRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGYGKAGGTVTPTPNTGWKQNKDGIWYKAE  
 HASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWE  
 TFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK

5 SEQ ID NO: 28 (CHAPT<sub>w</sub> Ami2638 M23-LST CWT-LST)

**MRGSHHHHHHGS**MKTLKQAESYIKSKVNTGTDFDGLYGYQCMDLAVDYIY

10

HVTDGKIRMWGNNAKDAINNSFGGTATVYKNYPAFRPKYGDV V V W T T G N F A T  
 YGHIAIVTNPDYPYGDLQYVTVLEQNWNGNGIYKTELATIRTHDYTGITHFIKDA  
 KKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGNKITAP  
 KPSIQGVVIHNDYGSMTSPSYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRNEVLWY  
 HPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFLENEEATLKVAADVM  
 KSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKR  
 IKHYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDAATHEHSAQWLN  
 NYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVKAISSGKIVEAGWSNYGGG  
 NQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKGVDYVKAGQIIGWSGSTGYSTAPHLHF  
 QRMVNSFSNSTAQDPMPLKSAAGYKAGGTVTPTNTGWKTNKYGTLYKSES  
 ASFTPNTDIITRTTGPFERSMPQSGVLKAGQTIHYDEVKQDGHVWVGTYTGNNG  
 QRIYLPVRTWKNSTNTLGVLWGTHK

SEQ ID NO: 29 (M23-LST Ami2638 CBD2638)

5

**MRGSHHHHHHGS**AATHEHSAQWLN NYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDF  
 MNIGTPVKAISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKG  
 GDYVKAGQIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPLKSAAGYK  
 AGGTVTPTNTGELLRPKDAKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNG  
 SVKELKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTSPSYLPWLYARENNGT  
 HVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRIS  
 DKLFLENEEATLKVAADVMKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVG  
 KGEPYTTTNINKMKDYFIKR IKHYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQ  
 QIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKG  
 QTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK

SEQ ID NO: 30 (LST LST)

10

**MRGSHHHHHHGS**AATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDF  
 MNIGTPVKAISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKV  
 GDYVKAGQIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGYGK  
 AGGTVTPTPNTGWKTNKYGTLYKSESASFTPNTDIITRTTGPFRSMPQSGVLKA  
 GQTIHYDEVMMKQDGHVWVGTYTGNNSGQRIYLPVRTWNKSTNTLGVLWG  
 TIK  
 LAATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVKAISSG  
 KIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVGDYVKAGQIIGW  
 SGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGYGKAGGTVTPTPNTG  
 WKTNKYGTLYKSESASFTPNTDIITRTTGPFRSMPQSGVLKAGQTIHYDEVMMK  
 QDGHVWVGTYTGNNSGQRIYLPVRTWNKSTNTLGVLWG  
 TIK

5

SEQ ID NO: 31 (M23-LST M23-LST CWT-LST)

**MRGSHHHHHHGS**AATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDF  
 MNIGTPVKAISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKV  
 GDYVKAGQIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGYGK  
 AGGTVTPTPNTGELAATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDF  
 FMNIGTPVKAISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVK  
 VGDYVKAGQIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGYG  
 KAGGTVTPTPNTGWKTNKYGTLYKSESASFTPNTDIITRTTGPFRSMPQSGVLK  
 AGQTIHYDEVMMKQDGHVWVGTYTGNNSGQRIYLPVRTWNKSTNTLGVLWG  
 TIK

10

SEQ ID NO: 32 (M23-2638 Ami2638 CBD2638 CBD2638)

**M**RGSHHHHHHGSMLTAIDYLTKKGWKISSDPRTYDGYPKNYGYRNYHENGI  
 NYDEFCCGGYHRAFDVYSNETNDVPAVTSGTVIEANDYGNFGGTFVIRDANDN  
 DWIYGHLQRGSMRFVVGDKVNQGDIIQLQGNSNYNDNPMSVHLHLQLRPKD  
 AKKDEKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGNKITA  
 PKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRNEVLW  
 YHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFLENEEATLKVAADV  
 MKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFI  
 KRIKHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIW  
 YKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVW  
 VSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELGGKLEVSKAATIKQSDV  
 KQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTG  
 HPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGK  
 VGKLWGEIK

5 SEQ ID NO: 33 (LST)

GCTGCAACACATGAACATTCAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGG  
 ATATGGTTACGGTCCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGG  
 AGTTGATTTTTTTTATGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGG

10

AAAAATAGTTGAAGCTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAG  
GTCTTATTGAAAATGATGGAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTA  
AATATAATGTTAAAGTAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTT  
GGTCTGGAAGCACTGGTTATTCTACAGCACCACATTTACACTTCCAAAGAA  
TGGTTAATTCATTTTCAAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAA  
GAGCGCAGGATATGGAAAAGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATA  
CAGGTTGGAAAACAAACAAATATGGCACACTATATAAATCAGAGTCAGCT  
AGCTTCACACCTAATACAGATATAATAACAAGAACGACTGGTCCATTTAGA  
AGCATGCCGCAGTCAGGAGTCTTAAAAGCAGGTCAAACAATTCATTATGAT  
GAAGTGATGAAACAAGACGGTCATGTTTGGGTAGGTTATACAGGTAACAGT  
GGCCAACGTATTTACTTGCCTGTAAGAACATGGAATAAATCTACTAATACT  
TTAGGTGTTCTTTGGGGAACTATAAAGTGA

SEQ ID NO: 34 (LST aa)

5

AATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVKAISSGK  
IVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVGDYVKAGQIIGWS  
GSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPLKSAGYGKAGGTVTPPTNTGW  
KTNKYGTLYKSESASFTPNTDIITRTTGPFRRMPQSGVLKAGQTIHYDEVKQD  
GHVWVGTYTGNSGQRIYLPVRTWNKSTNTLGVLWGTIK

SEQ ID NO: 35 (CBD-2638)

10

WKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDE  
VQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK

15

SEQ ID NO: 36 (CWT-LST)

WKTNKYGTLYKSESASFTPNTDIITRTTGPFRRMPQSGVLKAGQTIHYDEVKQD  
QDGHVWVGTYTGNSGQRIYLPVRTWNKSTNTLGVLWGTIK

20

SEQ ID NO: 37 (M23-2638)

MLTAIDYLTKKGWKISSDPRTYDGYPKNYGYRNYHENGINYDEFCCGGYHRAF  
DVYSNETNDVPAVTSGTVIEANDYGNFGGTFFVIRDANDNDWIYGHLQRGSMR  
FVVGDKVNQGDIIIGLQGNSNYNDNPM SVHLHLQLRPKDAKKD

5 SEQ ID NO: 38 (M23-LST)

AATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVKAISSGK  
IVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVGDYVKAGQIIGWS  
GSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPM PFLKSAGY

10 SEQ ID NO: 39 (Ami-2638)

NKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRN  
EVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFLENEEATLKV  
AADVMKSYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMK  
DYFIKRIKHYYDG

15 SEQ ID NO: 40 (Ami-Φ11)

NPKGIVIHNDAGSKGATAEAYRNGLVNAPLSRLEAGIAHSYVSGNTVWQALD  
ESQVGWHTANQIGNKYYYGIEVCQSMGADNATFLKNEQATFQECARLLKKW  
GLPANRNTIRLHNEFTSTSCPHRSSVLHTGFDPVTRGLLPEDKRLQLKDYFIKQI  
RAYMD

20 SEQ ID NO: 41 (CHAP-Φ11)

MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANAGWKV  
LFGLLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVFGSNYGAGYG  
HVAWVIEATLDYIIVYEQNWLGGGWTDGIEQPGWGWEKVTRRQHAYDFPMW  
FIRP

25 SEQ ID NO: 42(CHAP-ΦTwort)



MKTLKQAESYIKSKVNTGTDFDGLYGYQCMDLAVDYIYHVTDGKIRMWGNA  
KDAINNSFGGTATVYKNYPAFRPKYGDVVVWTTGNFATYGHIAIVTNPDPYG  
DLQYVTVLEQNWNGNGIYKTELATIRTHDYTGITHFI

5 SEQ ID NO: 43 (etiqueta 6xHis N terminal)

MRGSHHHHHHGS

10 SEQ ID NO: 44 (Ply2638 + 6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGCTAACTGCTATT

GACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCCTCGCACTTAC  
 GATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTACCATGAAAACGGCATT  
 AATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAGTA  
 ACGAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGCAA  
 ACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTCGTTATTAGAGACGCTAACGATA  
 ACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGTAG  
 GCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAACT  
 ATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACAATTACGCCCTAAAGA  
 CGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAA  
 AATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGG  
 AGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAG  
 ATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTAT  
 GGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAAT  
 AACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTATTATGCAAATAGAAACGAA  
 GTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAA  
 TGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGT  
 AGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTA  
 GCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTA  
 CGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACT  
 TGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAAAATGA  
 AAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAG  
 AAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTT  
 AAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGA  
 ATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAG  
 CACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCAC  
 AAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAA  
 AATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTG  
 TATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGT  
 TGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 45 (CHAP 11 M23-2638 Ami2638 CBD2638+6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGCAAGCAAAATTA  
ACTAAAAATGAGTTTATAGAGTGGTTGAAAACCTTCTGAGGGGAAAACAATTC

AATGTGGACTTATGGTATGGATTTCAATGCTTTGATTATGCCAATGCTGGTT  
GGAAAGTTTTTGTGGATTACTTCTAAAAGGTTTAGGTGCAAAAGATATTCC  
GTTTCGCTAACAACCTTCGACGGATTAGCTACTGTATACCAAAATACACCGGA  
CTTCTTAGCACAACTGGCGACATGGTGGTATTCGGTAGCAACTACGGTGC  
TGGATATGGTCACGTTGCATGGGTAATTGAAGCAACTTTAGATTACATCATT  
GTATATGAGCAGAATTGGCTAGGCGGTGGCTGGACTGACGGAATCGAACA  
ACCCGGCTGGGGTTGGGAAAAAGTTACAAGACGACAACATGCTTATGATTT  
CCCTATGTGGTTTATCCGTCCGAATTTTAAAAGTGAGACAGCGCCACGATC  
AGTTCAATCTCCTACACAAGCACCTAAAAAAGAAACAGCTGGATCCATGCT  
AACTGCTATTGACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCC  
TCGCACTTACGATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTACCATGA  
AAACGGCATTAATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGAT  
GTTTACAGTAACGAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTT  
ATTGAAGCAAACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTCGTTATTAGAGAC  
GCTAACGATAACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGA  
TTTGTGTAGGCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGT  
AATAGCAACTATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACAATTAC  
GCCCTAAAGACGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTG  
GCTATGGAAAAATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCA  
AAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTTAA  
GGTAACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCAC  
AATGATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCAC  
GTGAGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATA  
GAAACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTG  
GTAATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGT  
ATCCTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACAT  
TGAAAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCA  
ACACTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACTTCTTGTCCACATCGTTC  
GTGGGACTTG CATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACA ACTACTAATATTAA  
TAAAATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGG  
AAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGC  
AAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGG  
AAACAGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTTACA

GTGACAGCACCCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGT  
CACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAG  
GTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGC  
GAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTT  
GGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 46 (Ami11 M23-2638 Ami2638 CBD2638+6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCAAGCCACAACCTAAA  
GCAGTAGAACTTAAAATCATCAAAGATGTGGTTAAAGGTTATGACCTACCT  
AAGCGTGGTAGTAACCCTAAAGGTATAGTTATACACAACGACGCAGGGAG  
CAAAGGGGGCGACTGCTGAAGCATATCGTAACGGATTAGTAAATGCACCTTT  
ATCAAGATTAGAAGCGGGCATTGCGCATAGTTACGTATCAGGCAACACAGT  
TTGGCAAGCCTTAGATGAATCACAAGTAGGTTGGCATACCGCTAATCAAAT  
AGGTAATAAATATTATTACGGTATTGAAGTATGTCAATCAATGGGCGCAGA  
TAACGCGACATTCTTAAAAAATGAACAGGCAACTTTCCAAGAATGCGCTAG  
ATTGTTGAAAAAATGGGGATTACCAGCAAACAGAAATACAATCAGATTGC  
ACAATGAATTTACTTCAACATCATGCCCTCATAGAAGTTCGGTTTTACACAC  
TGGTTTTGACCCAGTAACTCGCGGTCTATTGCCAGAAGACAAGCGGTTGCA  
ACTTAAAGACTACTTTATCAAGCAGATTAGGGCGTACATGGATGGTAAAAT  
ACCGGTTGCCACTGTCTCTAATGAGTCAAGCGCTTCAAGTAATACAGTTAA  
ACCAGTTGCAAGTGCAGGATCCATGCTAACTGCTATTGACTATCTTACGAA  
AAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCCTCGCACTTACGATGGTTACCCTAA  
AACTACGGCTACAGAAATTACCATGAAAACGGCATTAAATTATGATGAGTT  
TTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAGTAACGAACTAACGAC  
GTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGCAAACGATTACGGTAAT  
TTTGGTGGTACATTCGTTATTAGAGACGCTAACGATAACGATTGGATATAT  
GGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGTAGGCGACAAAGTCAAT  
CAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAACTATTACGACAATCCT  
ATGAGTGTACATTTACATTTACAATTACGCCCTAAAGACGCAAAGAAAGAT  
GAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAAAATATGACATTACA  
AATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGGAGCGTGAAAGAGTT  
GAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAGATTACAGCACCAAA  
ACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTATGGTAGTATGACACC

TAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAATAACGGTACACACGT  
 TAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAAGTGCTTTGGTATCA  
 TCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAATGGGCAAATGCTAA  
 CTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGTAGAATCTCGGACAA  
 ATTATTCTTAGAAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTAGCTGCGGATGTGAT  
 GAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTACGTCTGCATAACGA  
 ATTCTTCGGAACTTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACTTGCATGTTGGCAAA  
 GGTGAGCCTTACACAACACTACTAATATTAATAAAAATGAAAGACTACTTCATC  
 AAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGC  
 AGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAG  
 CAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATT  
 TGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTCCACAGTGACAGCACCAGAGGGAATT  
 ATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTA  
 CAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCAT  
 GTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTA  
 CGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATT  
 AAATAA

SEQ ID NO: 47 (CHAPT<sub>w</sub> Ami2638 M23-LST CBD2638 +6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGAAAACCCTGAAA  
 CAAGCAGAGTCCTACATTAAGAGTAAAGTAAATACAGGAACTGATTTTGAT  
 GGTTTATATGGGTATCAGTGTATGGACTTAGCAGTAGATTATATTTACCATG  
 TAACAGATGGTAAAATAAGAATGTGGGGTAATGCTAAGGATGCGATAAAT  
 AACTCTTTTGGTGGTACTGCTACGGTATATAAAAACTACCCTGCTTTTAGAC  
 CTAAGTACGGTGATGTAGTCGTATGGACTACTGGTAATTTTGCAACTTATGG  
 TCATATCGCAATAGTTACTAACCCTGACCCTTATGGAGACCTTCAATATGTT  
 ACAGTTCTTGAACAAAACCTGGAACGGTAACGGGATTTATAAAACCGAGTTA  
 GCTACAATCAGAACACACGATTACACAGGAATTACACATTTTATTAAAGAC  
 GCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAAA  
 ATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGGA  
 GCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAGA  
 TTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTATG  
 GTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAATA



ACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAAACGAAG  
TGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAAT  
GGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGTA  
GAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTAG  
CTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTAC  
GTCTGCATAACGAATTCTTCGGAAGTCTTGTCCACATCGTTCGTGGGACTT  
GCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACACTAATATTAATAAAAATGAA  
AGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAGA  
AGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTA  
AAAAGCAAGAAGCAAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATGCTGCAACACAT  
GAACATTCAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGGATATGGTTACGGT  
CCTTATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGGAGTTGATTTTTTTA  
TGAATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGGAAAAATAGTTGAAG  
CTGGTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAGGTCTTATTGAAAATG  
ATGGAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTAAATATAATGTTAAAG  
TAGGAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTTGGTCTGGAAGCACTG  
GTTATTCTACAGCACCACATTTACACTTCCAAAGAATGGTTAATTCATTTTC  
AAATTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAAGAGCGCAGGATATGG  
AAAAGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATACAGGTGGGAAACAGA  
ATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTCACAGTGACAG  
CACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCAC  
AAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAA  
AATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTG  
TATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGT  
TGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 48 (M23-LST\_Ami2638 CBD2638 + 6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCGCTGCAACACATGAA  
CATTCAGCACAATGGTTGAATAATTACAAAAAAGGATATGGTTACGGTCCT  
TATCCATTAGGTATAAATGGCGGTATGCACTACGGAGTTGATTTTTTTATGA  
ATATTGGAACACCAGTAAAAGCTATTTCAAGCGGAAAAATAGTTGAAGCTG  
GTTGGAGTAATTACGGAGGAGGTAATCAAATAGGTCTTATTGAAAATGATG  
GAGTGCATAGACAATGGTATATGCATCTAAGTAAATATAATGTTAAAGTAG

GAGATTATGTCAAAGCTGGTCAAATAATCGGTTGGTCTGGAAGCACTGGTT  
ATTCTACAGCACCATTTTACACTTCCAAAGAATGGTTAATTCATTTTCAAA  
TTCAACTGCCCAAGATCCAATGCCTTTCTTAAAGAGCGCAGGATATGGAAA  
AGCAGGTGGTACAGTAACTCCAACGCCGAATACAGGTGAGCTCTTACGCCC  
TAAAGACGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTA  
TGGAAAAATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAG  
AATGGGAGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAGGT  
ACAAGATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAAT  
GATTATGGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTG  
AGAATAACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTTTATGCAAATAGAA  
ACGAAGTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTA  
ATCAATGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATC  
CTGGTAGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGA  
AAGTAGCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACA  
CTGTACGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACTTCTTGTCCACATCGTTCGTG  
GGACTTGCAATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAA  
AATGAAAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAA  
GCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAG  
AAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAA  
CAGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTG  
ACAGCACCAAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCAC  
CCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTT  
CAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAA  
ACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGT  
AAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

SEQ ID NO: 49 (M23-2638 Ami2638 CBD2638 CBD2638 + 6xHis y sitios de clonación)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGCTAACTGCTATT  
GACTATCTTACGAAAAAAGGTTGGAAAATATCATCTGACCCTCGCACTTAC  
GATGGTTACCCTAAAAACTACGGCTACAGAAATTACCATGAAAACGGCATT  
AATTATGATGAGTTTTGTGGTGGTTATCATAGAGCTTTTGATGTTTACAGTA  
ACGAAACTAACGACGTGCCTGCTGTTACTAGCGGAACAGTTATTGAAGCAA

ACGATTACGGTAATTTTGGTGGTACATTTCGTTATTAGAGACGCTAACGATA  
ACGATTGGATATATGGGCATCTACAACGTGGCTCAATGCGATTTGTTGTAG  
GCGACAAAGTCAATCAAGGTGACATTATTGGTTTACAAGGTAATAGCAACT  
ATTACGACAATCCTATGAGTGTACATTTACATTTACAATTACGCCCTAAAGA  
CGCAAAGAAAGATGAAAAATCACAAGTATGTAGTGGTTTGGCTATGGAAA  
AATATGACATTACAAATTTAAATGCTAAACAAGATAAATCAAAGAATGGG  
AGCGTGAAAGAGTTGAAACATATCTATTCAAACCATATTAAAGGTAACAAG  
ATTACAGCACCAAAACCTAGTATTCAAGGTGTGGTCATCCACAATGATTAT  
GGTAGTATGACACCTAGTCAATACTTACCATGGTTATATGCACGTGAGAAT  
AACGGTACACACGTTAACGGTTGGGCTAGTGTATTATGCAAATAGAAACGAA  
GTGCTTTGGTATCATCCGACAGACTACGTAGAGTGGCATTGTGGTAATCAA  
TGGGCAAATGCTAACTTAATCGGATTTGAAGTGTGTGAGTCGTATCCTGGT  
AGAATCTCGGACAAATTATTCTTAGAAAATGAAGAAGCGACATTGAAAGTA  
GCTGCGGATGTGATGAAGTCGTACGGATTACCAGTTAATCGCAACACTGTA  
CGTCTGCATAACGAATTCTTCGGAACCTTCTTGTCACATCGTTCGTGGGACT  
TGCATGTTGGCAAAGGTGAGCCTTACACAACCTACTAATATTAATAAAATGA  
AAGACTACTTCATCAAACGCATCAAACATTATTATGACGGTGGAAAGCTAG  
AAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTT  
AAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGA  
ATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAG  
CACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCAC  
AAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAA  
AATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTG  
TATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGT  
TGTGGGGCGAAATTAAAGAGCTCGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCA  
GCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGC  
AAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATT  
GGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTA  
TCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTAC  
AAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATG  
TTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTAC  
GCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTA  
AATAA

ES 2 768 777 T3

SEQ ID NO: 50 (vector pQE-30, disponible bajo el número de catálogo: 32915 en Qiagen - Hilden, Alemania)

CTCGAGAAATCATAAAAAATTTATTTGCTTTGTGAGCGGATAACAATTATA  
ATAGATTCAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGAATTCATTAAAGAG  
GAGAAATTAACCTATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCGCA  
TGCGAGCTCGGTACCCCGGGTCGACCTGCAGCCAAGCTTAATTAGCTGAGC  
TTGGACTCCTGTTGATAGATCCAGTAATGACCTCAGAACTCCATCTGGATTT  
G TTCAGAACGCTCGGTTGCCGCCGGGCGTTTTTTATTGGTGAGAATCCAAG  
CTAGCTTGGCGAGATTTTCAGGAGCTAAGGAAGCTAAAATGGAGAAAAAA  
ATCACTGGATATAACCACCGTTGATATATCCCAATGGCATCGTAAAGAACAT  
TTTGAGGCATTTTCAGTCAGTTGCTCAATGTACCTATAACCAGACCGTTCAGC  
TGGATATTACGGCCTTTTTAAAGACCGTAAAGAAAAATAAGCACAAGTTTT  
ATCCGGCCTTTATTACATTCTTGCCCGCCTGATGAATGCTCATCCGGAATT  
TCGTATGGCAATGAAAGACGGTGAGCTGGTGATATGGGATAGTGTTACCCC  
TTGTTACACCGTTTTCCATGAGCAAACCTGAAACGTTTTTCATCGCTCTGGAGT  
GAATACCACGACGATTTCCGGCAGTTTCTACACATATATTCGCAAGATGTG  
GCGTGTTACGGTGAAAACCTGGCCTATTTCCCTAAAGGGTTTATTGAGAAT  
ATGTTTTTCGTCTCAGCCAATCCCTGGGTGAGTTTCACCAGTTTTGATTTAA  
ACGTGGCCAATATGGACAACCTTCTTCGCCCCCGTTTTTCACCATGGGCAAAT  
ATTATACGCAAGGCGACAAGGTGCTGATGCCGCTGGCGATTTCAGGTTCATC  
ATGCCGTTTGTGATGGCTTCCATGTCCGGCAGAATGCTTAATGAATTACAAC  
AGTACTGCGATGAGTGGCAGGGCGGGGCGTAATTTTTTTAAGGCAGTTATT  
GGTGCCCTTAAACGCCTGGGGTAATGACTCTCTAGCTTGAGGCATCAAATA  
AAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACTGGGCCTTTCGTTTTATCTGTTGTTTGT  
CGGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGCCCTCTAGAGCTGCCTCGC  
GCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGAC  
GGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGG  
GCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCGCAGCCATGACCCAGTCAC  
GTAGCGATAGCGGAGTGTATACTGGCTTAACCTATGCGGCATCAGAGCAGAT  
TGTA CTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAG  
GAGAAAATACCGCATCAGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTG  
CGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTA  
ATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGC

AAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGT  
 TTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAA  
 GTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCC  
 CTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATA  
 CCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTTCTCATAGCTCACGC  
 TGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGC  
 ACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCT  
 TGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGG  
 TAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAA  
 GTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGC  
 TCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGG  
 CAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGAT  
 TACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGG  
 GTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAG  
 ATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTT  
 AAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGC  
 TTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAG  
 TTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCAT  
 CTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAG  
 ATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGT  
 CCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTA  
 GAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTAC  
 AGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTACGCTCCGGT  
 TCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCG  
 GTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCAGTGT  
 TATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATC  
 CGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGA  
 ATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAA  
 TACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTT  
 TTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGAT  
 GTAACCCACTCGTGCAACCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGC  
 GTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGGGAAT  
 AAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTAT



TGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTA  
TTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGC  
CACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATA  
GGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAC

SEQ ID NO: 51 (CBD-2638 con enlazador putativo indicado en negrita)

5

**GKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASF**  
TVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEG  
ETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK

10

SEQ ID NO: 52 (CWT-LST con enlazador putativo indicado en negrita)

15

**GKAGGTVTPNTGWKTNKYGTLYKSESASFTPNTDIITRTTGPFRSMPQSGV**  
LKAGQTIHYDEVMMKQDGHVWVGTYGNSGQRIYLPVRTWNKSTNTLGVLWGT  
IK

SEQ ID NO: 53 (M23-2638 con enlazador putativo indicado en negrita)

20

MLTAIDYLTKKGWKISSDPRTYDGYPKNYGYRNYHENGINYDEFCGGYHRAF  
DVYSNETNDVPAVTS GTVIEANDYGNFGGTFVIRDANDNDWIYGHLQRGSMR  
FVVGDKVNQGDII GLQGNSNYDNPMSVHLHLQLRPKDAKKDEKSQVCSGL  
**AMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKG**

SEQ ID NO: 54 (M23-LST con enlazador putativo indicado en negrita)

25

AATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVKAISSGK  
IVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVGDYVKAGQIIGWS  
GSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGY**GKAGGTVTPNTG**

30

SEQ ID NO: 55 (Ami-2638 con enlazador putativo indicado en negrita)

**EKSQVCSGLAMEKYDITNLNAKQDKSKNGSVKELKHIYSNHIKGNKITAPK  
PSIQGVVIHNDYGSMTSPSYLPWLYARENNGTHVNGWASVYANRNEVLWYH  
PTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVCESYPGRISDKLFLENEEATLKVAADVMK  
SYGLPVNRNTVRLHNEFFGTSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRI  
KHYYDGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATD**

SEQ ID NO: 56 (Ami-Φ11 con enlazador putativo indicado en negrita)

5

**PKKETAKPQPKAVELKIIKDVVKGYDLPKRGSNPKGIVIHNDAGSKGATAE  
AYRNLGVNAPLSRLEAGIAHSYVSGNTVWQALDESQVGWHTANQIGNKYYY  
GIEVCQSMGADNATFLKNEQATFQECARLLKKWGLPANRNTIRLHNEFTSTSC  
PHRSSVLHTGFDPVTRGLLPEDKRLQLKDIFYKQIRAYMDGKIPVATVSNESSA  
SSNTVKPVASA**

SEQ ID NO: 57 (CHAP-Φ11 con enlazador putativo indicado en negrita)

10

**MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANAGWKV  
LFGLLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVFGSNYGAGYG  
HVAWVIEATLDYIIVYEQNWLGWWTDGIEQPGWGWKEVTRRQHAYDFPMW  
FIRPNFKSETAPRSVQSPTQAPKKETAKPQPKAVELKIIKDVVKGYDLPKRG**

SEQ ID NO: 58 (CHAP-ΦTwort con enlazador putativo indicado en negrita)

15

**MKTLKQAESYIKSKVNTGTDFDGLYGYQCMDLAVDYIYHVTDGKIRMWGNA  
KDAINNSFGGTATVYKNYPAPFRPKYGDVVVWTTGNFATYGHIAIVTNPDYGY  
DLQYVTVLEQNWNGNGIYKTELATIRTHDYTGITHFIRPNFATESSVKKKDTK  
KKPKPSNRDGINKDKIVYDRTNINYNMVKRG**

SEQ ID NO: 59 (pHGFP CBD2638 c vector)

20

25

CTCGAGAAATCATAAAAAATTTATTTGCTTTGTGAGCGGATAACAATTATA  
ATAGATTCAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGAATTCATTAAAGAG  
GAGAAATTAACCTATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATG  
AGTAAAGGAGAAGAAGCTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTA  
GATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGT  
GATGCAACATACGGAAAACCTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAA  
CTACCTGTTCCATGGCCAACACTTGTCACTACTTTTCGCGTATGGTCTTCAAT  
GCTTTGCGAGATACCCAGATCATATGAAACGGCATGACTTTTTTCAAGAGTG  
CCATGCCCCGAAGGTTATGTACAGGAAAGAAGCTATATTTTTCAAAGATGACG  
GGAAGTACAAGACACGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTA  
ATAGAATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTTG  
GACACAAATTGGAATACAACCTATAACTCACACAATGTATACATCATGGCAG  
ACAAACAAAAGAATGGAATCAAAGTTAACTTCAAAATTAGACACAACATT

GAAGATGGAAGCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATT  
GGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCCACACAATCTG  
CCCTTTCGAAAGATCCCAACGAAAAGAGAGACCACATGGTCCTTCTTGAGT  
TTGTAACAGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAAGAGC  
TCGGTGGAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGAC  
GTAAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAAC  
AGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATTGTGGTATAAAGCTGAACATGCTTC  
GTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTG  
GACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATA  
TGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTT  
TGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACTG  
GTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAATAAGTCGACCTGCAGCCAA  
GCTTAATTAGCTGAGCTTGGACTCCTGTTGATAGATCCAGTAATGACCTCAG  
AACTCCATCTGGATTTGTTTACAGAACGCTCGGTTGCCGCCGGGCGTTTTTTAT  
TGGTGAGAATCCAAGCTAGCTTGGCGAGATTTTCAGGAGCTAAGGAAGCTA  
AAATGGAGAAAAAAATCACTGGATATACCACCGTTGATATATCCCAATGGC  
ATCGTAAAGAACATTTTGAGGCATTTTCAGTCAGTTGCTCAATGTACCTATAA  
CCAGACCGTTTACGCTGGATATTACGGCCTTTTTTAAAGACCGTAAAGAAAAA  
TAAGCACAAGTTTTATCCGGCCTTTATTCACATTCTTGCCCGCCTGATGAAT  
GCTCATCCGGAATTTTCGTATGGCAATGAAAGACGGTGAGCTGGTGATATGG  
GATAGTGTTACACCCTTGTTACACCGTTTTCCATGAGCAAACCTGAAACGTTTT  
CATCGCTCTGGAGTGAATACCACGACGATTTCCGGCAGTTTCTACACATAT  
ATTCGCAAGATGTGGCGTGTTACGGTGAAAACCTGGCCTATTTCCCTAAAG  
GGTTTATTGAGAATATGTTTTTCGTCTCAGCCAATCCCTGGGTGAGTTTCAC  
CAGTTTTGATTTAAACGTGGCCAATATGGACAACCTTCTTCGCCCCCGTTTTTC  
ACCATGGGCAAATATTATACGCAAGGCGACAAGGTGCTGATGCCGCTGGCG  
ATTCAGGTTTCATCATGCCGTTTGTGATGGCTTCCATGTCCGGCAGAATGCTTA  
ATGAATTACAACAGTACTGCGATGAGTGGCAGGGCGGGGCGTAATTTTTTT  
AAGGCAGTTATTGGTGCCCTTAAACGCCTGGGGTAATGACTCTCTAGCTTG  
AGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACTGGGCCTTTTCGTTTT  
ATCTGTTGTTTGTCTGGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGCCCTCTA  
GAGCTGCCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCA  
GCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACA

AGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGCGGGGCGCAGCCAT  
GACCCAGTCACGTAGCGATAGCGGAGTGTATACTGGCTTAACTATGCGGCA  
TCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATGCGGTGTGAAATACCGCAC  
AGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTC  
ACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCAC  
TCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAA  
GAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCG  
CGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAA  
ATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAC  
CAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGC  
CGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTC  
TCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAG  
CTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCC  
GGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTG  
GCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGC  
TACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGT  
ATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGG  
TAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGT  
TGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTT  
GATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTAAAGG  
GATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAAT  
TAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCT  
GACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTAT  
TTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACG  
GGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACG  
CTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGA  
GCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGT  
TGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTT  
GTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTT  
CATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTT  
GTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAA  
GTTGGCCGCGAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTT  
ACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCA

AGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCCGGCGT  
CAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCA  
TTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGA  
GATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTT  
TACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGC  
AAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCT  
TTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATAC  
ATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCGCGCACATTT  
CCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTA  
ACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTTCAC

SEQ ID NO: 60 (GFP CBD2638)

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGAGTAAAGGAGA  
 AGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTT  
 AATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC  
 GGAAAACCTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACCTACCTGTTCCAT  
 GGCCAACACTTGTCACTACTTTTCGCGTATGGTCTTCAATGCTTTGCGAGATA  
 CCCAGATCATATGAAACGGCATGACTTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCCGAAGG  
 TTATGTACAGGAAAGAACTATATTTTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGAC  
 ACGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATAGAATCGAGTT  
 AAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTTGACACAAATTGGA  
 ATACAACATAACTCACACAATGTATACATCATGGCAGACAAACAAAAGA  
 ATGGAATCAAAGTTAACTTCAAAATTAGACACAACATTGAAGATGGAAGC  
 GTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCT  
 GTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCCACACAATCTGCCCTTTCGAAAG  
 ATCCCAACGAAAAGAGAGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACAGCTG  
 CTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAAGAGCTCGGTGGAAAG  
 CTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGA  
 AGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAAC  
 AGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGA  
 CAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACC  
 CACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTC  
 AAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAA  
 CTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTA  
 AGTTGTGGGGCGAAATTAAATAA

5

SEQ ID NO: 61 (GFP CBD2638 CBD2638 Variante 1. Sitios de restricción usados para construcción: BamHI - SacI - SacI- Sall. Codón de parada TAA derivado de 2º CBD2638)

10

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGAGTAAAGGAGA  
AGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTT  
AATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC  
GGAAAACCTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACCTGTTCCAT  
GGCCAACACTTGTCACTACTTTTCGCGTATGGTCTTCAATGCTTTGCGAGATA  
CCCAGATCATATGAAACGGCATGACTTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCCGAAGG  
TTATGTACAGGAAAGAACTATATTTTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGAC  
ACGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATAGAATCGAGTT  
AAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTTGACACAAATTGGA  
ATACAACATAACTCACACAATGTATACATCATGGCAGACAAACAAAAGA  
ATGGAATCAAAGTTAACTTCAAAATTAGACACAACATTGAAGATGGAAGC  
GTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCT  
GTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCCACACAATCTGCCCTTTCGAAAG  
ATCCCAACGAAAAGAGAGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACAGCTG  
CTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAAGAGCTCGGTGGAAAG  
CTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGA  
AGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAAC  
AGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGA  
CAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACC  
CACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTC  
AAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAA  
CTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTA  
AGTTGTGGGGCGAAATTAAAGAGCTCGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAA  
GCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGA  
AGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCA  
TTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAA  
TTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTAT  
TACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTC



ATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGG  
TACGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAA  
ATTAAATAAGTCGAC

SEQ ID NO: 62 (GFP CBD2638 CBD2638 Variante 2. Sitios de restricción usados para construcción: BamHI - SacI - KpnI  
- SalI. Codón de parada es codificado por vector)

5

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGAGTAAAGGAGA  
AGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTT  
AATGGGACACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC  
GGAAAACCTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACCTGTTCCAT  
GGCCAACACTTGTCACTACTTTTCGCGTATGGTCTTCAATGCTTTGCGAGATA  
CCCAGATCATATGAAACAGCATGACTTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCCGAAGG  
TTATGTACAGGAAAGAACTATATTTTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGAC  
ACGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATAGAATCGAGTT  
AAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTTGACACAAATTGGA  
ATACAACATAACTCACACAATGTATACATCATGGCAGACAAACAAAAGA  
ATGGAATCAAAGTTAACTTCAAAATTAGACACAACATTGAAGATGGAAGC  
GTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCT  
GTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCCACACAATCTGCCCTTTCGAAAG  
ATCCCAACGAAAAGAGAGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACAGCTG  
CTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAAGAGCTCGGTGGAAAG  
CTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGA  
AGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAAC  
AGAATAAAGATGGCATTGTTGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGA  
CAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACC  
CACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTT  
AAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAA  
CTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTA  
AGTTGTGGGGCGAAATTAAAGGTACCGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAA  
GCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGA  
AGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCA  
TTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAA  
TTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTAT

TACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTC  
ATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGG  
TACGCACATGGGACGCTAAAACTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAA  
ATTAAAGTCGACCTGCAGCCAAGCTTAATTAGCTGA

SEQ ID NO: 63 (GFP CBD2638 CBD2638 CBD2638. Sitios de restricción usados para construcción: BamHI - SacI - KpnI- SalI - PstI. Codón de parada es codificado por vector).

5

ATGAGAGGATCGCATCACCATCACCATCACGGATCCATGAGTAAAGGAGA  
AGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTT  
AATGGGACACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATAC  
GGAAAACCTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACCTGTTCCAT  
GGCCAACACTTGTCACTACTTTCGCGTATGGTCTTCAATGCTTTGCGAGATA  
CCCAGATCATATGAAACAGCATGACTTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCCGAAGG  
TTATGTACAGGAAAGAACTATATTTTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGAC  
ACGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATAGAATCGAGTT  
AAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTTGACACAAATTGGA  
ATACAACATAACTCACACAATGTATACATCATGGCAGACAAACAAAAGA  
ATGGAATCAAAGTTAACTTCAAAATTAGACACAACATTGAAGATGGAAGC  
GTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCT  
GTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCCACACAATCTGCCCTTTCGAAAG  
ATCCCAACGAAAAGAGAGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACAGCTG  
CTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAAGAGCTCGGTGGAAAG  
CTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGA  
AGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAAC  
AGAATAAAGATGGCATTGTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGA  
CAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACC  
CACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTC  
AAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAA  
CTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGACGCTAAAACCTGGTAAAGTTGGTA  
AGTTGTGGGGCGAAATTAAAGGTACCGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAA  
GCAGCAACTATCAAACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGA  
AGCAAAACAAATTGTGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCA  
TTTGGTATAAAGCTGAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAA

TTATCACAAGATACAAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTAT  
TACAAAAAGGTCAAACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTC  
ATGTTTGGGTATCGTGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGG  
TACGCACATGGGACGCTAAAAGTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAA  
ATTAAAGTCGACGGTGGAAAGCTAGAAGTAAGCAAAGCAGCAACTATCAA  
ACAATCTGACGTTAAGCAAGAAGTTAAAAAGCAAGAAGCAAAACAAATTG  
TGAAAGCAACAGATTGGAAACAGAATAAAGATGGCATTGTTGTATAAAGCT  
GAACATGCTTCGTTACAGTGACAGCACCAGAGGGAATTATCACAAGATAC  
AAAGGTCCTTGGACTGGTCACCCACAAGCTGGTGTATTACAAAAAGGTCAA  
ACGATTAAATATGATGAGGTTCAAAAATTTGACGGTCATGTTTGGGTATCG  
TGGGAAACGTTTGAGGGCGAAACTGTATACATGCCGGTACGCACATGGGAC  
GCTAAAAGTGGTAAAGTTGGTAAGTTGTGGGGCGAAATTAAAGTGCAGCCA  
AGCTTAATTAGCTGA

SEQ ID NO: 64 (GFP\_CBD2638 aa)

5

**MRGSHHHHHHGSMSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATY**  
**GKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFAYGLQCFARYPDHMKRHDFFKSAMPEGY**  
**VQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYN**  
**SHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH**  
**YLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITHGMDELYKELGGKLEVSKAATI**  
**KQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYK**  
**GPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWD**  
**AKTGKVGKLWGEIK**

SEQ ID NO: 65 (GFP\_CBD2638\_CBD2638 Variante 1 aa)

10

**MRGSHHHHHHGSMSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATY**  
**GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFAYGLQCFARYPDHMKRHDFFKSAMPEGY**  
**VQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYN**  
**SHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH**  
**YLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITHGMDELYKELGGKLEVSKAATI**  
**KQSDVKQEVKKQEAQKIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYK**  
**GPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWD**  
**AKTGKVGKLWGEIKELGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQKIVKATDW**  
**KQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEV**  
**QKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK**

5

SEQ ID NO: 66 (GFP\_CBD2638\_CBD2638 Variante 2 aa)

10

**MRGSHHHHHHGSMSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATY**  
**GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFAYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGY**  
**VQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYN**  
**SHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH**  
**YLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITHGMDELYKELGGKLEVSKAATI**  
**KQSDVKQEVKKQEAQKIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYK**  
**GPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWD**  
**AKTGKVGKLWGEIKGTGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQKIVKATDW**  
**KQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEV**  
**QKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKVDLQPSLIS**

SEQ ID NO: 67 (GFP\_CBD2638\_CBD2638\_CBD2638 aa)

**M**RGSHHHHHHGSMSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATY  
 GKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTTFAYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGY  
 VQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYN  
 SHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH  
 YLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITHGMDELYKELGGKLEVSKAATI  
 KQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYK  
 GPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWD  
 AKTGKVGKLWGEIKGTGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDW  
 KQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEV  
 QKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKVDGGKLEVS  
 KAATIKQSDVKQEVKKQEAKQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGI  
 ITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPV  
 RTWDAKTGKVGKLWGEIKLQPSLIS

5 LISTADO DE SECUENCIAS

- [0086]  
 <110> EBI Food Safety B.V.  
 10 <120> Un polipéptido  
 <130> P6035159PCT  
 <160> 67  
 <170> PatentIn versión 3.3  
 <210> 1  
 15 <211> 1461  
 <212> ADN  
 <213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

<400> 1  
 atgctaactg ctattgacta tcttacgaaa aaagggttga aaatatcatc tgaccctcgc 60  
 acttacgatg gttaccctaa aaactacggc tacagaaatt accatgaaaa cggcattaat 120  
 tatgatgagt tttgtggtgg ttatcataga gcttttgatg tttacagtaa cgaaactaac 180  
 gacgtgcctg ctgttactag cggaacagtt attgaagcaa acgattacgg taattttggt 240  
 ggtacattcg ttattagaga cgctaacgat aacgattgga tatatgggca tctacaacgt 300  
 ggctcaatgc gatttggtgt aggcgacaaa gtcaatcaag gtgacattat tgggtttacaa 360  
 ggtaatagca actattacga caatcctatg agtgtacatt tacatttaca attacgccct 420  
 aaagacgcaa agaaagatga aaaatcacia gtatgtagtg gtttggctat ggaaaaatat 480  
 gacattacaa atttaaagtc taaacaagat aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg 540  
 aaacatatct attcaaacca tattaaggt aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt 600  
 caaggtgtgg tcatccacaa tgattatggt agtatgacac ctagtcaata cttaccatgg 660  
 ttatatgcac gtgagaataa cgggtacacac gttaacggtt gggctagtgt ttatgcaaatt 720  
 agaaacgaag tgctttggta tcatccgaca gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa 780  
 tgggcaaattg ctaacttaat cggatttgaa gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg 840  
 gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag 900  
 tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact gtacgtctgc ataacgaatt cttcgggaact 960  
 tcttgtccac atcgttcgtg ggacttgcatt gttggcaaag gtgagcctta cacaactact 1020  
 aatattaata aaatgaaaga ctacttcac aaacgcacaa aacattatta tgacgggtgga 1080  
 aagctagaag taagcaaagc agcaactatc aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa 1140  
 aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca acagattgga aacagaataa agatggcatt 1200  
 tgggtataaag ctgaacatgc ttcgttcaca gtgacagcac cagagggaat tatcacaaga 1260  
 tacaaaggct cttggactgg tcaccacaaa gctgggtgat tacaaaaagg tcaaacgatt 1320  
 aaatatgatg aggttcaaaa atttgacggt catgtttggg tatcgtggga aacgtttgag 1380

ggcgaaactg tatacatgcc ggtacgcaca tgggacgcta aaactggtaa agttggtaag 1440

5 ttgtggggcg aaattaaata a 1461

<210> 2

<211> 1086

<212> ADN

<213> artificial



# ES 2 768 777 T3

<220>

<223> Ami2638\_CBD2368 etiquetado His

<400> 2

```

atgagaggat cgcatcacca tcaccatcac ggatccttac gccctaaaga cgcaaagaaa      60

gatgaaaaat cacaagtatg tagtggtttg gctatggaaa aatatgacat tacaaattta      120

aatgctaaac aagataaatc aaagaatggg agcgtgaaag agttgaaaca tatctattca      180

aaccatatta aaggtaacaa gattacagca ccaaaaccta gtattcaagg tgtggtcatc      240

cacaatgatt atggtagtat gacacctagt caatacttac catggttata tgcacgtgag      300

aataacggta cacacgttaa cggttgggct agtgtttatg caaatagaaa cgaagtgcct      360

tggtatcatc cgacagacta cgtagagtgg cattgtggta atcaatgggc aaatgctaac      420

ttaatcggat ttgaagtgtg tgagtcgtat cctggtagaa tctcggacaa attattctta      480

gaaaatgaag aagcgacatt gaaagtagct gcggatgtga tgaagtcgta cggattacca      540

gttaatcgca aactgtacg tctgcataac gaattcttcg gaacttcttg tccacatcgt      600

tcgtgggact tgcattgttg caaaggtgag ccttacacaa ctactaatat taataaaatg      660

aaagactact tcatcaaacg catcaaacat tattatgacg gtggaaagct agaagtaagc      720

aaagcagcaa ctatcaaaca atctgacgtt aagcaagaag ttaaaaagca agaagcaaaa      780

caaattgtga aagcaacaga ttggaaacag aataaagatg gcatttggta taaagctgaa      840

catgcttcgt tcacagtac agcaccagag ggaattatca caagatacaa aggtccttgg      900

actggtcacc cacaagctgg tgtattacaa aaaggtcaaa cgattaaata tgatgaggtt      960

caaaaatttg acggtcatgt ttgggtatcg tgggaaacgt ttgagggcga aactgtatac     1020

atgccgggtac gcacatggga cgctaaaact ggtaaagttg gtaagttgtg gggcgaaatt     1080

aaataa                                     1086

```

5

<210> 3

<211> 1035

<212> ADN

<213> artificial

<220>

10

<223> M23-2638\_CBD2638 etiquetado His

<400> 3

|  |      |
|--|------|
| atgagaggat cgcacaccca tcaccatcac ggatccatgc taactgctat tgactatctt  | 60   |
| acgaaaaaag gttggaaaat atcatctgac cctcgcactt acgatgggta ccctaaaaac  | 120  |
| tacggctaca gaaattacca tgaaaacggc attaattatg atgagttttg tgggtgggtat | 180  |
| catagagctt ttgatgttta cagtaacgaa actaacgacg tgcctgctgt tactagcggg  | 240  |
| acagttattg aagcaaacga ttacggtaat tttgggtgga cattcggtat tagagacgct  | 300  |
| aacgataacg attggatata tgggcatcta caacgtggct caatgcgatt tggtgtaggc  | 360  |
| gacaaagtca atcaaggtga cattattggg ttacaaggta atagcaacta ttacgacaat  | 420  |
| cctatgagtg tacatttaca ttacaatta cgccctaaag acgcaaagaa agatgaaaaa   | 480  |
| tcacaagtat gtagtggttt ggctatggaa aaatatgaca ttacaaattt aaatgctaaa  | 540  |
| caagataaat caaagaatgg gagcgtgaaa gagttgaaac atatctattc aaaccatatt  | 600  |
| aaaggtaaca agattacagc accaaaacct agtattcaag gtgagctcgg tggaaagcta  | 660  |
| gaagtaagca aagcagcaac tatcaaaca tctgacgtta agcaagaagt taaaaagcaa   | 720  |
| gaagcaaaac aaattgtgaa agcaacagat tggaaacaga ataaagatgg catttggtat  | 780  |
| aaagctgaac atgcttcggt cacagtgaca gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa  | 840  |
| ggtccttgga ctggtcaccc acaagctggg gtattacaaa aagggtcaaac gattaaatat | 900  |
| gatgaggttc aaaaatttga cggtcatggt tgggtatcgt gggaaacggt tgagggcgaa  | 960  |
| actgtataca tgccggtacg cacatgggac gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg  | 1020 |
| ggcgaaatta aataa   | 1035 |

<210> 4

<211> 2961

<212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> Ply2638\_Ply2638 etiquetado His

# ES 2 768 777 T3

<400> 4

|   |     |
|---|-----|
| atgagaggat cgcacccacca tcaccatcac ggatccatgc taactgctat tgactatcctt | 60  |
| acgaaaaaag gttggaaaat atcatctgac cctcgccactt acgatgggta ccctaaaaac  | 120 |
| tacggctaca gaaattacca tgaaaacggc attaatatg atgagttttg tgggtgggttat  | 180 |
| catagagcct ttgatgttta cagtaacgaa actaacgacg tgcctgctgt tactagcggg   | 240 |
| acagttattg aagcaaacga ttacggtaat tttgggtggta cattcggttat tagagacgct | 300 |
| aacgataacg attggatata tgggcatcta caacgtggct caatgagatt tgttgtaggc   | 360 |
| gacaaagtca atcaaggtga cattattggt ttacaaggta atagcaacta ttacgacaat   | 420 |
| cctatgagtg tacatttaca ttacaatta cgccctaaag acgcaaagaa agatgaaaaa    | 480 |
| tcacaagtat gtagtggttt ggctatggaa aaatatgaca ttacaaattt aaatgctaaa   | 540 |

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| caagataaat  | caaagaatgg  | gagcgtgaaa  | gagttgaaac  | atatctattc  | aaaccatatt  | 600  |
| aaaggttaaca | agattacagc  | acaaaaacct  | agtattcaag  | gtgtgggtcat | ccacaatgat  | 660  |
| tatggtagta  | tgacacctag  | tcaataactta | ccatgggttat | atgcacgtga  | gaataacggg  | 720  |
| acacacgtta  | acggttgggc  | tagtgtttat  | gcaaatagaa  | acgaagtgt   | ttggtatcat  | 780  |
| ccgacagact  | acgtagagt   | gcattgtgg   | aatcaatggg  | caaagtctaa  | cttaatcgga  | 840  |
| tttgaagtgt  | gtgagtcgta  | tcctggtaga  | atctcggaca  | aattattctt  | agaaaatgaa  | 900  |
| gaagcgacat  | tgaaagtagc  | tgcggtatgt  | atgaagtcgt  | acggattacc  | agttaatcgc  | 960  |
| aacactgtac  | gtctgcataa  | cgaattcttc  | ggaacttctt  | gtccacatcg  | ttcgtgggac  | 1020 |
| ttgcatgttg  | gcaaagggtga | gccttacaca  | actactaata  | ttaataaaaat | gaaagactac  | 1080 |
| ttcatcaaac  | gcatcaaaca  | ttattatgac  | gggtggaaagc | tagaagtaag  | caaagcagca  | 1140 |
| actatcaaac  | aatctgacgt  | taagcaagaa  | gttaaaaaagc | aagaagcaaa  | acaaattgtg  | 1200 |
| aaagcaacag  | attggaaaca  | gaataaagat  | ggcatttgg   | ataaagctga  | acatgcttcg  | 1260 |
| ttcacagtga  | cagcaccaga  | gggaattatc  | acaagataca  | aaggtccttg  | gactgggtcac | 1320 |
| ccacaagctg  | gtgtattaca  | aaaaggtcaa  | acgattaaat  | atgatgaggt  | tcaaaaattt  | 1380 |
| gacgggtcatg | tttgggtatc  | gtgggaaacg  | tttgagggcg  | aaactgtata  | catgccggta  | 1440 |
| cgcacatggg  | acgctaaaac  | tggtaaagtt  | ggtaagttgt  | ggggcgaaat  | taaagagctc  | 1500 |
| atgctaactg  | ctattgacta  | tcttacgaaa  | aaaggttgga  | aaatatcatc  | tgaccctcgc  | 1560 |
| acttacgatg  | gttaccctaa  | aaactacggc  | tacagaaatt  | accatgaaaa  | cggcattaat  | 1620 |
| tatgatgagt  | tttgtggtgg  | ttatcataga  | gcttttgatg  | tttacagtaa  | cgaaactaac  | 1680 |
| gacgtgcctg  | ctgttactag  | cggaacagtt  | attgaagcaa  | acgattacgg  | taattttgg   | 1740 |
| ggtacattcg  | ttattagaga  | cgctaacgat  | aacgattgga  | tatatgggca  | tctacaacgt  | 1800 |
| ggctcaatgc  | gatttgttgt  | aggcgacaaa  | gtcaatcaag  | gtgacattat  | tggtttacaa  | 1860 |
| ggtaatagca  | actattacga  | caatcctatg  | agtgtacatt  | tacatttaca  | attacgccct  | 1920 |
| aaagacgcaa  | agaaagatga  | aaaatcacia  | gtatgtagtg  | gtttggctat  | ggaaaaatat  | 1980 |
| gacattacaa  | atttaaatgc  | taaacaagat  | aatcaaaga   | atgggagcgt  | gaaagagttg  | 2040 |
| aaacatatct  | attcaaacca  | tattaaaggt  | aacaagatta  | cagcaccaaa  | acctagtatt  | 2100 |
| caaggtgtgg  | tcatccacaa  | tgattatgg   | agtatgacac  | ctagtcaata  | cttaccatgg  | 2160 |
| ttatatgcac  | gtgagaataa  | cggtacacac  | gttaacgggt  | gggctagtgt  | ttatgcaaat  | 2220 |
| agaaacgaag  | tgctttggta  | tcatccgaca  | gactacgtag  | agtggcattg  | tggtaatcaa  | 2280 |
| tgggcaaatg  | ctaacttaat  | cggatttgaa  | gtgtgtgagt  | cgtatcctgg  | tagaatctcg  | 2340 |
| gacaaattat  | tcttagaaaa  | tgaagaagcg  | acattgaaag  | tagctgcgga  | tgtgatgaag  | 2400 |

|  |      |
|--|------|
| tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact gtacgtctgc ataacgaatt cttcggaact  | 2460 |
| tcttgtccac atcggttcgtg ggacttgcac gttggcaaag gtgagcctta cacaactact | 2520 |
| aatattaata aaatgaaaga ctacttcac aaacgcatca aacattatta tgacggtgga   | 2580 |
| aagctagaag taagcaaagc agcaactatc aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa  | 2640 |
| aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca acagattgga aacagaataa agatggcatt  | 2700 |
| tggtataaag ctgaacatgc ttcgttcaca gtgacagcac cagagggaat tatcacaaga  | 2760 |
| tacaaaggtc cttggactgg tcaccacaaa gctgggtgtat tacaaaaagg tcaaacgatt | 2820 |
| aaatatgatg aggttcaaaa atttgacggt catgtttggg tatcgtggga aacgtttgag  | 2880 |
| ggcgaaactg tatacatgcc ggtacgcaca tgggacgcta aaactggtaa agttggtaag  | 2940 |
| ttgtggggcg aaattaaata a  | 2961 |

<210> 5

<211> 1983

<212> ADN

5 <213> artificial

<220>

<223> CHAP11\_M23-2638\_Ami2638\_CBD2638

&lt;400&gt; 5

|  |      |
|--|------|
| atgcaagcaa aattaactaa aaatgagttt atagagtggg tgaaaacttc tgagggaaaa  | 60   |
| caattcaatg tggacttatg gtatggattt caatgctttg attatgccaa tgctggttgg  | 120  |
| aaagttttgt ttggattact tctaaaaggt ttaggtgcaa aagatattcc gttcgctaac  | 180  |
| aacttcgacg gattagctac tgtataccaa aatacaccgg acttccttagc acaacctggc | 240  |
| gacatggtgg tattcggtag caactacggg gctggatatg gtcacgttgc atgggtaatt  | 300  |
| gaagcaactt tagattacat cattgtatat gagcagaatt ggctaggcgg tggctggact  | 360  |
| gacggaatcg aacaacccgg ctgggggttgg gaaaaagtta caagacgaca acatgcttat | 420  |
| gatttccta tgtggtttat ccgtccgaat tttaaaagtg agacagcgcc acgatcagtt   | 480  |
| caatctccta cacaagcacc taaaaaagaa acagctggat ccatgctaac tgctattgac  | 540  |
| tatcttacga aaaaagggtg gaaaatatca tctgaccctc gcacttacga tggttaccct  | 600  |
| aaaaactacg gctacagaaa ttaccatgaa aacggcatta attatgatga gttttgtggg  | 660  |
| ggttatcata gagcttttga tgtttacagt aacgaaacta acgacgtgcc tgctgttact  | 720  |
| agcggaacag ttattgaagc aaacgattac ggtaattttg gtggtacatt cgttattaga  | 780  |
| gacgctaacg ataacgattg gatatatggg catctacaac gtggctcaat gcgatttggt  | 840  |
| gtaggcgaca aagtcaatca aggtgacatt attggttttac aaggtaatag caactattac | 900  |
| gacaatccta tgagtgtaca ttacattta caattacgcc ctaaagacgc aaagaaagat   | 960  |
| gaaaaatcac aagtatgtag tggtttggct atggaaaaat atgacattac aaatttaa    | 1020 |

gctaaacaag ataaatcaaa gaatgggagc gtgaaagagt tgaaacatat ctattcaaac 1080  
catattaaag gtaacaagat tacagcacca aaacctagta ttcaagggtgt ggtcatccac 1140  
aatgattatg gtagtatgac acctagtcaa tacttaccat gggttatatgc acgtgagaat 1200  
aacggtacac acgttaacgg ttgggctagt gtttatgcaa atagaaacga agtgcttttg 1260  
tatcatccga cagactacgt agagtggcat tgtggtaatc aatgggcaaa tgctaactta 1320  
atcggatttg aagtgtgtga gtcgtatcct ggtagaatct cggacaaatt attcttagaa 1380  
aatgaagaag cgacattgaa agtagctgcg gatgtgatga agtcgtacgg attaccagtt 1440  
aatcgcaaca ctgtacgtct gcataacgaa ttcttcggaa cttcttgtcc acatcgttcg 1500  
tgggacttgc atgttggtgaa aggtgagcct tacacaacta ctaatattaa taaaatgaaa 1560  
gactacttca tcaaacgcat caaacattat tatgacggtg gaaagctaga agtaagcaaa 1620  
gcagcaacta tcaaacaatc tgacgttaag caagaagtta aaaagcaaga agcaaaacaa 1680  
attgtgaaag caacagattg gaaacagaat aaagatggca tttggtataa agctgaacat 1740  
gcttcgttca cagtgcagc accagagggg attatcacia gatacaaagg tccttggtact 1800  
ggtcacccac aagctggtgt attacaaaaa ggtcaaacga ttaaataatga tgagggttcaa 1860  
aaatttgacg gtcattgttg ggtatcgtgg gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg 1920  
ccggtacgca catgggacgc taaaactggt aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa 1980  
taa 1983

<210> 6

<211> 2109

<212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> Ami11\_M23-2638\_Ami2638\_CBD2638

# ES 2 768 777 T3

<400> 6

|  |     |
|--|-----|
| aagccacaac ctaaagcagt agaacttaaa atcatcaaag atgtgggttaa aggttatgac | 60  |
| ctacctaagc gtggtagtaa ccctaaaggt atagttatac acaacgacgc agggagcaaa  | 120 |
| ggggcgactg ctgaagcata tcgtaacgga ttagtaaatg cacctttatc aagattagaa  | 180 |
| gcgggcattg cgcatagtta cgtatcaggc aacacagttt ggcaagcctt agatgaatca  | 240 |
| caagtagggtt ggcataccgc taatcaaata ggtaataaat attattacgg tattgaagta | 300 |
| tgtcaatcaa tgggcgcaga taacgcgaca ttcttaaaaa atgaacaggc aactttccaa  | 360 |
| gaatgcgcta gattgttgaa aaaatgggga ttaccagcaa acagaaatac aatcagattg  | 420 |
| cacaatgaat ttacttcaac atcatgccct catagaagtt cggttttaca cactggtttt  | 480 |
| gaccagtaa ctcgcggtct attgccagaa gacaagcggg tgcaacttaa agactacttt   | 540 |



|            |             |            |             |             |             |      |
|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atcaagcaga | ttagggcgta  | catggatggt | aaaataccgg  | ttgccactgt  | ctctaagag   | 600  |
| tcaagcgctt | caagtaatac  | agttaaacca | gttgcaagtg  | caggatccat  | gctaactgct  | 660  |
| attgactatc | ttacgaaaaa  | aggttggaaa | atatcatctg  | accctcgcac  | ttacgatggt  | 720  |
| taccctaaaa | actacggcta  | cagaaattac | catgaaaacg  | gcattaatta  | tgatgagttt  | 780  |
| tgtggtggtt | atcatagagc  | ttttgatggt | tacagtaacg  | aaactaacga  | cgtgcctgct  | 840  |
| gttactagcg | gaacagttat  | tgaagcaaac | gattacggta  | atthttggtgg | tacattcggt  | 900  |
| attagagacg | ctaacgataa  | cgattggata | tatgggcatc  | tacaacgtgg  | ctcaatgcga  | 960  |
| tttgttgtag | gcgacaaagt  | caatcaaggt | gacattattg  | gtttacaagg  | taatagcaac  | 1020 |
| tattacgaca | atcctatgag  | tgtacattta | catttacaat  | tacgccctaa  | agacgcaaag  | 1080 |
| aaagatgaaa | aatcacaagt  | atgtagtggt | ttggctatgg  | aaaaatatga  | cattacaaat  | 1140 |
| ttaaatgcta | aacaagataa  | atcaaagaat | gggagcgtga  | aagagttgaa  | acatatctat  | 1200 |
| tcaaaccata | ttaaaggtaa  | caagattaca | gcacccaaaac | ctagtattca  | agggtgtggtc | 1260 |
| atccacaatg | attatggtag  | tatgacacct | agtcaatact  | taccatgggt  | atatgcacgt  | 1320 |
| gagaataacg | gtacacacgt  | taacggttgg | gctagtgttt  | atgcaaatag  | aaacgaagtg  | 1380 |
| ctttggtatc | atccgacaga  | ctacgtagag | tggcattgtg  | gtaatcaatg  | ggcaaagct   | 1440 |
| aacttaatcg | gatttgaagt  | gtgtgagtcg | tatcctggta  | gaatctcgga  | caaattattc  | 1500 |
| ttagaaaatg | aagaagcgac  | attgaaagta | gctgcggatg  | tgatgaagtc  | gtacggatta  | 1560 |
| ccagttaatc | gcaacactgt  | acgtctgcat | aacgaattct  | tcggaacttc  | ttgtccacat  | 1620 |
| cgttcgtggg | acttgcacgt  | tggcaaaggt | gagccttaca  | caactactaa  | tattaataaa  | 1680 |
| atgaaagact | acttcatcaa  | acgcatcaaa | cattattatg  | acggtggaaa  | gctagaagta  | 1740 |
| agcaaagcag | caactatcaa  | acaatctgac | gttaagcaag  | aagttaaaaa  | gcaagaagca  | 1800 |
| aaacaaattg | tgaaagcaac  | agattggaaa | cagaataaag  | atggcatttg  | gtataaagct  | 1860 |
| gaacatgctt | cgttcacagt  | gacagcacca | gagggaatta  | tcacaagata  | caaaggctct  | 1920 |
| tggactggtc | acccacaagc  | tggtgtatta | caaaaaggtc  | aaacgattaa  | atatgatgag  | 1980 |
| gttcaaaaat | ttgacgggtca | tgtttgggta | tcgtgggaaa  | cgtttgaggg  | cgaaactgta  | 2040 |
| tacatgccgg | tacgcacatg  | ggacgctaaa | actggtaaag  | ttggtaagtt  | gtggggcgaa  | 2100 |
| attaaataa  |             |            |             |             |             | 2109 |

5      <210> 7  
         <211> 1923  
         <212> ADN  
         <213> artificial  
         <220>  
         <223> CHAPTw\_Ami2638\_M23-LST\_CBD2638

<400> 7

|  |      |
|--|------|
| atgaaaaccc tgaacaagc agagtcctac attaagagta aagtaaatac aggaactgat   | 60   |
| tttgatgggt tatatgggta tcagtgtatg gacttagcag tagattatat ttaccatgta  | 120  |
| acagatggta aaataagaat gtggggtaat gctaaggatg cgataaataa ctcttttggt  | 180  |
| ggtactgcta cggatatata aaactaccct gcttttagac ctaagtacgg tgatgtagtc  | 240  |
| gtatggacta ctggtaattt tgcaacttat ggtcatatcg caatagttac taaccctgac  | 300  |
| ccttatggag accttcaata tgttacagtt cttgaacaaa actggaacgg taacgggatt  | 360  |
| tataaaaccg agttagctac aatcagaaca cagcattaca caggaattac acattttatt  | 420  |
| aaagacgcaa agaaagatga aaaatcacia gtatgtagtg gtttggctat ggaaaaatat  | 480  |
| gacattacaa atttaaatgc taaacaagat aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg  | 540  |
| aaacatatct attcaaacca tattaaggt aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt   | 600  |
| caaggtgtgg tcatccacaa tgattatggt agtatgacac ctagtcaata cttacatgg   | 660  |
| ttatatgcac gtgagaataa cggtagacac gttaacgggt gggctagtgt ttatgcaa    | 720  |
| agaaacgaag tgctttggta tcatccgaca gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa  | 780  |
| tgggcaaatg ctaacttaat cggatttgaa gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg  | 840  |
| gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag  | 900  |
| tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact gtacgtctgc ataacgaatt cttcggaa    | 960  |
| tcttgtccac atcgttcgtg ggacttgcac gttggcaaag gtgagcctta cacaactact  | 1020 |
| aatattaata aaatgaaaga ctacttcac aaacgcacaa aacattatta tgacggtgga   | 1080 |
| aagctagaag taagcaaagc agcaactatc aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa  | 1140 |
| aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca acagatgctg caacacatga acattcagca  | 1200 |
| caatggttga ataattacaa aaaaggatat ggttacggtc cttatccatt aggtataaat  | 1260 |
| ggcggatatgc actacggagt tgattttttt atgaatattg gaacaccagt aaaagctatt | 1320 |
| tcaagcggaa aaatagttga agctggttg agtaattacg gaggaggtaa tcaaataagg   | 1380 |
| cttattgaaa atgatggagt gcatagacaa tggatatatg atctaagtaa atataatgtt  | 1440 |
| aaagtaggag attatgtcaa agctggtcaa ataatcggtt ggtctggaag cactggttat  | 1500 |
| tctacagcac cacatttaca cttccaaaga atgggttaatt ctttttcaaa ttcaactgcc | 1560 |
| caagatccaa tgcccttctt aaagagcgca ggatatggaa aagcaggtgg tacagtaact  | 1620 |
| ccaacgccga atacaggttg gaaacagaat aaagatggca tttggtataa agctgaacat  | 1680 |
| gcttcgttca cagtgcagc accagaggga attatcacia gatacaaagg tccttggtact  | 1740 |
| ggtcaccac aagctggtgt attacaaaaa ggtcaaacga ttaaataatga tgaggttcaa  | 1800 |
| aaatttgacg gtcatgtttg ggtatcgtgg gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg  | 1860 |

ccggtacgca catgggacgc taaaactggt aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa 1920

taa 1923

5 <210> 8  
 <211> 1953  
 <212> ADN  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CHAPTw\_Ami2638\_M23-LST\_CWT-LST etiquetado His

&lt;400&gt; 8

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atgagaggat  | cgcacaccca  | tcaccatcac  | ggatccatga  | aaaccctgaa  | acaagcagag  | 60   |
| tcctacatta  | agagtaaagt  | aaatacagga  | actgattttg  | atggttttata | tgggtatcag  | 120  |
| tgtatggact  | tagcagtaga  | ttatatattac | catgtaacag  | atggtaaaat  | aagaatgtgg  | 180  |
| ggtaatgcta  | aggatgcat   | aaataactct  | tttggtggtg  | ctgctacggt  | atataaaaaac | 240  |
| taccctgctt  | ttagacctaa  | gtacgggtgat | gtagtcgtat  | ggactactgg  | taatttttgca | 300  |
| acttatggtc  | atatcgcaat  | agttactaac  | cctgaccctt  | atggagacct  | tcaatatggt  | 360  |
| acagtctctg  | aacaaaactg  | gaacggtaac  | gggattttata | aaaccgagtt  | agctacaatc  | 420  |
| agaacacacg  | attacacagg  | aattacacat  | tttattaaag  | acgcaaagaa  | agatgaaaaa  | 480  |
| tcacaagtat  | gtagtggttt  | ggctatggaa  | aaatatgaca  | ttacaaattt  | aatgctaaa   | 540  |
| caagataaat  | caaagaatgg  | gagcgtgaaa  | gagttgaaac  | atatctattc  | aaaccatatt  | 600  |
| aaaggttaaca | agattacagc  | acaaaaacct  | agtattcaag  | gtgtgggtcat | ccacaatgat  | 660  |
| tatggtagta  | tgacacctag  | tcaatactta  | ccatgggttat | atgcacgtga  | gaataacggt  | 720  |
| acacacgtta  | acggttgggc  | tagtggtttat | gcaaatagaa  | acgaagtgct  | ttgggtatcat | 780  |
| ccgacagact  | acgtagagtg  | gcattgtggt  | aatcaatggg  | caaatgctaa  | cttaatcgga  | 840  |
| tttgaagtgt  | gtgagtcgta  | tcctggtaga  | atctcggaca  | aattattctt  | agaaaatgaa  | 900  |
| gaagcgacat  | tgaaagtagc  | tgccggatgtg | atgaagtcgt  | acggattacc  | agttaatcgc  | 960  |
| aacactgtac  | gtctgcataa  | cgaattcttc  | ggaacttctt  | gtccacatcg  | ttcgtgggac  | 1020 |
| ttgcatgttg  | gcaaagggtga | gccttacaca  | actactaata  | ttaataaaat  | gaaagactac  | 1080 |
| ttcatcaaac  | gcatcaaaca  | ttattatgac  | ggtggaaagc  | tagaagtaag  | caaagcagca  | 1140 |
| actatcaaac  | aatctgacgt  | taagcaagaa  | gttaaaaaagc | aagaagcaaa  | acaaattgtg  | 1200 |
| aaagcaacag  | atgctgcaac  | acatgaacat  | tcagcacaaat | ggttgaataa  | ttacaaaaaa  | 1260 |
| ggatatgggt  | acggtcctta  | tccattaggt  | ataaatggcg  | gtatgcacta  | cggagttgat  | 1320 |
| ttttttatga  | atattggaac  | accagtaaaa  | gctattttcaa | gcggaaaaat  | agttgaagct  | 1380 |
| ggttggagta  | attacggagg  | aggtaatcaa  | ataggtctta  | ttgaaaatga  | tggagtgcac  | 1440 |
| agacaatggg  | atatgcatct  | aagtaaatat  | aatgttaaag  | taggagatta  | tgtcaaagct  | 1500 |

ggtcaaataa tcggttggtc tggaagcact ggttattcta cagcaccaca ttacacttc 1560  
 caaagaatgg ttaattcatt ttcaaattca actgcccaag atccaatgcc tttcttaaag 1620  
 agcgcaggat atggaaaagc aggtggtaca gtaactccaa cgccgaatac aggttggaag 1680  
 acaaacaat atggcacact atataaatca gagtcagcta gcttcacacc taatacagat 1740  
 ataataacaa gaacgactgg tccatttaga agcatgccgc agtcaggagt cttaaagca 1800  
 ggtcaaacaa ttcattatga tgaagtgatg aaacaagacg gtcatgtttg ggtaggttat 1860  
 acaggtaaca gtggccaacg tatttacttg cctgtaagaa catggaataa atctactaat 1920  
 actttaggtg ttctttgggg aactataaag taa 1953

<210> 9

<211> 1518

<212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> M23-LST\_Ami2638\_CBD2638

5

<400> 9

|   |      |
|---|------|
| gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatggttac   | 60   |
| ggtccttata cattaggtat aaatggcggt atgcactacg gagttgattt ttttatgaat   | 120  |
| attggaacac cagtaaaagc tatttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat   | 180  |
| tacggaggag gtaatcaa ataggtcttatt gaaaatgatg gagtgcatag acaatgggtat  | 240  |
| atgcatctaa gtaaataata tgttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaataatc    | 300  |
| ggttgggtctg gaagcactgg ttatttctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatgggt | 360  |
| aattcatttt caaattcaac tgcccaagat ccaatgcctt tcttaaagag cgcaggatat   | 420  |
| ggaaaagcag gtggtacagt aactccaacg ccgaatacag gtgagctctt acgccctaaa   | 480  |
| gacgcaaaga aagatgaaaa atcacaagta tgtagtgggt tggctatgga aaaatatgac   | 540  |
| attacaaatt taaatgctaa acaagataaa tcaaagaatg ggagcgtgaa agagttgaaa   | 600  |
| catatctatt caaaccatat taaaggtaac aagattacag caccaaaacc tagtattcaa   | 660  |
| ggtgtggtca tccacaatga ttatggtagt atgacaccta gtcaatactt accatgggta   | 720  |
| tatgcacgtg agaataacgg tacacacgtt aacgggtggg ctagtggtta tgcaaataga   | 780  |
| aacgaagtgc tttgggtatca tccgacagac tacgtagagt ggcattgtgg taatcaatgg  | 840  |
| gcaaagtcta acttaatcgg atttgaagtg tgtgagtcgt atcctggtag aatctcggac   | 900  |
| aaattattct tagaaaatga agaagcgaca ttgaaagtag ctgcggatgt gatgaagtcg   | 960  |
| tacggattac cagttaatcg caacactgta cgtctgcata acgaattctt cggaacttct   | 1020 |
| tgtccacatc gttcgtggga cttgcatggt ggcaaagggt agccttacac aactactaat   | 1080 |
| attaataaaa tgaaagacta cttcatcaaa cgcacacaa acattattatga cgggtggaaag | 1140 |
| ctagaagtaa gcaaagcagc aactatcaaa caatctgacg ttaagcaaga agttaaaaag   | 1200 |
| caagaagcaa aacaaattgt gaaagcaaca gattggaaac agaataaaga tggcatttgg   | 1260 |
| tataaagctg aacatgcttc gttcacagtg acagcaccag aggggaattat cacaagatac  | 1320 |
| aaaggtcctt ggactgggtca cccacaagct ggtgtattac aaaaagggtca aacgattaaa | 1380 |
| tatgatgagg ttcaaaaatt tgacgggtcat gtttgggtat cgtgggaaac gtttgagggc  | 1440 |
| gaaactgtat acatgccggt acgcacatgg gacgctaaaa ctggtaaagt tggttaagttg  | 1500 |
| tggggagcaaa ttaaataa  | 1518 |



<210> 10  
 <211> 1521  
 <212> ADN  
 <213> artificial  
 5 <220>  
 <223> LST\_LST etiquetado His  
 <400> 10  
 atgagaggat cgcatcacca tcaccatcac ggatccgctg caacacatga acattcagca 60  
 caatggttga ataattacaa aaaaggatat ggttacggtc cttatccatt aggtataaat 120  
 ggcggtatgc actacggagt tgattttttt atgaatattg gaacaccagt aaaagctatt 180  
 tcaagcggaa aaatagttga agctggttgg agtaattacg gaggaggtaa tcaaataggt 240  
 cttattgaaa atgatggagt gcatagacaa tggatatatgc atctaagtaa atataatggt 300  
 aaagtaggag attatgtcaa agctggtcaa ataatcgggt ggtctggaag cactggttat 360  
 tctacagcac cacatttaca cttccaaaga atggttaatt ctttttcaaa ttcaactgcc 420  
 caagatccaa tgccttttctt aaagagcgca ggatatggaa aagcaggtgg tacagtaact 480  
 ccaacgccga atacaggttg gaaaacaaac aaatatggca cactatataa atcagagtca 540  
 gctagcttca cacctaatac agatataata acaagaacga ctggtccatt tagaagcatg 600  
 ccgcagtcag gagtcttaaa agcaggtcaa acaattcatt atgatgaagt gatgaaacaa 660  
 gacggtcatg tttgggtagg ttatacaggt aacagtggcc aacgtattta cttgcctgta 720  
 agaacatgga ataaatctac taatacttta ggtgttcttt ggggaactat aaaggagctc 780  
 gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatggttac 840  
 ggtccttata cattaggtat aaatggcggg atgcactacg gagttgattt ttttatgaat 900  
 attggaacac cagtaaaagc tatttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat 960  
 tacggaggag gtaatcaaat aggtcttatt gaaaatgatg gagtgcatac acaatggtat 1020  
 atgcatctaa gtaaataata tgttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaaataatc 1080  
 ggttggtctg gaagcactgg ttattctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatggtt 1140

|            |            |            |            |            |            |            |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| aattcat    | tttt       | caaattcaac | tgcccaagat | ccaatgcctt | tcttaaagag | cgcaggatat | 1200 |
| ggaaaagcag | gtggtacagt | aactccaacg | ccgaatacag | gttggaaaac | aaacaaatat | 1260       |      |
| ggcacactat | ataaatcaga | gtcagctagc | ttcacaccta | atacagatat | aataacaaga | 1320       |      |
| acgactgggc | catttagaag | catgccgcag | tcaggagtct | taaaagcagg | tcaaacaatt | 1380       |      |
| cattatgatg | aagtgatgaa | acaagacggg | catgtttggg | taggttatac | aggtaacagt | 1440       |      |
| ggccaacgta | tttacttgcc | tgtaagaaca | tggaataaat | ctactaatac | tttaggtggt | 1500       |      |
| ctttggggaa | ctataaagtg | a          |            |            |            | 1521       |      |

<210> 11

<211> 1245

<212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> M23-LST\_M23\_LST-CWT-LST etiquetado His

5

<400> 11

|             |            |             |             |             |             |      |
|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atgagaggat  | cgcatcacca | tcaccatcac  | ggatccgctg  | caacacatga  | acattcagca  | 60   |
| caatgggttga | ataattacaa | aaaaggatat  | ggttacggtc  | cttatccatt  | aggtataaat  | 120  |
| ggcgggtatgc | actacggagt | tgatTTTTTT  | atgaatattg  | gaacaccagt  | aaaagctatt  | 180  |
| tcaagcggaa  | aaatagttga | agctgggttg  | agtaattacg  | gaggaggtaa  | tcaaataagg  | 240  |
| cttattgaaa  | atgatggagt | gcatagacaa  | tggtatatgc  | atctaagtaa  | atataatggt  | 300  |
| aaagtaggag  | attatgtcaa | agctgggtcaa | ataatcgggt  | ggctctggaag | cactgggttat | 360  |
| tctacagcac  | cacatttaca | cttccaaaga  | atgggttaatt | cattttcaaa  | ttcaactgcc  | 420  |
| caagatccaa  | tgcttttctt | aaagagcgca  | ggatatggaa  | aagcaggtgg  | tacagtaact  | 480  |
| ccaacgccga  | atacaggtga | gctcgctgca  | acacatgaac  | attcagcaca  | atgggttgaat | 540  |
| aattacaaaa  | aaggatatgg | ttacgggtcct | tatccattag  | gtataaatgg  | cggtatgcac  | 600  |
| tacggagttg  | atTTTTTTT  | gaatattgga  | acaccagtaa  | aagctatttc  | aagcggaaaa  | 660  |
| atagttgaag  | ctgggttgag | taattacgga  | ggaggtaatc  | aaataggtct  | tattgaaaat  | 720  |
| gatggagtgc  | atagacaatg | gtatatgcat  | ctaagtaa    | ataatgttaa  | agtaggagat  | 780  |
| tatgtcaaag  | ctgggtcaa  | aatcgggttg  | tctggaagca  | ctgggttattc | tacagcacca  | 840  |
| cattttacact | tccaaagaat | gggttaattca | ttttcaaatt  | caactgcccc  | agatccaatg  | 900  |
| cctttcttaa  | agagcgcagg | atatggaaaa  | gcaggtggta  | cagtaactcc  | aacgccgaat  | 960  |
| acaggttgga  | aaacaaacaa | atatggcaca  | ctatataaat  | cagagtcagc  | tagcttcaca  | 1020 |
| cctaatacag  | atataataac | aagaacgact  | gggtccattta | gaagcatgcc  | gcagtcagga  | 1080 |
| gtcttaaaaag | caggtcaaac | aattcattat  | gatgaagtga  | tgaaacaaga  | cggtcatggt  | 1140 |
| tgggtagggt  | atacaggtaa | cagtggtccaa | cgtattttact | tgcttgtaag  | aacatggaat  | 1200 |
| 5           | aaatctacta | atactttagg  | tggtcttttg  | ggaactataa  | agtga       | 1245 |

<210> 12

<211> 285

<212> ADN

<213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

|    |   |     |
|----|---|-----|
|    | <400> 12  |     |
|    | tggaacaga ataaagatgg catttggtat aaagctgaac atgcttcgtt cacagtgaca    | 60  |
|    | gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa ggtccttgga ctggtcaccc acaagctggg   | 120 |
|    | gtattacaaa aaggtcaaac gattaaatat gatgaggttc aaaaatttga cggtcagtgt   | 180 |
|    | tgggtatcgt gggaaacgtt tgagggcgaa actgtataca tgccggtacg cacatgggac   | 240 |
| 5  | gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg ggcgaaatta aataa                   | 285 |
|    | <210> 13  |     |
|    | <211> 279   |     |
|    | <212> ADN   |     |
|    | <213> <i>Staphylococcus simulans</i>                                |     |
|    | <400> 13  |     |
|    | tggaacaaa acaaatatgg cacactatat aaatcagagt cagctagctt cacaccta      | 60  |
|    | acagatatata taacaagaac gactgggtcca tttagaagca tgccgcagtc aggagtctta | 120 |
|    | aaagcaggtc aaacaattca ttatgatgaa gtgatgaaac aagacgggtca tgtttgggta  | 180 |
|    | ggttatacag gtaacagtgg ccaacgtatt tacttgcctg taagaacatg gaataaatct   | 240 |
| 10 | actaatactt taggtgttct ttggggaact ataaagtga                          | 279 |
|    | <210> 14  |     |
|    | <211> 438   |     |
|    | <212> ADN   |     |
|    | <213> Bacteriófago de <i>Staphylococcus aureus</i> 2638a            |     |
|    | <400> 14  |     |
|    | atgctaactg ctattgacta tcttacgaaa aaaggttgga aaatatcatc tgaccctcgc   | 60  |
|    | acttacgatg gttaccctaa aaactacggc tacagaaatt accatgaaaa cggcattaat   | 120 |
|    | tatgatgagt tttgtgggtg ttatcataga gcttttgatg tttacagtaa cgaaactaac   | 180 |
|    | gacgtgcctg ctgttactag cggaacagtt attgaagcaa acgattacgg taattttggg   | 240 |
|    | ggtacattcg ttattagaga cgctaacgat aacgattgga tataatgggca tctacaacgt  | 300 |
|    | ggctcaatgc gatttggtgt aggcgacaaa gtcaatcaag gtgacattat tggtttataa   | 360 |
|    | ggtaatatgca actattacga caatcctatg agtgtacatt tacatttaca attacgccct  | 420 |
|    | aaagacgcaa agaaagat   | 438 |
|    | <210> 15  |     |
| 15 | <211> 420   |     |
|    | <212> ADN   |     |
|    | <213> <i>Staphylococcus simulans</i>                                |     |

<400> 15

|  |     |
|--|-----|
| gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatggttac  | 60  |
| ggtccttatac cattaggtat aaatggcggg atgcactacg gagttgattt ttttatgaat | 120 |
| attggaacac cagtaaaagc tatttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat  | 180 |
| tacggaggag gtaatcaa atgtcttatt gaaaatgatg gagtgcatag acaatgggtat   | 240 |
| atgcatctaa gtaaatataa tgttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaaataatc  | 300 |
| ggttgggtctg gaagcactgg ttattctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatgggt | 360 |
| aattcattttt caaattcaac tgcccaagat ccaatgcctt tcttaaagag cgcaggatat | 420 |

<210> 16

<211> 510

5 <212> ADN

<213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

<400> 16

|   |     |
|---|-----|
| ggtaacaaga ttacagcacc aaaacctagt attcaagggtg tgggtcatcca caatgattat | 60  |
| ggtagtatga cacctagtca atacttacca tggttatatg cacgtgagaa taacggtaca   | 120 |
| cacgttaacg gttgggctag tgtttatgca aatagaaacg aagtgctttg gtatcatccg   | 180 |
| acagactacg tagagtggca ttgtggtaat caatgggcaa atgctaactt aatcggattt   | 240 |
| gaagtgtgtg agtcgtatcc tggtagaatc tcggacaaat tattcttaga aaatgaagaa   | 300 |
| gcgacattga aagtagctgc ggatgtgatg aagtcgtacg gattaccagt taatcgcaac   | 360 |
| actgtacgtc tgcataacga attcttcgga acttcttgtc cacatcgttc gtgggacttg   | 420 |
| catgttggca aaggtgagcc ttacacaact actaatatta ataaaatgaa agactacttc   | 480 |
| atcaaacgca tcaaacatta ttatgacggt                                    | 510 |

<210> 17

10 <211> 642

<212> ADN

<213> Fago de *Staphylococcus aureus* phi 11

<400> 17

|  |     |
|--|-----|
| aagccacaac ctaaagcagt agaacttaaa atcatcaaag atgtgggttaa aggttatgac | 60  |
| ctacctaagc gtggtagtaa ccctaaaggt atagttatac acaacgacgc agggagcaaa  | 120 |
| ggggcgactg ctgaagcata tcgtaacgga ttagtaaatg cacctttatc aagattagaa  | 180 |
| gcgggcattg cgcatagtta cgtatcaggc aacacagttt ggcaagcctt agatgaatca  | 240 |
| caagtagggtt ggcataccgc taatcaaata ggtaataaat attattacgg tattgaagta | 300 |
| tgtcaatcaa tgggcgcaga taacgcgaca ttcttaaaaa atgaacaggc aactttccaa  | 360 |

15

|    |   |     |
|----|---|-----|
|    | gaatgcgcta gattgttgaa aaaatgggga ttaccagcaa acagaaatac aatcagattg   | 420 |
|    | cacaatgaat ttacttcaac atcatgccct catagaagtt cgggttttaca cactgggtttt | 480 |
|    | gacccagtaa ctcgcggtct attgccagaa gacaagcggg tgcaacttaa agactacttt   | 540 |
|    | atcaagcaga ttagggcgta catggatggg aaaataccgg ttgccactgt ctctaagag    | 600 |
|    | tcaagcgctt caagtaatac agttaaacca gttgcaagtg ca                      | 642 |
|    | <210> 18  |     |
|    | <211> 516   |     |
| 5  | <212> ADN   |     |
|    | <213> Fago de <i>Staphylococcus aureus</i> phi 11                   |     |
|    | <400> 18  |     |
|    | atgcaagcaa aattaactaa aaatgagttt atagagtggg tgaaaacttc tgagggaaaa   | 60  |
|    | caattcaatg tggacttatg gtatggattt caatgctttg attatgccaa tgctgggttg   | 120 |
|    | aaagttttgt ttggattact tctaaaagggt ttaggtgcaa aagatattcc gttcgtaac   | 180 |
|    | aacttcgacg gattagctac tgtataccaa aatacaccgg acttccttagc acaacctggc  | 240 |
|    | gacatgggtg tattcggtag caactacggg gctggatatg gtcacgttgc atgggtaatt   | 300 |
|    | gaagcaactt tagattacat cattgtatat gagcagaatt ggctaggcgg tggctggact   | 360 |
|    | gacggaatcg aacaacccgg ctgggggttg gaaaaagtta caagacgaca acatgcttat   | 420 |
|    | gatttcctta tgtgggtttat ccgtccgaat tttaaaagtg agacagcgcc acgatcagtt  | 480 |
|    | caatctccta cacaagcacc taaaaaagaa acagct                             | 516 |
|    | <210> 19  |     |
| 10 | <211> 420   |     |
|    | <212> ADN   |     |
|    | <213> Fago de <i>Staphylococcus</i> Twort                           |     |
|    | <400> 19  |     |
|    | atgaaaacc tgaacaagc agagtcctac attaagagta aagtaaatac aggaactgat     | 60  |
|    | tttgatggtt tatatgggta tcagtgtatg gacttagcag tagattatat ttaccatgta   | 120 |
|    | acagatggta aaataagaat gtgggggtaat gctaaggatg cgataaataa ctcttttggt  | 180 |
|    | ggtactgcta cggatatata aaactaccct gcttttagac ctaagtacgg tgatgtagtc   | 240 |
|    | gtatggacta ctggtaattt tgcaacttat ggtcatatcg caatagttac taaccctgac   | 300 |
|    | ccttatggag accttcaata tgttacagtt cttgaacaaa actggaacgg taacgggatt   | 360 |
|    | tataaaaccg agttagctac aatcagaaca cacgattaca caggaattac acattttatt   | 420 |
| 15 | <210> 20  |     |
|    | <211> 1851  |     |
|    | <212> ADN   |     |
|    | <213> artificial  |     |
|    | <220>   |     |
| 20 | <223> M23-2638_Ami2638_CBD2638_CBD2638                              |     |

<400> 20

|  |      |
|--|------|
| atgctaactg ctattgacta tcttacgaaa aaaggttgga aaatatcatc tgaccctcgc  | 60   |
| acttacgatg gttaccctaa aaactacggc tacagaaatt accatgaaaa cggcattaat  | 120  |
| tatgatgagt tttgtggtgg ttatcataga gcttttgatg tttacagtaa cgaaactaac  | 180  |
| gacgtgcctg ctgttactag cggaacagtt attgaagcaa acgattacgg taattttggt  | 240  |
| ggtacattcg ttattagaga cgctaacgat aacgattgga tatatgggca tctacaacgt  | 300  |
| ggctcaatgc gatttgttgt aggcgacaaa gtcaatcaag gtgacattat tggtttacia  | 360  |
| ggtaatagca actattacga caatcctatg agtgtacatt tacatttaca attacgcct   | 420  |
| aaagacgcaa agaaagatga aaaatcacaa gtatgtagtg gtttggtat ggaaaaatat   | 480  |
| gacattacia atttaaatgc taaacaagat aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg  | 540  |
| aaacatatct attcaaacca tattaaggt aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt   | 600  |
| caaggtgtgg tcatccacia tgattatggt agtatgacac ctagtcaata cttaccatgg  | 660  |
| ttatatgcac gtgagaataa cggtagcac gttaacggtt gggctagtgt ttatgcaaat   | 720  |
| agaaacgaag tgctttggtg tcatccgaca gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa  | 780  |
| tgggcaaatg ctaacttaat cggatttgaa gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg  | 840  |
| gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag  | 900  |
| tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact gtacgtctgc ataacgaatt cttcggaact  | 960  |
| tcttgtccac atcgttcgtg ggacttgcac gttggcaaaag gtgagcctta cacaactact | 1020 |
| aatattaata aaatgaaaga ctacttcac aaacgcacaa aacattatta tgacggtgga   | 1080 |
| aagctagaag taagcaaagc agcaactatc aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa  | 1140 |
| aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca acagattgga aacagaataa agatggcatt  | 1200 |
| tggatataag ctgaacatgc ttcgttcaca gtgacagcac cagagggaat tatcacaaga  | 1260 |
| tacaaaggtc cttggactgg tcacccacia gctggtgtat tacaaaaagg tcaaacgatt  | 1320 |
| aaatatgatg aggttcaaaa atttgacggt catgtttggg tatcgtggga aacgtttgag  | 1380 |
| ggcgaaaactg tatacatgcc ggtacgcaca tgggacgcta aaactggtaa agttggtaag | 1440 |
| ttgtggggcg aaattaaaga gctcgttgga aagctagaag taagcaaagc agcaactatc  | 1500 |
| aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca  | 1560 |
| acagattgga aacagaataa agatggcatt tggatataag ctgaacatgc ttcgttcaca  | 1620 |
| gtgacagcac cagagggaat tatcacaaga tacaaaggtc cttggactgg tcacccacia  | 1680 |
| gctggtgtat tacaaaaagg tcaaacgatt aaatatgatg aggttcaaaa atttgacggt  | 1740 |
| catgtttggg tatcgtggga aacgtttgag ggcgaaaactg tatacatgcc ggtacgcaca | 1800 |



|   |   |             |
|---|---|-------------|
|   | <b>tgggacgcta aaactggtaa agttggtaag ttgtggggcg aaattaaata a</b> | <b>1851</b> |
|   | <210> 21  |             |
| 5 | <211> 498   |             |
|   | <212> PRT   |             |
|   | <213> artificial  |             |
|   | <220>   |             |
|   | <223> Ply2638 etiquetado His                                    |             |

# ES 2 768 777 T3

<400> 21

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Leu Thr Ala  
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser Ser Asp Pro Arg  
20 25 30

Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg Asn Tyr His Glu  
35 40 45

Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr His Arg Ala Phe  
50 55 60

Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala Val Thr Ser Gly  
65 70 75 80

Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly Gly Thr Phe Val  
85 90 95

Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly His Leu Gln Arg  
100 105 110

Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly Asp Lys Val Asn Gln Gly Asp Ile  
115 120 125

Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Tyr Asp Asn Pro Met Ser Val  
130 135 140

His Leu His Leu Gln Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys  
145 150 155 160

Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn  
165 170 175

Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu  
180 185 190

Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro  
195 200 205

# ES 2 768 777 T3

Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met  
 210 215 220  
 Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly  
 225 230 235 240  
 Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val  
 245 250 255  
 Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly Asn Gln  
 260 265 270  
 Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro  
 275 280 285  
 Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu  
 290 295 300  
 Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg  
 305 310 315 320  
 Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys Pro His  
 325 330 335  
 Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr  
 340 345 350  
 Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr  
 355 360 365  
 Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln  
 370 375 380  
 Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val  
 385 390 395 400  
 Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala  
 405 410 415  
 Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg  
 420 425 430  
 Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys  
 435 440 445  
 Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val

450

455

460

Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val  
465 470 475 480

Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu  
485 490 495

Ile Lys

<210> 22

<211> 361

5 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Ami2638\_CBD2638 etiquetado His

# ES 2 768 777 T3

<400> 22

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Leu Arg Pro Lys  
1 5 10 15

Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met  
20 25 30

Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys  
35 40 45

Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys  
50 55 60

Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile  
65 70 75 80

His Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu  
85 90 95

Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val  
100 105 110

Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val  
115 120 125

Glu Trp His Cys Gly Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe  
130 135 140

Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu  
145 150 155 160

Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser  
165 170 175

Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe  
180 185 190

Phe Gly Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys  
195 200 205

Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe  
210 215 220

Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser  
225 230 235 240

Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys  
245 250 255

Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys  
260 265 270

Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala  
275 280 285

Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro  
290 295 300

Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val  
305 310 315 320

Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly  
325 330 335

Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys  
340 345 350

Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
355 360

<210> 23

<211> 344

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> M23-2638\_CBD2638 etiquetado His

<400> 23



# ES 2 768 777 T3

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

# ES 2 768 777 T3

Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro  
260 265 270

Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln  
275 280 285

Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln  
290 295 300

Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu  
305 310 315 320

Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val  
325 330 335

Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
340

<210> 24

<211> 986

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Ply2638\_Ply2638 etiquetado His

5

# ES 2 768 777 T3

<400> 24

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Leu Thr Ala  
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser Ser Asp Pro Arg  
20 25 30

Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg Asn Tyr His Glu  
35 40 45

Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr His Arg Ala Phe  
50 55 60

Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala Val Thr Ser Gly  
65 70 75 80

Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly Gly Thr Phe Val  
85 90 95

Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly His Leu Gln Arg  
100 105 110

# ES 2 768 777 T3

Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly Asp Lys Val Asn Gln Gly Asp Ile  
 115 120 125  
 Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Tyr Asp Asn Pro Met Ser Val  
 130 135 140  
 His Leu His Leu Gln Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys  
 145 150 155 160  
 Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn  
 165 170 175  
 Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu  
 180 185 190  
 Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met  
 210 215 220  
 Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly  
 225 230 235 240  
 Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val  
 245 250 255  
 Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly Asn Gln  
 260 265 270  
 Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro  
 275 280 285  
 Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu  
 290 295 300  
 Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg  
 305 310 315 320  
 Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys Pro His  
 325 330 335  
 Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr  
 340 345 350  
 Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr  
 355 360 365

# ES 2 768 777 T3

Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln  
370 375 380

Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val  
385 390 395 400

Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala  
405 410 415

Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg  
420 425 430

Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys  
435 440 445

Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val  
450 455 460

Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val  
465 470 475 480

Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu  
485 490 495

Ile Lys Glu Leu Met Leu Thr Ala Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly  
500 505 510

Trp Lys Ile Ser Ser Asp Pro Arg Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn  
515 520 525

Tyr Gly Tyr Arg Asn Tyr His Glu Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe  
530 535 540

Cys Gly Gly Tyr His Arg Ala Phe Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn  
545 550 555 560

Asp Val Pro Ala Val Thr Ser Gly Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr  
565 570 575

Gly Asn Phe Gly Gly Thr Phe Val Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp  
580 585 590

Trp Ile Tyr Gly His Leu Gln Arg Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly  
595 600 605

Asp Lys Val Asn Gln Gly Asp Ile Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn

ES 2 768 777 T3

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 610        |            |            |            | 615        |            |            |            | 620        |            |            |            |            |            |            |            |
| Tyr<br>625 | Tyr        | Asp        | Asn        | Pro        | Met<br>630 | Ser        | Val        | His        | Leu        | His<br>635 | Leu        | Gln        | Leu        | Arg        | Pro<br>640 |
| Lys        | Asp        | Ala        | Lys        | Lys<br>645 | Asp        | Glu        | Lys        | Ser        | Gln<br>650 | Val        | Cys        | Ser        | Gly        | Leu<br>655 | Ala        |
| Met        | Glu        | Lys        | Tyr<br>660 | Asp        | Ile        | Thr        | Asn        | Leu<br>665 | Asn        | Ala        | Lys        | Gln        | Asp<br>670 | Lys        | Ser        |
| Lys        | Asn        | Gly<br>675 | Ser        | Val        | Lys        | Glu        | Leu<br>680 | Lys        | His        | Ile        | Tyr        | Ser<br>685 | Asn        | His        | Ile        |
| Lys        | Gly<br>690 | Asn        | Lys        | Ile        | Thr        | Ala<br>695 | Pro        | Lys        | Pro        | Ser        | Ile<br>700 | Gln        | Gly        | Val        | Val        |
| Ile<br>705 | His        | Asn        | Asp        | Tyr        | Gly<br>710 | Ser        | Met        | Thr        | Pro        | Ser<br>715 | Gln        | Tyr        | Leu        | Pro        | Trp<br>720 |
| Leu        | Tyr        | Ala        | Arg        | Glu<br>725 | Asn        | Asn        | Gly        | Thr        | His<br>730 | Val        | Asn        | Gly        | Trp        | Ala<br>735 | Ser        |
| Val        | Tyr        | Ala        | Asn<br>740 | Arg        | Asn        | Glu        | Val        | Leu<br>745 | Trp        | Tyr        | His        | Pro        | Thr<br>750 | Asp        | Tyr        |
| Val        | Glu        | Trp<br>755 | His        | Cys        | Gly        | Asn        | Gln<br>760 | Trp        | Ala        | Asn        | Ala        | Asn<br>765 | Leu        | Ile        | Gly        |
| Phe<br>770 | Glu        | Val        | Cys        | Glu        | Ser        | Tyr<br>775 | Pro        | Gly        | Arg        | Ile        | Ser<br>780 | Asp        | Lys        | Leu        | Phe        |
| Leu<br>785 | Glu        | Asn        | Glu        | Glu        | Ala<br>790 | Thr        | Leu        | Lys        | Val        | Ala<br>795 | Ala        | Asp        | Val        | Met        | Lys<br>800 |
| Ser        | Tyr        | Gly        | Leu        | Pro<br>805 | Val        | Asn        | Arg        | Asn        | Thr<br>810 | Val        | Arg        | Leu        | His        | Asn<br>815 | Glu        |
| Phe        | Phe        | Gly        | Thr<br>820 | Ser        | Cys        | Pro        | His        | Arg<br>825 | Ser        | Trp        | Asp        | Leu        | His<br>830 | Val        | Gly        |
| Lys        | Gly        | Glu<br>835 | Pro        | Tyr        | Thr        | Thr        | Thr<br>840 | Asn        | Ile        | Asn        | Lys        | Met<br>845 | Lys        | Asp        | Tyr        |
| Phe        | Ile<br>850 | Lys        | Arg        | Ile        | Lys        | His<br>855 | Tyr        | Tyr        | Asp        | Gly        | Gly<br>860 | Lys        | Leu        | Glu        | Val        |

Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys  
865 870 875 880

Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn  
885 890 895

Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr  
900 905 910

Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His  
915 920 925

Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu  
930 935 940

Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu  
945 950 955 960

Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly  
965 970 975

Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
980 985

<210> 25

<211> 672

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CHAP11\_M23-2638\_Ami2638\_CBD2638 etiquetado His

# ES 2 768 777 T3

<400> 25

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Gln Ala Lys  
1 5 10 15

Leu Thr Lys Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys  
20 25 30

Gln Phe Asn Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala  
35 40 45

Asn Ala Gly Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly  
50 55 60

Ala Lys Asp Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val  
65 70 75 80

Tyr Gln Asn Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val



ES 2 768 777 T3

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

# ES 2 768 777 T3

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

# ES 2 768 777 T3

Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys  
595 600 605

Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln  
610 615 620

Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val  
625 630 635 640

Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr  
645 650 655

Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
660 665 670

<210> 26

<211> 714

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Ami11\_M23-2638\_Ami2638\_CBD2638 etiquetado His

5

# ES 2 768 777 T3

<400> 26

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

# ES 2 768 777 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Thr | Phe | Gln | Glu | Cys | Ala | Arg | Leu | Leu | Lys | Lys | Trp | Gly | Leu | Pro |
| 130 |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Ala | Asn | Arg | Asn | Thr | Ile | Arg | Leu | His | Asn | Glu | Phe | Thr | Ser | Thr | Ser |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Cys | Pro | His | Arg | Ser | Ser | Val | Leu | His | Thr | Gly | Phe | Asp | Pro | Val | Thr |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Arg | Gly | Leu | Leu | Pro | Glu | Asp | Lys | Arg | Leu | Gln | Leu | Lys | Asp | Tyr | Phe |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Ile | Lys | Gln | Ile | Arg | Ala | Tyr | Met | Asp | Gly | Lys | Ile | Pro | Val | Ala | Thr |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Val | Ser | Asn | Glu | Ser | Ser | Ala | Ser | Ser | Asn | Thr | Val | Lys | Pro | Val | Ala |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Ser | Ala | Gly | Ser | Met | Leu | Thr | Ala | Ile | Asp | Tyr | Leu | Thr | Lys | Lys | Gly |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Trp | Lys | Ile | Ser | Ser | Asp | Pro | Arg | Thr | Tyr | Asp | Gly | Tyr | Pro | Lys | Asn |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Tyr | Gly | Tyr | Arg | Asn | Tyr | His | Glu | Asn | Gly | Ile | Asn | Tyr | Asp | Glu | Phe |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Cys | Gly | Gly | Tyr | His | Arg | Ala | Phe | Asp | Val | Tyr | Ser | Asn | Glu | Thr | Asn |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Asp | Val | Pro | Ala | Val | Thr | Ser | Gly | Thr | Val | Ile | Glu | Ala | Asn | Asp | Tyr |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Gly | Asn | Phe | Gly | Gly | Thr | Phe | Val | Ile | Arg | Asp | Ala | Asn | Asp | Asn | Asp |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Trp | Ile | Tyr | Gly | His | Leu | Gln | Arg | Gly | Ser | Met | Arg | Phe | Val | Val | Gly |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Asp | Lys | Val | Asn | Gln | Gly | Asp | Ile | Ile | Gly | Leu | Gln | Gly | Asn | Ser | Asn |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Tyr | Tyr | Asp | Asn | Pro | Met | Ser | Val | His | Leu | His | Leu | Gln | Leu | Arg | Pro |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Lys | Asp | Ala | Lys | Lys | Asp | Glu | Lys | Ser | Gln | Val | Cys | Ser | Gly | Leu | Ala |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |

# ES 2 768 777 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Glu | Lys | Tyr | Asp | Ile | Thr | Asn | Leu | Asn | Ala | Lys | Gln | Asp | Lys | Ser | 385 | 390 | 395 | 400 |
| Lys | Asn | Gly | Ser | Val | Lys | Glu | Leu | Lys | His | Ile | Tyr | Ser | Asn | His | Ile | 405 | 410 | 415 |     |
| Lys | Gly | Asn | Lys | Ile | Thr | Ala | Pro | Lys | Pro | Ser | Ile | Gln | Gly | Val | Val | 420 | 425 | 430 |     |
| Ile | His | Asn | Asp | Tyr | Gly | Ser | Met | Thr | Pro | Ser | Gln | Tyr | Leu | Pro | Trp | 435 | 440 | 445 |     |
| Leu | Tyr | Ala | Arg | Glu | Asn | Asn | Gly | Thr | His | Val | Asn | Gly | Trp | Ala | Ser | 450 | 455 | 460 |     |
| Val | Tyr | Ala | Asn | Arg | Asn | Glu | Val | Leu | Trp | Tyr | His | Pro | Thr | Asp | Tyr | 465 | 470 | 475 | 480 |
| Val | Glu | Trp | His | Cys | Gly | Asn | Gln | Trp | Ala | Asn | Ala | Asn | Leu | Ile | Gly | 485 | 490 | 495 |     |
| Phe | Glu | Val | Cys | Glu | Ser | Tyr | Pro | Gly | Arg | Ile | Ser | Asp | Lys | Leu | Phe | 500 | 505 | 510 |     |
| Leu | Glu | Asn | Glu | Glu | Ala | Thr | Leu | Lys | Val | Ala | Ala | Asp | Val | Met | Lys | 515 | 520 | 525 |     |
| Ser | Tyr | Gly | Leu | Pro | Val | Asn | Arg | Asn | Thr | Val | Arg | Leu | His | Asn | Glu | 530 | 535 | 540 |     |
| Phe | Phe | Gly | Thr | Ser | Cys | Pro | His | Arg | Ser | Trp | Asp | Leu | His | Val | Gly | 545 | 550 | 555 | 560 |
| Lys | Gly | Glu | Pro | Tyr | Thr | Thr | Thr | Asn | Ile | Asn | Lys | Met | Lys | Asp | Tyr | 565 | 570 | 575 |     |
| Phe | Ile | Lys | Arg | Ile | Lys | His | Tyr | Tyr | Asp | Gly | Gly | Lys | Leu | Glu | Val | 580 | 585 | 590 |     |
| Ser | Lys | Ala | Ala | Thr | Ile | Lys | Gln | Ser | Asp | Val | Lys | Gln | Glu | Val | Lys | 595 | 600 | 605 |     |
| Lys | Gln | Glu | Ala | Lys | Gln | Ile | Val | Lys | Ala | Thr | Asp | Trp | Lys | Gln | Asn | 610 | 615 | 620 |     |
| Lys | Asp | Gly | Ile | Trp | Tyr | Lys | Ala | Glu | His | Ala | Ser | Phe | Thr | Val | Thr | 625 | 630 | 635 | 640 |

Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His  
645 650 655

Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu  
660 665 670

Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu  
675 680 685

Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly  
690 695 700

Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
705 710

<210> 27

<211> 652

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CHAPTw\_Ami2638\_M23-LST\_CBD2638 etiquetado His

5

# ES 2 768 777 T3

<400> 27

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

Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn Thr Gly Thr Asp  
20 25 30

Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu Ala Val Asp Tyr  
35 40 45

Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp Gly Asn Ala Lys  
50 55 60

Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr Val Tyr Lys Asn  
65 70 75 80

Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val Val Trp Thr Thr  
85 90 95

Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val Thr Asn Pro Asp  
100 105 110

Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu Gln Asn Trp Asn  
115 120 125



# ES 2 768 777 T3

Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile Arg Thr His Asp  
 130 135 140  
 Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys  
 145 150 155 160  
 Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn  
 165 170 175  
 Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu  
 180 185 190  
 Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met  
 210 215 220  
 Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly  
 225 230 235 240  
 Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val  
 245 250 255  
 Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly Asn Gln  
 260 265 270  
 Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro  
 275 280 285  
 Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu  
 290 295 300  
 Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg  
 305 310 315 320  
 Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys Pro His  
 325 330 335  
 Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr  
 340 345 350  
 Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr  
 355 360 365  
 Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln  
 370 375 380

# ES 2 768 777 T3

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

625

630

635

640

Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
645 650

<210> 28

<211> 650

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CHAPTw\_Ami2638\_M23-LST\_CWT-LST etiquetado His

5

# ES 2 768 777 T3

<400> 28

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

Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn Thr Gly Thr Asp  
20 25 30

Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu Ala Val Asp Tyr  
35 40 45

Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp Gly Asn Ala Lys  
50 55 60

Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr Val Tyr Lys Asn  
65 70 75 80

Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val Val Trp Thr Thr  
85 90 95

Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val Thr Asn Pro Asp  
100 105 110

Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu Gln Asn Trp Asn  
115 120 125

Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile Arg Thr His Asp  
130 135 140

Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys  
145 150 155 160

Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn  
165 170 175

Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu  
180 185 190

# ES 2 768 777 T3

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

ES 2 768 777 T3

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

<210> 29  
<211> 517  
<212> PRT  
<213> artificial  
5 <220>  
<223> M23-LST\_Ami2638\_CBD2638 etiquetado His

# ES 2 768 777 T3

<400> 29

```

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Ala Ala Thr His
1          5          10          15

Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr
20          25          30

Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp
35          40          45

Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile Ser Ser Gly Lys
50          55          60

Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly Asn Gln Ile Gly
65          70          75          80

Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser
85          90          95

Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile
100         105         110

Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe
115         120         125

Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met
130         135         140

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

Pro Thr Pro Asn Thr Gly Glu Leu Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys Lys
165         170         175

Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp
180         185         190

Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val
195         200         205

Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile
210         215         220

Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr
225         230         235         240

Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu

```



# ES 2 768 777 T3

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

Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu  
 500 505 510

Trp Gly Glu Ile Lys  
 515

<210> 30

<211> 506

<212> PRT

5 <213> artificial

<220>

<223> LST\_LST etiquetado His

# ES 2 768 777 T3

<400> 30

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Ala Ala Thr His  
1 5 10 15

Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr  
20 25 30

Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp  
35 40 45

Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile Ser Ser Gly Lys  
50 55 60

Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly Asn Gln Ile Gly  
65 70 75 80

Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser  
85 90 95

Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile  
100 105 110

Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe  
115 120 125

Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met  
130 135 140

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

Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr  
165 170 175

Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg

# ES 2 768 777 T3

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

# ES 2 768 777 T3

Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met  
435 440 445

Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu  
450 455 460

Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser  
465 470 475 480

Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn  
485 490 495

Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys  
500 505

<210> 31

<211> 414

<212> PRT

5 <213> artificial

<220>

<223> M23-LST\_M23-LST\_CWT-LST etiquetado His

# ES 2 768 777 T3

<400> 31

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Ala Ala Thr His  
1 5 10 15

Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr  
20 25 30

Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp  
35 40 45

Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile Ser Ser Gly Lys  
50 55 60

Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly Asn Gln Ile Gly  
65 70 75 80

Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser  
85 90 95

Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile  
100 105 110

Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe  
115 120 125

Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met

# ES 2 768 777 T3

| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Phe | Leu | Lys | Ser | Ala | Gly | Tyr | Gly | Lys | Ala | Gly | Gly | Thr | Val | Thr |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Pro | Thr | Pro | Asn | Thr | Gly | Glu | Leu | Ala | Ala | Thr | His | Glu | His | Ser | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Gln | Trp | Leu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Lys | Gly | Tyr | Gly | Tyr | Gly | Pro | Tyr | Pro |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Leu | Gly | Ile | Asn | Gly | Gly | Met | His | Tyr | Gly | Val | Asp | Phe | Phe | Met | Asn |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Ile | Gly | Thr | Pro | Val | Lys | Ala | Ile | Ser | Ser | Gly | Lys | Ile | Val | Glu | Ala |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Gly | Trp | Ser | Asn | Tyr | Gly | Gly | Gly | Asn | Gln | Ile | Gly | Leu | Ile | Glu | Asn |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Asp | Gly | Val | His | Arg | Gln | Trp | Tyr | Met | His | Leu | Ser | Lys | Tyr | Asn | Val |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Lys | Val | Gly | Asp | Tyr | Val | Lys | Ala | Gly | Gln | Ile | Ile | Gly | Trp | Ser | Gly |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Ser | Thr | Gly | Tyr | Ser | Thr | Ala | Pro | His | Leu | His | Phe | Gln | Arg | Met | Val |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Asn | Ser | Phe | Ser | Asn | Ser | Thr | Ala | Gln | Asp | Pro | Met | Pro | Phe | Leu | Lys |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Ser | Ala | Gly | Tyr | Gly | Lys | Ala | Gly | Gly | Thr | Val | Thr | Pro | Thr | Pro | Asn |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Thr | Gly | Trp | Lys | Thr | Asn | Lys | Tyr | Gly | Thr | Leu | Tyr | Lys | Ser | Glu | Ser |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Ala | Ser | Phe | Thr | Pro | Asn | Thr | Asp | Ile | Ile | Thr | Arg | Thr | Thr | Gly | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |
| Phe | Arg | Ser | Met | Pro | Gln | Ser | Gly | Val | Leu | Lys | Ala | Gly | Gln | Thr | Ile |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| His | Tyr | Asp | Glu | Val | Met | Lys | Gln | Asp | Gly | His | Val | Trp | Val | Gly | Tyr |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |

Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn  
385 390 395 400

Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys  
405 410

<210> 32

<211> 628

5 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> M23-2638\_Ami2638\_CBD2638\_CBD2638 etiquetado His



# ES 2 768 777 T3

<400> 32

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Leu Thr Ala  
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser Ser Asp Pro Arg  
20 25 30

Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg Asn Tyr His Glu  
35 40 45

Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr His Arg Ala Phe  
50 55 60

Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala Val Thr Ser Gly  
65 70 75 80

Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly Gly Thr Phe Val  
85 90 95

Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly His Leu Gln Arg  
100 105 110

Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly Asp Lys Val Asn Gln Gly Asp Ile  
115 120 125

Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Tyr Asp Asn Pro Met Ser Val  
130 135 140

His Leu His Leu Gln Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys  
145 150 155 160

Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn  
165 170 175

Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu

# ES 2 768 777 T3

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

Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys  
435 440 445

Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val  
450 455 460

Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val  
465 470 475 480

Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu  
485 490 495

Ile Lys Glu Leu Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile  
500 505 510

Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln  
515 520 525

Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr  
530 535 540

Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile  
545 550 555 560

Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu  
565 570 575

Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly  
580 585 590

His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met  
595 600 605

Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp  
610 615 620

Gly Glu Ile Lys  
625

<210> 33

<211> 741

<212> ADN

5 <213> *Staphylococcus simulans*

<400> 33

|  |     |
|--|-----|
| gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatggttac  | 60  |
| ggtccttatac cattaggtat aaatggcggt atgcactacg gagttgattt ttttatgaat | 120 |
| attggaacac cagtaaaagc tatttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat  | 180 |
| tacggaggag gtaatcaa at aggtcttatt gaaaatgatg gagtgcatac acaatggtat | 240 |
| atgcatctaa gtaaataata tgttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaataatac  | 300 |
| ggttggtctg gaagcactgg ttattctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatgggt  | 360 |
| aattcatttt caaattcaac tgcccaagat ccaatgcctt tcttaaagag cgcaggatat  | 420 |
| ggaaaagcag gtggtacagt aactccaacg ccgaatacag gttggaaaac aaacaaatat  | 480 |
| ggcacactat ataaatcaga gtcagctagc ttcacaccta atacagatat aataacaaga  | 540 |
| acgactggtc catttagaag catgccgcag tcaggagtct taaaagcagg tcaacaatt   | 600 |
| cattatgatg aagtgatgaa acaagacggt catgtttggg taggttatac aggtaacagt  | 660 |
| ggccaacgta tttacttgcc tgtaagaaca tggaataaat ctactaatac tttaggtggt  | 720 |
| 5 ctttggggaa ctataaagtg a  | 741 |

<210> 34

<211> 246

<212> PRT

<213> *Staphylococcus simulans*

# ES 2 768 777 T3

<400> 34

Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys  
1 5 10 15

Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His  
20 25 30

Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile  
35 40 45

Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly  
50 55 60

Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr  
65 70 75 80

Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala  
85 90 95

Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro  
100 105 110

His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala  
115 120 125

Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala Gly  
130 135 140

Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr  
145 150 155 160

Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp  
165 170 175

Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly  
180 185 190

Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln  
195 200 205

Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile  
210 215 220

Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val  
225 230 235 240

Leu Trp Gly Thr Ile Lys  
245

<210> 35

<211> 94

5 <212> PRT

<213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

<400> 35

Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser  
1 5 10 15

Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro  
20 25 30

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

Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp  
50 55 60

Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp  
65 70 75 80

Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
85 90

<210> 36

<211> 92

<212> PRT

<213> *Staphylococcus simulans*

5 <400> 36

Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser  
1 5 10 15

Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg  
20 25 30

Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr  
35 40 45

Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly  
50 55 60

Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser  
65 70 75 80

Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys  
85 90

<210> 37

<211> 146

<212> PRT

10 <213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

# ES 2 768 777 T3

<400> 37

Met Leu Thr Ala Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser  
1 5 10 15

Ser Asp Pro Arg Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg  
20 25 30

Asn Tyr His Glu Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr  
35 40 45

His Arg Ala Phe Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala  
50 55 60

Val Thr Ser Gly Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly  
65 70 75 80

Gly Thr Phe Val Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly  
85 90 95

His Leu Gln Arg Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly Asp Lys Val Asn  
100 105 110

Gln Gly Asp Ile Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Tyr Asp Asn  
115 120 125

Pro Met Ser Val His Leu His Leu Gln Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys  
130 135 140

Lys Asp  
145

5

<210> 38

<211> 140

<212> PRT

<213> *Staphylococcus simulans*



# ES 2 768 777 T3

<400> 38

Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys  
1 5 10 15

Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His  
20 25 30

Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile  
35 40 45

Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly  
50 55 60

Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr  
65 70 75 80

Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala  
85 90 95

Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro  
100 105 110

His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala  
115 120 125

Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr  
130 135 140

<210> 39

<211> 169

5 <212> PRT

<213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

# ES 2 768 777 T3

<400> 39

Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His  
1 5 10 15

Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr  
20 25 30

Ala Arg Glu Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr  
35 40 45

Ala Asn Arg Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu  
50 55 60

Trp His Cys Gly Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu  
65 70 75 80

Val Cys Glu Ser Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu  
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr  
100 105 110

Gly Leu Pro Val Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe  
115 120 125

Gly Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly  
130 135 140

Glu Pro Tyr Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile  
145 150 155 160

Lys Arg Ile Lys His Tyr Tyr Asp Gly  
165

<210> 40

<211> 163

5 <212> PRT

<213> Fago de *Staphylococcus aureus* phi 11

# ES 2 768 777 T3

<400> 40

Asn Pro Lys Gly Ile Val Ile His Asn Asp Ala Gly Ser Lys Gly Ala  
1 5 10 15

Thr Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Gly Leu Val Asn Ala Pro Leu Ser Arg  
20 25 30

Leu Glu Ala Gly Ile Ala His Ser Tyr Val Ser Gly Asn Thr Val Trp  
35 40 45

Gln Ala Leu Asp Glu Ser Gln Val Gly Trp His Thr Ala Asn Gln Ile  
50 55 60

Gly Asn Lys Tyr Tyr Tyr Gly Ile Glu Val Cys Gln Ser Met Gly Ala  
65 70 75 80

Asp Asn Ala Thr Phe Leu Lys Asn Glu Gln Ala Thr Phe Gln Glu Cys  
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Lys Lys Trp Gly Leu Pro Ala Asn Arg Asn Thr Ile  
100 105 110

Arg Leu His Asn Glu Phe Thr Ser Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Ser  
115 120 125

Val Leu His Thr Gly Phe Asp Pro Val Thr Arg Gly Leu Leu Pro Glu  
130 135 140

Asp Lys Arg Leu Gln Leu Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Gln Ile Arg Ala  
145 150 155 160

Tyr Met Asp

5

<210> 41

<211> 158

<212> PRT

<213> Fago de *Staphylococcus aureus* phi 11

# ES 2 768 777 T3

<400> 41

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys  
1 5 10 15

Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn  
20 25 30

Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly  
35 40 45

Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp  
50 55 60

Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn  
65 70 75 80

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

Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr  
100 105 110

Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp  
115 120 125

Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg  
130 135 140

Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro  
145 150 155

5

<210> 42

<211> 140

<212> PRT

<213> Fago de *Staphylococcus* Twort

# ES 2 768 777 T3

<400> 42

**Met** **Lys** **Thr** **Leu** **Lys** **Gln** **Ala** **Glu** **Ser** **Tyr** **Ile** **Lys** **Ser** **Lys** **Val** **Asn**  
1 5 10 15

**Thr** **Gly** **Thr** **Asp** **Phe** **Asp** **Gly** **Leu** **Tyr** **Gly** **Tyr** **Gln** **Cys** **Met** **Asp** **Leu**  
20 25 30

**Ala** **Val** **Asp** **Tyr** **Ile** **Tyr** **His** **Val** **Thr** **Asp** **Gly** **Lys** **Ile** **Arg** **Met** **Trp**  
35 40 45

**Gly** **Asn** **Ala** **Lys** **Asp** **Ala** **Ile** **Asn** **Asn** **Ser** **Phe** **Gly** **Gly** **Thr** **Ala** **Thr**  
50 55 60

**Val** **Tyr** **Lys** **Asn** **Tyr** **Pro** **Ala** **Phe** **Arg** **Pro** **Lys** **Tyr** **Gly** **Asp** **Val** **Val**  
65 70 75 80

**Val** **Trp** **Thr** **Thr** **Gly** **Asn** **Phe** **Ala** **Thr** **Tyr** **Gly** **His** **Ile** **Ala** **Ile** **Val**  
85 90 95

**Thr** **Asn** **Pro** **Asp** **Pro** **Tyr** **Gly** **Asp** **Leu** **Gln** **Tyr** **Val** **Thr** **Val** **Leu** **Glu**  
100 105 110

**Gln** **Asn** **Trp** **Asn** **Gly** **Asn** **Gly** **Ile** **Tyr** **Lys** **Thr** **Glu** **Leu** **Ala** **Thr** **Ile**  
115 120 125

**Arg** **Thr** **His** **Asp** **Tyr** **Thr** **Gly** **Ile** **Thr** **His** **Phe** **Ile**  
130 135 140

<210> 43

<211> 12

5 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Etiqueta His

<400> 43

**Met** **Arg** **Gly** **Ser** **His** **His** **His** **His** **His** **His** **Gly** **Ser**  
1 5 10

10 <210> 44

<211> 1497

<212> ADN

<213> artificial

15 <220>

<223> Ply2638 etiquetado His

<400> 44

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atgagaggat  | cgcatcacca  | tcaccatcac  | ggatccatgc  | taactgctat  | tgactatctt  | 60   |
| acgaaaaaag  | gttggaat    | atcatctgac  | cctcgcactt  | acgatggtta  | ccctaaaaac  | 120  |
| tacggctaca  | gaaattacca  | tgaaaacggc  | attaattatg  | atgagttttg  | tggtggttat  | 180  |
| catagagctt  | ttgatgttta  | cagtaacgaa  | actaacgacg  | tgcttgcgtg  | tactagcgga  | 240  |
| acagttattg  | aagcaaacga  | ttacggtaat  | tttggtggtg  | cattcggttat | tagagacgct  | 300  |
| aacgataacg  | attggatata  | tgggcatcta  | caacgtggct  | caatgacgatt | tggtgtaggc  | 360  |
| gacaaagtca  | atcaaggtga  | cattattggt  | ttacaaggta  | atagcaacta  | ttacgacaat  | 420  |
| cctatgagtg  | tacatttaca  | tttacaatta  | cgccctaaag  | acgcaaagaa  | agatgaaaaa  | 480  |
| tcacaagtat  | gtagtggttt  | ggctatggaa  | aaatatgaca  | ttacaaattt  | aaatgctaaa  | 540  |
| caagataaat  | caaagaatgg  | gagcgtgaaa  | gagttgaaac  | atatctattc  | aaaccatatt  | 600  |
| aaaggtaaca  | agattacagc  | acaaaaacct  | agtattcaag  | gtgtgggtcat | ccacaatgat  | 660  |
| tatggtagta  | tgacacctag  | tcaatactta  | ccatgggttat | atgcacgtga  | gaataacggg  | 720  |
| acacacgtta  | acggttgggc  | tagtggttat  | gcaaatagaa  | acgaagtgtc  | ttggtatcat  | 780  |
| ccgacagact  | acgtagagtg  | gcattgtggt  | aatcaatggg  | caaagtctaa  | cttaatcgga  | 840  |
| tttgaagtgt  | gtgagtcgta  | tcctggtaga  | atctcggaca  | aattattctt  | agaaaatgaa  | 900  |
| gaagcgacat  | tgaaagtagc  | tgccgatgtg  | atgaagtcgt  | acggattacc  | agttaatcgc  | 960  |
| aacactgtac  | gtctgcataa  | cgaattcttc  | ggaacttctt  | gtccacatcg  | ttcgtgggac  | 1020 |
| ttgcatgttg  | gcaaagggtga | gccttacaca  | actactaata  | ttaataaaat  | gaaagactac  | 1080 |
| ttcatcaaac  | gcatcaaaca  | ttattatgac  | ggtggaaagc  | tagaagtaag  | caaagcagca  | 1140 |
| actatcaaac  | aatctgacgt  | taagcaagaa  | gttaaaaagc  | aagaagcaaa  | acaaattgtg  | 1200 |
| aaagcaacag  | attggaaaca  | gaataaagat  | ggcatttggt  | ataaagctga  | acatgcttcg  | 1260 |
| ttcacagtga  | cagcaccaga  | gggaattatc  | acaagataca  | aaggtccttg  | gactgggtcac | 1320 |
| ccacaagctg  | gtgtattaca  | aaaagggtcaa | acgattaaat  | atgatgaggt  | tcaaaaattt  | 1380 |
| gacgggtcatg | tttggtatc   | gtgggaaacg  | tttgagggcg  | aaactgtata  | catgccggta  | 1440 |
| cgcacatggg  | acgctaaaaac | tggtaaagtt  | ggtaagttgt  | ggggcgaaat  | taaataa     | 1497 |

5

<210> 45

<211> 2019

<212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> CHAP11-M23-2638\_Ami2638\_CBD2638 etiquetado His

<400> 45

|             |             |             |            |            |             |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| atgagaggat  | cgcatacca   | tcaccatcac  | ggatccatgc | aagcaaaatt | aactaaaaat  | 60   |
| gagtttatag  | agtggttgaa  | aacttctgag  | ggaaaacaat | tcaatgtgga | cttatgggtat | 120  |
| ggattttcaat | gctttgatta  | tgccaatgct  | ggttggaaag | ttttgtttgg | attacttcta  | 180  |
| aaaggtttag  | gtgcaaaaga  | tattccgttc  | gctaacaact | tcgacggatt | agctactgta  | 240  |
| taccaaata   | caccggactt  | cttagcaca   | cctggcgaca | tggtggtatt | cggtagcaac  | 300  |
| tacggtgctg  | gatatgggtca | cgttgcatgg  | gtaattgaag | caactttaga | ttacatcatt  | 360  |
| gtatatgagc  | agaattggct  | aggcgggtggc | tggactgacg | gaatcgaaca | acccggctgg  | 420  |
| ggttgggaaa  | aagttacaag  | acgacaacat  | gcttatgatt | tcctatgtg  | gtttatccgt  | 480  |
| ccgaatttta  | aaagtgagac  | agcgccacga  | tcagttcaat | ctcctacaca | agcacctaaa  | 540  |
| aaagaaacag  | ctggatccat  | gctaactgct  | attgactatc | ttacgaaaaa | aggttggaaa  | 600  |
| atatcatctg  | accctcgcac  | ttacgatgg   | taccctaaaa | actacggcta | cagaaattac  | 660  |
| catgaaaacg  | gcattaatta  | tgatgagttt  | tgtgggtggt | atcatagagc | ttttgatggt  | 720  |
| tacagtaacg  | aaactaacga  | cgtgcctgct  | gttactagcg | gaacagttat | tgaagcaaac  | 780  |
| gattacggta  | attttggtgg  | tacattcggt  | attagagacg | ctaacgataa | cgattggata  | 840  |
| tatgggcatc  | tacaacgtgg  | ctcaatgcga  | tttggtgtag | gcgacaaagt | caatcaaggt  | 900  |
| gacattattg  | gtttacaagg  | taatagcaac  | tattacgaca | atcctatgag | tgtacattta  | 960  |
| catttacaat  | tacgccctaa  | agacgcaaag  | aaagatgaaa | aatcacaagt | atgtagtggt  | 1020 |
| ttggctatgg  | aaaaatatga  | cattacaaat  | ttaaagtcta | aacaagataa | atcaaagaat  | 1080 |
| gggagcgtga  | aagagttgaa  | acatatctat  | tcaaaccata | ttaaaggtaa | caagattaca  | 1140 |
| gcaccaaacc  | ctagtattca  | aggtgtggtc  | atccacaatg | attatggtag | tatgacacct  | 1200 |
| agtcaatact  | taccatgggt  | atatgcacgt  | gagaataacg | gtacacacgt | taacggttgg  | 1260 |
| gctagtgttt  | atgcaaatag  | aaacgaagtg  | ctttggtatc | atccgacaga | ctacgtagag  | 1320 |
| tggcattgtg  | gtaatcaatg  | ggcaaagtgc  | aacttaatcg | gatttgaagt | gtgtgagtcg  | 1380 |
| tatcctggta  | gaatctcgga  | caaattattc  | ttagaaaatg | aagaagcgac | attgaaagta  | 1440 |

gctgcggatg tgatgaagtc gtacggatta ccagttaatc gcaacactgt acgtctgcat 1500  
aacgaattct tcggaacttc ttgtccacat cgttcgtggg acttgcatgt tggcaaaggt 1560  
gagccttaca caactactaa tattaataaa atgaaagact acttcatcaa acgcatcaaa 1620  
cattattatg acggtggaaa gctagaagta agcaaagcag caactatcaa acaatctgac 1680  
gttaagcaag aagttaaaaa gcaagaagca aaacaaattg tgaaagcaac agattggaaa 1740  
cagaataaag atggcatttg gtataaagct gaacatgctt cgttcacagt gacagcacca 1800  
gaggggaatta tcacaagata caaaggctct tggactggtc acccacaagc tgggtgtatta 1860  
caaaaaggctc aaacgattaa atatgatgag gttcaaaaat ttgacggtca tgtttgggta 1920  
tcgtgggaaa cgtttgaggg cgaaactgta tacatgccgg tacgcacatg ggacgctaaa 1980  
actggtaaag ttggtaagtt gtggggcgaa attaaataa 2019

<210> 46

<211> 2145

5 <212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> Ami11\_M23-2638\_Ami2638\_CBD2638 etiquetado His



&lt;400&gt; 46

|   |     |
|---|-----|
| atgagaggat cgcacacacca tcaccatcac ggatccaagc cacaacctaa agcagtagaa  | 60  |
| cttaaaatca tcaaagatgt ggttaaagggt tatgacctac ctaagcgtgg tagtaaccct  | 120 |
| aaaggtatag ttatacacia cgacgcaggg agcaaagggg cgactgctga agcatatcgt   | 180 |
| aacggattag taaatgcacc tttatcaaga ttagaagcgg gcattgcgca tagttacgta   | 240 |
| tcaggcaaca cagtttggca agccttagat gaatcacaag taggttggca taccgctaata  | 300 |
| caaataaggta ataaatatta ttacggtatt gaagtatgtc aatcaatggg cgcagataac  | 360 |
| gcgacattct taaaaaatga acaggcaact ttccaagaat gcgctagatt gttgaaaaaa   | 420 |
| tggggattac cagcaaacag aaatacaatc agattgcaca atgaatttac ttcaacatca   | 480 |
| tgccctcata gaagttcgggt tttacacact ggttttgacc cagtaactcg cggctctattg | 540 |
| ccagaagaca agcgggttgca acttaaagac tactttatca agcagattag ggcgtacatg  | 600 |
| gatggtaaaa taccggttgc cactgtctct aatgagtcaa gcgcttcaag taatacagtt   | 660 |
| aaaccagttg caagtgcagg atccatgcta actgctattg actatcttac gaaaaaagggt  | 720 |
| tggaaaatat catctgaccc tcgcacttac gatggttacc ctaaaaacta cggctacaga   | 780 |
| aattaccatg aaaacggcat taattatgat gagttttgtg gtggttatca tagagctttt   | 840 |
| gatgtttaca gtaacgaaac taacgacgtg cctgctgtta ctagcggaac agttattgaa   | 900 |
| gcaaacgatt acggtaattt tgggtgtaca ttcggtatta gagacgctaa cgataacgat   | 960 |

|  |      |
|--|------|
| tggatatatg ggcattctaca acgtgggtca atgcgatttg ttgtaggcga caaagtcaat | 1020 |
| caaggtgaca ttattgggtt acaaggtaat agcaactatt acgacaatcc tatgagtgtg  | 1080 |
| catttacatt tacaattacg ccctaaagac gcaaagaaag atgaaaaatc acaagtatgt  | 1140 |
| agtggtttgg ctatggaaaa atatgacatt acaaatttaa atgctaaaca agataaatca  | 1200 |
| aagaatggga gcgtgaaaga gttgaaacat atctattcaa accatattaa aggttaacaag | 1260 |
| attacagcac caaacctag tattcaaggt gtgggtcatcc acaatgatta tggtagtatg  | 1320 |
| acacctagtc aatacttacc atggttatat gcacgtgaga ataacggtac acacgttaac  | 1380 |
| ggttgggcta gtgtttatgc aaatagaaac gaagtgcttt ggtatcatcc gacagactac  | 1440 |
| gtagagtggc attgtggtaa tcaatgggca aatgctaact taatcggatt tgaagtgtgt  | 1500 |
| gagtcgtatc ctggtagaat ctcggaacaa ttattcttag aaaatgaaga agcgacattg  | 1560 |
| aaagtagctg cggatgtgat gaagtcgtac ggattaccag ttaatcgcaa cactgtacgt  | 1620 |
| ctgcataacg aattcttcgg aacttcttgt ccacatcgtt cgtgggactt gcatgttggc  | 1680 |
| aaaggtgagc cttacacaac tactaatatt aataaaatga aagactactt catcaaacgc  | 1740 |
| atcaaacatt attatgacgg tggaaagcta gaagtaagca aagcagcaac tatcaaacaa  | 1800 |
| tctgacgtta agcaagaagt taaaaagcaa gaagcaaaac aaattgtgaa agcaacagat  | 1860 |
| tggaaacaga ataaagatgg catttggtat aaagctgaac atgcttcgtt cacagtgaca  | 1920 |
| gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa ggtccttgga ctggtcaccc acaagctggg  | 1980 |
| gtattacaaa aaggtcaaac gattaaatat gatgagggtc aaaaatttga cggtcatggt  | 2040 |
| tgggtatcgt gggaaacggt tgagggcgaa actgtataca tgccgggtacg cacatgggac | 2100 |
| gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg ggcgaaatta aataa                  | 2145 |

<210> 47

<211> 1959

5 <212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> CHAPTw\_Ami2638\_M23-LST\_CBD2638 etiquetado His

# ES 2 768 777 T3

<400> 47

|  |     |
|--|-----|
| atgagaggat cgcacaccca tcaccatcac ggatccatga aaaccctgaa acaagcagag  | 60  |
| tcctacatta agagtaaagt aaatacagga actgattttg atgggtttata tgggtatcag | 120 |
| tgtatggact tagcagtaga ttatatattac catgtaacag atggtaaaat aagaatgtgg | 180 |
| ggtaatgcta aggatgcat aaataactct tttgggtgga ctgctacggc atataaaaac   | 240 |
| taccctgctt ttagacctaa gtacgggtgat gtagtcgtat ggactactgg taattttgca | 300 |
| acttatgggc atatcgcaat agttactaac cctgaccctt atggagacct tcaatatgtt  | 360 |
| acagttcttg aacaaaactg gaacggtaac gggattttata aaaccgagtt agctacaatc | 420 |

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| agaacacacg  | attacacagg  | aattacacat  | tttattaaag  | acgcaaagaa  | agatgaaaaa  | 480  |
| tcacaagtat  | gtagtggttt  | ggctatggaa  | aaatatgaca  | ttacaaatth  | aaatgctaaa  | 540  |
| caagataaat  | caaagaatgg  | gagcgtgaaa  | gagttgaaac  | atatctattc  | aaacctatatt | 600  |
| aaaggtaaca  | agattacagc  | accaaaacct  | agtattcaag  | gtgtgggtcat | ccacaatgat  | 660  |
| tatggtagta  | tgacacctag  | tcaataactta | ccatgggttat | atgcacgtga  | gaataacgggt | 720  |
| acacacgtta  | acggttgggc  | tagtgthttat | gcaaatagaa  | acgaagtgtc  | ttggtatcat  | 780  |
| ccgacagact  | acgtagagtgt | gcattgtgggt | aatcaatggg  | caaatagttaa | cttaatcgga  | 840  |
| tttgaagtgt  | gtgagtcgta  | tcctggtaga  | atctcggaca  | aattattctt  | agaaaatgaa  | 900  |
| gaagcgacat  | tgaaagtagc  | tgccgatgtgt | atgaagtcgt  | acggattacc  | agttaatcgc  | 960  |
| aacactgtac  | gtctgcataa  | cgaattcttc  | ggaacttctt  | gtccacatcg  | ttcgtggggac | 1020 |
| ttgcatgttg  | gcaaagggtga | gccttacaca  | actactaata  | ttaataaaat  | gaaagactac  | 1080 |
| ttcatcaaac  | gcatcaaaca  | ttattatgac  | ggtggaaaagc | tagaagtaag  | caaagcagca  | 1140 |
| actatcaaac  | aatctgacgt  | taagcaagaa  | gttaaaaagc  | aagaagcaaa  | acaattgtgt  | 1200 |
| aaagcaacag  | atgctgcaac  | acatgaacat  | tcagcacaaat | ggttgaataa  | ttacaaaaaa  | 1260 |
| ggatatggtt  | acggtcctta  | tccattaggt  | ataaatggcg  | gtatgcacta  | cggagttgat  | 1320 |
| tttttttatga | atattggaac  | accagtaaaa  | gctattttcaa | gcggaaaaat  | agttgaagct  | 1380 |
| ggttggagta  | attacggagg  | aggtaaatcaa | ataggtctta  | ttgaaaatga  | tggagtgcac  | 1440 |
| agacaatgggt | atatgcatct  | aagtaaataat | aatgttaaag  | taggagatta  | tgtcaaagct  | 1500 |
| ggtcaaataa  | tcggttggtc  | tggaagcact  | ggttatttcta | cagcaccaca  | tttactcttc  | 1560 |
| caaagaatgg  | ttaattcatt  | ttcaaattca  | actgcccaag  | atccaatgcc  | tttcttaaag  | 1620 |
| agcgcaggat  | atggaaaagc  | aggtgggtaca | gtaactccaa  | cgccgaatac  | aggttggaaa  | 1680 |
| cagaataaag  | atggcatttg  | gtataaagct  | gaacatgctt  | cgttcacagt  | gacagcacca  | 1740 |
| gagggaaatta | tcacaagata  | caaaggctct  | tggactgggtc | accacaagc   | tgggtgtatta | 1800 |
| caaaaagggtc | aaacgattaa  | atatgatgag  | gttcaaaaat  | ttgacgggtca | tgtttgggta  | 1860 |
| tcgtgggaaa  | cgtttgaggg  | cgaactgtga  | tacatgccgg  | tacgcacatg  | ggacgctaaa  | 1920 |
| actggtaaaag | ttggtaagtt  | gtggggcgaa  | attaaataa   |             |             | 1959 |

<210> 48

<211> 1554

<212> ADN  
<213> artificial  
<220>  
<223> M23-LST\_Ami2638\_CBD2638 etiquetado His

<400> 48

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atgagaggat  | cgcacaccca  | tcacacacac  | ggatccgctg  | caacacatga  | acattcagca  | 60   |
| caatgggtga  | ataattacaa  | aaaaggatat  | ggttacggtc  | cttatccatt  | aggtataaat  | 120  |
| ggcgggtatgc | actacggagt  | tgattttttt  | atgaatattg  | gaacaccagt  | aaaagctatt  | 180  |
| tcaagcggaa  | aaatagttga  | agctgggttg  | agtaattacg  | gaggaggtaa  | tcaaataggt  | 240  |
| cttattgaaa  | atgatggagt  | gcatagacaa  | tggtatatgc  | atctaagtaa  | atataatggt  | 300  |
| aaagtaggag  | attatgtcaa  | agctgggtcaa | ataatcggtt  | gggtctggaag | cactgggttat | 360  |
| tctacagcac  | cacatttaca  | cttccaaaga  | atgggttaatt | catttttcaaa | ttcaactgcc  | 420  |
| caagatccaa  | tgccttttctt | aaagagcgca  | ggatatggaa  | aagcaggtgg  | tacagtaact  | 480  |
| ccaacgccga  | atacaggtga  | gctcttacgc  | cctaaagacg  | caaagaaaga  | tgaaaaatca  | 540  |
| caagtatgta  | gtgggtttggc | tatggaaaaa  | tatgacatta  | caaattttaa  | tgctaaacaa  | 600  |
| gataaatcaa  | agaatgggag  | cgtgaaagag  | ttgaaacata  | tctattcaaa  | ccatattaaa  | 660  |
| ggtaacaaga  | ttacagcacc  | aaaacctagt  | attcaaggtg  | tggtcatcca  | caatgattat  | 720  |
| ggtagtatga  | cacctagtca  | atacttacca  | tggttatatg  | cacgtgagaa  | taacgggtaca | 780  |
| cacgttaacg  | gttgggctag  | tgtttatgca  | aatagaaacg  | aagtgccttg  | gtatcatccg  | 840  |
| acagactacg  | tagagtggca  | ttgtggtaat  | caatgggcaa  | atgctaactt  | aatcggattt  | 900  |
| gaagtgtgtg  | agtcgtatcc  | tggtagaatc  | tcggacaaat  | tattcttaga  | aatgaagaa   | 960  |
| gcgacattga  | aagtagctgc  | ggatgtgatg  | aagtcgtacg  | gattaccagt  | taatcgcaac  | 1020 |
| actgtacgtc  | tgcataacga  | attcttcgga  | acttcttgtc  | cacatcgttc  | gtgggacttg  | 1080 |
| catgtttggca | aaggtgagcc  | ttacacaact  | actaatatta  | ataaaatgaa  | agactacttc  | 1140 |
| atcaaacgca  | tcaaacatta  | ttatgacggt  | ggaaagctag  | aagtaagcaa  | agcagcaact  | 1200 |
| atcaaacaat  | ctgacgttaa  | gcaagaagtt  | aaaaagcaag  | aagcaaaaca  | aattgtgaaa  | 1260 |
| gcaacagatt  | ggaaacagaa  | taaagatggc  | atttggtata  | aagctgaaca  | tgcttcgttc  | 1320 |
| acagtgacag  | caccagaggg  | aattatcaca  | agatacaaag  | gtccttggac  | tggtcaccca  | 1380 |
| caagctgggtg | tattacaaaa  | aggtcaaacg  | attaaatatg  | atgaggttca  | aaaatttgac  | 1440 |
| ggatcatgttt | gggtatcgtg  | ggaaacgttt  | gagggcgaaa  | ctgtatacat  | gccgggtacgc | 1500 |
| acatggggacg | ctaaaactgg  | taaagttggt  | aagttgtggg  | gcgaaattaa  | ataa        | 1554 |

<210> 49

<211> 1887

<212> ADN  
<213> artificial  
<220>  
<223> M23-2638\_Ami2638\_CBD2638\_CBD2638 etiquetado His

<400> 49

atgagaggat cgcacacca tcaccatcac ggcacatgc taactgctat tgactatctt

60



|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| acgaaaaaag  | gttggaaaat  | atcatctgac  | cctcgcactt  | acgatgggta  | ccctaaaaac  | 120  |
| tacggctaca  | gaaattacca  | tgaaaacggc  | attaattatg  | atgagttttg  | tggtgggttat | 180  |
| catagagctt  | ttgatgttta  | cagtaacgaa  | actaacgacg  | tgcttgctgt  | tactagcgga  | 240  |
| acagttattg  | aagcaaacga  | ttacggtaat  | tttggtggtg  | cattcgttat  | tagagacgct  | 300  |
| aacgataacg  | attggatata  | tgggcatcta  | caacgtggct  | caatgcgatt  | tgttgtaggc  | 360  |
| gacaaagtca  | atcaaggtga  | cattattggg  | ttacaaggta  | atagcaacta  | ttacgacaat  | 420  |
| cctatgagtg  | tacattttaca | tttacaatta  | cgccctaaag  | acgcaaagaa  | agatgaaaaa  | 480  |
| tcacaagtat  | gtagtggttt  | ggctatggaa  | aaatatgaca  | ttacaaattt  | aaatgctaaa  | 540  |
| caagataaat  | caaagaatgg  | gagcgtgaaa  | gagttgaaac  | atatctattc  | aaaccatatt  | 600  |
| aaaggtaaca  | agattacagc  | acaaaaacct  | agtattcaag  | gtgtgggtcat | ccacaatgat  | 660  |
| tatggtagta  | tgacacctag  | tcaatactta  | ccatgggttat | atgcacgtga  | gaataacggg  | 720  |
| acacacgtta  | acggttgggc  | tagtgttttat | gcaaatagaa  | acgaagtgc   | ttggtatcat  | 780  |
| ccgacagact  | acgtagagtg  | gcattgtggg  | aatcaatggg  | caaagtctaa  | cttaatcgga  | 840  |
| tttgaagtgt  | gtgagtcgta  | tcctggtaga  | atctcggaca  | aattattctt  | agaaaatgaa  | 900  |
| gaagcgacat  | tgaaagtagc  | tgcggtatgt  | atgaagtcgt  | acggattacc  | agttaatcgc  | 960  |
| aacactgtac  | gtctgcataa  | cgaattcttc  | ggaacttctt  | gtccacatcg  | ttcgtgggac  | 1020 |
| ttgcatgttg  | gcaaagggtga | gccttacaca  | actactaata  | ttaataaaat  | gaaagactac  | 1080 |
| ttcatcaaac  | gcatcaaaca  | ttattatgac  | gggtggaaagc | tagaagtaag  | caaagcagca  | 1140 |
| actatcaaac  | aatctgacgt  | taagcaagaa  | gttaaaaagc  | aagaagcaaa  | acaaattgtg  | 1200 |
| aaagcaacag  | attggaaaca  | gaataaagat  | ggcattttgg  | ataaagctga  | acatgcttcg  | 1260 |
| ttcacagtga  | cagcaccaga  | gggaattatc  | acaagataca  | aaggtccttg  | gactgggtcac | 1320 |
| ccacaagctg  | gtgtattaca  | aaaagggtcaa | acgattaaat  | atgatgaggt  | tcaaaaattt  | 1380 |
| gacgggtcatg | tttgggtatc  | gtgggaaacg  | tttgagggcg  | aaactgtata  | catgccggta  | 1440 |
| cgcacatggg  | acgctaaaac  | tggtaaagtt  | ggtaagttgt  | ggggcgaaat  | taaagagctc  | 1500 |
| gggtggaaagc | tagaagtaag  | caaagcagca  | actatcaaac  | aatctgacgt  | taagcaagaa  | 1560 |
| gttaaaaagc  | aagaagcaaa  | acaaattgtg  | aaagcaacag  | attggaaaca  | gaataaagat  | 1620 |
| ggcattttgg  | ataaagctga  | acatgcttcg  | ttcacagtga  | cagcaccaga  | gggaattatc  | 1680 |
| acaagataca  | aaggtccttg  | gactgggtcac | ccacaagctg  | gtgtattaca  | aaaagggtcaa | 1740 |
| acgattaaat  | atgatgaggt  | tcaaaaattt  | gacgggtcatg | tttgggtatc  | gtgggaaacg  | 1800 |
| tttgagggcg  | aaactgtata  | catgccggta  | cgcacatggg  | acgctaaaac  | tggtaaagtt  | 1860 |
| ggtaagttgt  | ggggcgaaat  | taaataa     |             |             |             | 1887 |

5      <210> 50  
         <211> 3461  
         <212> ADN  
         <213> artificial  
         <220>  
         <223> Vector pQE-30

&lt;400&gt; 50

|  |      |
|--|------|
| ctcgagaaat cataaaaaat ttatttgctt tgtgagcggg taacaattat aatagattca  | 60   |
| attgtgagcg gataacaatt tcacacagaa ttcattaaag aggagaaatt aactatgaga  | 120  |
| ggatcgcac accatcacca tcacggatcc gcatgcgagc tcggtacccc gggtcgacct   | 180  |
| gcagccaagc ttaattagct gagcttggac tcctgttgat agatccagta atgacctcag  | 240  |
| aactccatct ggatttgctt agaacgctcg gttgccgccg ggcgtttttt attggtgaga  | 300  |
| atccaagcta gcttggcgag attttcagga gctaaggaag ctaaaatgga gaaaaaatc   | 360  |
| actggatata ccaccgttga tatatcccaa tggcatcgta aagaacattt tgaggcattt  | 420  |
| cagtcagttg ctcaatgtac ctataaccag accgttcagc tggatattac ggccttttta  | 480  |
| aagaccgtaa agaaaaataa gcacaagttt tatccggcct ttattcacat tcttgcccg   | 540  |
| ctgatgaatg ctcatccgga atttcgtatg gcaatgaaag acggtgagct ggtgatatgg  | 600  |
| gatagtgttc acccttgcta caccgttttc catgagcaaa ctgaaacgtt ttcacgctc   | 660  |
| tggagtgaat accacgacga tttccggcag tttctacaca tatattcgca agatgtggcg  | 720  |
| tgttacggtg aaaacctggc ctatttccct aaagggttta ttgagaatat gtttttcgtc  | 780  |
| tcagccaatc cctgggtgag tttcaccagt tttgatttaa acgtggccaa tatggacaac  | 840  |
| ttcttcgccc ccgttttcac catgggcaaa tattatacgc aaggcgacaa ggtgctgatg  | 900  |
| ccgctggcga ttcagggttca tcatgcggtt tgtgatggct tccatgtcgg cagaatgctt | 960  |
| aatgaattac aacagtactg cgatgagtgg cagggcgggg cgtaattttt ttaaggcagt  | 1020 |
| tattggtgcc cttaaacgcc tggggtaatg actctctagc ttgaggcatc aaataaaacg  | 1080 |
| aaaggctcag tcgaaagact ggccttttcg ttttatctgt tgtttgtcgg tgaacgctct  | 1140 |
| cctgagtagg acaaatccgc cctctagagc tgcctcgcgc gtttcggtga tgacggtgaa  | 1200 |
| aacctctgac acatgcagct cccggagacg gtcacagctt gtctgtaagc ggatgccggg  | 1260 |
| agcagacaag cccgtcaggg cgcgtcagcg ggtgttggcg ggtgtcgggg cgcagccatg  | 1320 |
| accagtcac gtagcgatag cggagtgtat actggcttaa ctatgcggca tcagagcaga   | 1380 |
| ttgtactgag agtgcaccat atgcggtgtg aaataaccga cagatgcgta aggagaaaat  | 1440 |
| accgcatcag gcgctcttcc gcttcctcgc tcaactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc | 1500 |
| tgccggcgagc ggtatcagct cactcaaagg cggtaatagc gttatccaca gaatcagggg | 1560 |
| ataacgcagg aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccagggaac cgtaaaaagg | 1620 |

# ES 2 768 777 T3

```

ccgcgttgct ggcgtttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac 1680
gctcaagtca gaggtggcga aacccgacag gactataaag ataccaggcg tttcccctg 1740
gaagctccct cgtgcgctct cctgttccga ccctgccgct taccggatac ctgtccgcct 1800
ttctcccttc ggggaagcgtg gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctgagttcgg 1860
tgtaggtcgt tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct 1920
gcgccttata cggtaactat cgtcttgagt ccaacccggt aagacacgac ttatcgccac 1980
tggcagcagc cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtaggcggg gctacagagt 2040
tcttgaagtg gtggcctaac tacggctaca ctagaaggac agtatttggt atctgcgctc 2100
tgctgaagcc agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca 2160
ccgctggtag cgggtggtttt tttgtttgca agcagcagat tacgcgcaga aaaaaggat 2220
ctcaagaaga tcctttgatc ttttctacgg ggtctgacgc tcagtggaac gaaaactcac 2280
gttaagggat tttggtcattg agattatcaa aaaggatctt cacctagatc cttttaaat 2340
aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta tatatgagta aacttggtct gacagttacc 2400
aatgcttaat cagtgaggca cctatctcag cgatctgtct atttcggtca tccatagttg 2460
cctgactccc cgtcgtgtag ataactacga tacgggaggg cttaccatct ggccccagt 2520
ctgcaatgat accgcgagac ccacgctcac cggctccaga tttatcagca ataaaccagc 2580
cagccggaag ggccgagcgc agaagtggc ctgcaacttt atccgcctcc atccagtcta 2640
ttaattgttg ccgggaagct agagtaagta gtgcgccagt taatagtttg cgcaacggtg 2700
ttgccattgc tacaggcatc gtggtgtcac gctcgtcgtt tgggtatggc tcattcagct 2760
ccggttccca acgatcaagg cgagttacat gatcccccat gttgtgcaaa aaagcggtta 2820
gctccttcgg tcctccgatc gttgtcagaa gtaagttggc cgcagtgtta tcactcatgg 2880
ttatggcagc actgcataat tctcttactg tcatgccatc cgtaagatgc ttttctgtga 2940
ctggtgagta ctcaaccaag tcattctgag aatagtgtat gcggcgaccg agttgctctt 3000
gcccggcgtc aatacgggat aataccgcgc cacatagcag aactttaaaa gtgctcatca 3060
ttggaaaaag ttcttcgggg cgaaaactct caaggatctt accgctgttg agatccagtt 3120
cgatgtaacc cactcgtgca cccaactgat cttcagcatc ttttactttc accagcgttt 3180
ctgggtgagc aaaaacagga aggcaaatg ccgcaaaaaa gggaataagg gcgacacgga 3240
aatgttgaat actcactatc ttcctttttc aatattattg aagcatttat cagggttatt 3300
gtctcatgag cggatacata tttgaatgta tttagaaaaa taaacaaata ggggttccgc 3360
gcacatttcc ccgaaaagtg ccacctgacg tctaagaaac cattattatc atgacattaa 3420
cctataaaaa taggcgtatc acgaggccct ttcgtcttca c 3461

```

<210> 51

<211> 127

<212> PRT

5 <213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

# ES 2 768 777 T3

<400> 51

Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val  
1 5 10 15

Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr  
20 25 30

Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala  
35 40 45

Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly  
50 55 60

Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr  
65 70 75 80

Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser  
85 90 95

Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp  
100 105 110

Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
115 120 125

<210> 52

<211> 106

5 <212> PRT

<213> *Staphylococcus simulans*

<400> 52

Gly Lys Ala Gly Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys  
1 5 10 15

Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr  
20 25 30

Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met  
35 40 45

Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu  
50 55 60

# ES 2 768 777 T3

Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser  
65 70 75 80

Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn  
85 90 95

Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys  
100 105

<210> 53

<211> 190

5 <212> PRT

<213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a

# ES 2 768 777 T3

<400> 53

Met Leu Thr Ala Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser  
1 5 10 15

Ser Asp Pro Arg Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg  
20 25 30

Asn Tyr His Glu Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr  
35 40 45

His Arg Ala Phe Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala  
50 55 60

Val Thr Ser Gly Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly  
65 70 75 80

Gly Thr Phe Val Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly  
85 90 95

His Leu Gln Arg Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly Asp Lys Val Asn  
100 105 110

Gln Gly Asp Ile Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Tyr Asp Asn  
115 120 125

Pro Met Ser Val His Leu His Leu Gln Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys  
130 135 140

Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr  
145 150 155 160

Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser  
165 170 175

Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly  
180 185 190

5

<210> 54

<211> 154

<212> PRT

<213> *Staphylococcus simulans*

# ES 2 768 777 T3

<400> 54

Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys  
1 5 10 15

Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His  
20 25 30

Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile  
35 40 45

Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly  
50 55 60

Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr  
65 70 75 80

Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala  
85 90 95

Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro  
100 105 110

His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala  
115 120 125

Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala Gly  
130 135 140

Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly  
145 150

<210> 55

<211> 246

5 <212> PRT

<213> Bacteriófago de *Staphylococcus aureus* 2638a



# ES 2 768 777 T3

<400> 55

Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile  
1 5 10 15

Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys

# ES 2 768 777 T3

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

<210> 56

<211> 220

<212> PRT

<213> Fago de *Staphylococcus aureus* phi 11

<400> 56

ES 2 768 777 T3

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

# ES 2 768 777 T3

<210> 57

<211> 206

<212> PRT

<213> Fago de *Staphylococcus aureus* phi 11

5 <400> 57

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys  
1 5 10 15

Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn  
20 25 30

Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly  
35 40 45

Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp  
50 55 60

Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn  
65 70 75 80

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

Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr  
100 105 110

Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp  
115 120 125

Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg  
130 135 140

Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe  
145 150 155 160

Lys Ser Glu Thr Ala Pro Arg Ser Val Gln Ser Pro Thr Gln Ala Pro  
165 170 175

Lys Lys Glu Thr Ala Lys Pro Gln Pro Lys Ala Val Glu Leu Lys Ile  
180 185 190

Ile Lys Asp Val Val Lys Gly Tyr Asp Leu Pro Lys Arg Gly  
195 200 205

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 187

&lt;212&gt; PRT

<213> Fago de *Staphylococcus* Twort

5 &lt;400&gt; 58

Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn

1 5 10 15

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

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 4546

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; artificial

10

# ES 2 768 777 T3

<220>

<223> Vector pHGFP\_CBD2638\_c

<400> 59

|   |     |
|---|-----|
| ctcgagaaat cataaaaaat ttatttgctt tgtgagcgga taacaattat aatagattca | 60  |
| attgtgagcg gataacaatt tcacacagaa ttcattaaag aggagaaatt aactatgaga | 120 |
| ggatcgcatc accatcacca tcacggatcc atgagtaaag gagaagaact tttcactgga | 180 |
| gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt | 240 |

5



|             |            |            |             |            |            |      |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------|
| ggagaggggtg | aaggtgatgc | aacatacggg | aaacttaccc  | ttaaatttat | ttgcactact | 300  |
| ggaaaactac  | ctgttccatg | gccaacactt | gtcactactt  | tgcggtatgg | tcttcaatgc | 360  |
| tttgcgagat  | accagatca  | tatgaaacgg | catgactttt  | tcaagagtgc | catgcccga  | 420  |
| ggttatgtac  | aggaaagaac | tatatTTTTc | aaagatgacg  | ggaactacaa | gacacgtgct | 480  |
| gaagtcaagt  | ttgaaggtga | tacccttggt | aatagaatcg  | agttaaaagg | tattgatttt | 540  |
| aaagaagatg  | gaaacattct | tggacacaaa | ttggaataca  | actataactc | acacaatgta | 600  |
| tacatcatgg  | cagacaaaca | aaagaatgga | atcaaagtta  | acttcaaaat | tagacacaac | 660  |
| attgaagatg  | gaagcgttca | actagcagac | cattatcaac  | aaaatactcc | aattggcgat | 720  |
| ggccctgtcc  | ttttaccaga | caaccattac | ctgtccacac  | aatctgccct | ttcgaaagat | 780  |
| cccaacgaaa  | agagagacca | catggtcctt | cttgagtttg  | taacagctgc | tgggattaca | 840  |
| catggcatgg  | atgaactata | caaagagctc | ggtggaaagc  | tagaagtaag | caaagcagca | 900  |
| actatcaaac  | aatctgacgt | taagcaagaa | gttaaaaagc  | aagaagcaaa | acaaattgtg | 960  |
| aaagcaacag  | attggaaaca | gaataaagat | ggcatttggt  | ataaagctga | acatgcttcg | 1020 |
| ttcacagtga  | cagcaccaga | gggaattatc | acaagataca  | aaggtccttg | gactggtcac | 1080 |
| ccacaagctg  | gtgtattaca | aaaaggtcaa | acgattaaat  | atgatgaggt | tcaaaaattt | 1140 |
| gacggtcatg  | tttgggtatc | gtgggaaacg | tttgagggcg  | aaactgtata | catgccggta | 1200 |
| cgcacatggg  | acgctaaaac | tggtaaagtt | ggtaagttgt  | ggggcgaaat | taaataagtc | 1260 |
| gacctgcagc  | caagcttaat | tagctgagct | tggactcctg  | ttgatagatc | cagtaatgac | 1320 |
| ctcagaactc  | catctggatt | tgttcagaac | gctcggttgc  | cgccgggctg | tttttattgg | 1380 |
| tgagaatcca  | agctagcttg | gcgagatTTT | caggagctaa  | ggaagctaaa | atggagaaaa | 1440 |
| aatcactggg  | atataccacc | gttgatatat | cccaatggca  | tcgtaaagaa | cattttgagg | 1500 |
| catttcagtc  | agttgctcaa | tgtacctata | accagaccgt  | tcagctggat | attacggcct | 1560 |
| ttttaagac   | cgtaaagaaa | aataagcaca | agttttatcc  | ggcctttatt | cacattcttg | 1620 |
| cccgctgat   | gaatgctcat | ccggaatttc | gtatggcaat  | gaaagacggg | gagctggtga | 1680 |
| tatgggatag  | tgttcacctt | tgttacaccg | ttttccatga  | gcaaactgaa | acgttttcat | 1740 |
| cgctctggag  | tgaataccac | gacgatttcc | ggcagtttct  | acacatatat | tcgcaagatg | 1800 |
| tggcgtgtta  | cggtgaaaac | ctggcctatt | tccctaaagg  | gtttattgag | aatatgtttt | 1860 |
| tcgtctcagc  | caatccctgg | gtgagtttca | ccagttttga  | tttaaactg  | gccaatatgg | 1920 |
| acaacttctt  | cgcccccggt | ttcaccatgg | gcaaataatta | tacgcaaggc | gacaaggtgc | 1980 |
| tgatgccgct  | ggcgattcag | gttcatcatg | ccgtttgtga  | tggcttccat | gtcggcagaa | 2040 |
| tgcttaatga  | attacaacag | tactgcgatg | agtggcaggg  | cggggcgtaa | tttttttaag | 2100 |

gcagttattg gtgcccttaa acgcctgggg taatgactct ctagcttgag gcatcaaata 2160  
aaacgaaagg ctcagtcgaa agactggggc tttcgtttta tctgttgttt gtcgggtgaac 2220  
gctctcctga gtaggacaaa tccgccctct agagctgcct cgcgcgtttc ggtgatgacg 2280  
gtgaaaacct ctgacacatg cagctcccgg agacggtcac agcttgtctg taagcggatg 2340  
ccgggagcag acaagcccgt cagggcgcggt cagcgggtgt tggcgggtgt cggggcgagc 2400  
ccatgaccca gtcacgtagc gatagcggag tgtatactgg cttaactatg cggcatcaga 2460  
gcagattgta ctgagagtgc accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaggag 2520  
aaaataccgc atcaggcgct cttccgcttc ctcgctcact gactcgctgc gctcggctgt 2580  
tcggctgcgg cgagcgggat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc 2640  
aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa 2700  
aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa 2760  
tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc 2820  
ccctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt tccgaccctg ccgcttaccg gatacctgtc 2880  
cgcttttctc ccttcgggaa gcgtggcgct ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag 2940  
ttcgggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagcccca 3000  
ccgctgcgcc ttatccggta actatcgtct tgagtccaac ccggtaaagc acgacttata 3060  
gccactggca gcagccactg gtaacaggat tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac 3120  
agagttcttg aagtgggtggc ctaactacgg ctacactaga aggacagtat ttggtatctg 3180  
cgctctgctg aagccagtta ccttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaaa 3240  
aaccaccgct ggtagcgggt gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa 3300  
aggatctcaa gaagatcctt tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa 3360  
ctcacgttaa gggatttttg tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt 3420  
aaattaaaaa tgaagtttta aatcaatcta aagtatatat gagtaaactt ggtctgacag 3480  
ttaccaatgc ttaatcagtg aggcacctat ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat 3540  
agttgcctga ctccccgtcg tgtagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc 3600  
cagtgtgca atgataccgc gagaccacg ctcaccggct ccagatttat cagcaataaa 3660  
ccagccagcc ggaagggccg agcgcagaag tggtcctgca actttatccg cctccatcca 3720  
gtctattaat tggtgcccgg aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgccgaa 3780  
cgttggtgcc attgctacag gcatcgtggt gtcacgctcg tcgtttggta tggcttcatt 3840  
cagctccggt tcccaacgat caaggcgagt tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc 3900  
ggttagctcc ttcggtcctc cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgcag tggtatcact 3960  
catggttatg gcagcactgc ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc 4020

# ES 2 768 777 T3

|            |            |             |            |            |            |      |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| tgtgactggt | gagtactcaa | ccaagtcatt  | ctgagaatag | tgtatgcggc | gaccgagttg | 4080 |
| ctcttgcccg | gcgtcaatac | gggataatac  | cgcgccacat | agcagaactt | taaaagtgct | 4140 |
| catcattgga | aaacgttctt | cggggcgaaa  | actctcaagg | atcttaccgc | tgttgagatc | 4200 |
| cagttcgatg | taaccactc  | gtgcacccaa  | ctgatcttca | gcatctttta | ctttcaccag | 4260 |
| cgtttctggg | tgagcaaaaa | caggaaggca  | aaatgccgca | aaaaagggaa | taagggcgac | 4320 |
| acggaaatgt | tgaatactca | tactcttcct  | ttttcaatat | tattgaagca | tttatcaggg | 4380 |
| ttattgtctc | atgagcggat | acatatattga | atgtatttag | aaaaataaac | aaataggggt | 4440 |
| tccgcgcaca | tttccccgaa | aagtgccacc  | tgacgtctaa | gaaaccatta | ttatcatgac | 4500 |
| attaacctat | aaaaataggc | gtatcacgag  | gccctttcgt | cttcac     |            | 4546 |

<210> 60

<211> 1143

<212> ADN

5 <213> artificial

<220>

<223> GFP\_CBD2638 etiquetado His

<400> 60

|             |            |            |             |            |             |      |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|------|
| atgagaggat  | cgcatcacca | tcaccatcac | ggatccatga  | gtaaaggaga | agaacttttc  | 60   |
| actggagttg  | tcccaattct | tgttgaatta | gatggatgat  | ttaatgggca | caaattttct  | 120  |
| gtcagtggag  | agggtgaagg | tgatgcaaca | tacggaaaac  | ttacccttaa | atttatttgc  | 180  |
| actactggaa  | aactacctgt | tccatggcca | acacttgtca  | ctactttcgc | gtatgggtctt | 240  |
| caatgctttg  | cgagataccc | agatcatatg | aaacggcatg  | actttttcaa | gagtgccatg  | 300  |
| cccgaagggt  | atgtacagga | aagaactata | tttttcaaag  | atgacgggaa | ctacaagaca  | 360  |
| cgtgctgaag  | tcaagtttga | aggatgatac | cttggttaata | gaatcgagtt | aaaaggtatt  | 420  |
| gatttttaaag | aagatggaaa | cattcttggg | cacaaattgg  | aatacaacta | taactcacac  | 480  |
| aatgtataca  | tcatggcaga | caaacaaaag | aatggaatca  | aagttaactt | caaaattaga  | 540  |
| cacaacattg  | aagatggaag | cgttcaacta | gcagaccatt  | atcaacaaaa | tactccaatt  | 600  |
| ggcgatggcc  | ctgtcctttt | accagacaac | cattacctgt  | ccacacaatc | tgccctttcg  | 660  |
| aaagatccca  | acgaaaagag | agaccacatg | gtccttcttg  | agtttgtaac | agctgctggg  | 720  |
| attacacatg  | gcatggatga | actatacaaa | gagctcggtg  | gaaagctaga | agtaagcaaa  | 780  |
| gcagcaacta  | tcaaacaatc | tgacgttaag | caagaagtta  | aaaagcaaga | agcaaaacaa  | 840  |
| attgtgaaag  | caacagattg | gaaacagaat | aaagatggca  | tttggtataa | agctgaacat  | 900  |
| gcttcgttca  | cagtgcagc  | accagaggga | attatcacia  | gatacaaagg | tccttggact  | 960  |
| ggtcacccac  | aagctggtgt | attacaaaaa | ggtcaaacga  | ttaaatatga | tgagggttcaa | 1020 |
| aaatttgacg  | gtcatgtttg | ggtatcgtgg | gaaacgtttg  | agggcgaaac | tgtatacatg  | 1080 |
| ccggtacgca  | catgggacgc | taaaactggg | aaagttggta  | agttgtgggg | cgaatttaaa  | 1140 |
| 5           | taa        |            |             |            |             | 1143 |

<210> 61

<211> 1539

<212> ADN

<213> artificial

10 <220>

<223> GFP\_CBD2638\_CBD2638 var.1 etiquetado His

&lt;400&gt; 61

|             |             |            |             |             |             |      |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atgagaggat  | cgcacaccca  | tcaccatcac | ggatccatga  | gtaaaggaga  | agaacttttc  | 60   |
| actggagttg  | tcccaattct  | tggtgaatta | gatggatgat  | ttaatgggca  | caaattttct  | 120  |
| gtcagtggag  | agggatgaag  | tgatgcaaca | tacggaaaac  | ttacccttaa  | atttatttgc  | 180  |
| actactggaa  | aactacctgt  | tccatggcca | acacttgtca  | ctactttcgc  | gtatggctct  | 240  |
| caatgctttg  | cgagataccc  | agatcatatg | aaacggcatg  | actttttcaa  | gagtgccatg  | 300  |
| cccgaagggt  | atgtacagga  | aagaactata | tttttcaaag  | atgacgggaa  | ctacaagaca  | 360  |
| cgtgctgaag  | tcaagtttga  | aggtgatacc | cttggttaata | gaatcgagtt  | aaaagggtatt | 420  |
| gatttttaaag | aagatggaaa  | cattcttgga | cacaaattgg  | aatacaacta  | taactcacac  | 480  |
| aatgtataca  | tcatggcaga  | caaacaaaag | aatggaatca  | aagttaactt  | caaaattaga  | 540  |
| cacaacattg  | aagatggaag  | cgttcaacta | gcagaccatt  | atcaacaaaa  | tactccaatt  | 600  |
| ggcgaatggc  | ctgtcctttt  | accagacaac | cattacctgt  | ccacacaatc  | tgccctttcg  | 660  |
| aaagatccca  | acgaaaagag  | agaccacatg | gtccttcttg  | agtttgtaac  | agctgctggg  | 720  |
| attacacatg  | gcatggatga  | actatacaaa | gagctcgggtg | gaaagctaga  | agtaagcaaa  | 780  |
| gcagcaacta  | tcaaacaatc  | tgacgttaag | caagaagtta  | aaaagcaaga  | agcaaaaaca  | 840  |
| attgtgaaag  | caacagattg  | gaaacagaat | aaagatggca  | tttggtataa  | agctgaacat  | 900  |
| gcttcgttca  | cagtgacagc  | accagagggg | attatcacia  | gatacaaagg  | tccttggact  | 960  |
| ggtcacccac  | aagctggtgt  | attacaaaaa | ggtcaaaacga | ttaaataatga | tgaggttcaa  | 1020 |
| aaatttgacg  | gtcatgtttg  | ggatcgtgg  | gaaacgtttg  | agggcgaaac  | tgtatacatg  | 1080 |
| ccggtacgca  | catgggacgc  | taaaactggt | aaagttggta  | agttgtgggg  | cgaaattaaa  | 1140 |
| gagctcgggtg | gaaagctaga  | agtaagcaaa | gcagcaacta  | tcaaacaatc  | tgacgttaag  | 1200 |
| caagaagtta  | aaaagcaaga  | agcaaaaaca | attgtgaaag  | caacagattg  | gaaacagaat  | 1260 |
| aaagatggca  | tttggtataa  | agctgaacat | gcttcgttca  | cagtgacagc  | accagagggg  | 1320 |
| attatcacia  | gatacaaagg  | tccttggact | ggtcacccac  | aagctggtgt  | attacaaaaa  | 1380 |
| ggtcaaaacga | ttaaataatga | tgaggttcaa | aaatttgacg  | gtcatgtttg  | ggatcgtgg   | 1440 |
| gaaacgtttg  | agggcgaaac  | tgtatacatg | ccggtacgca  | catgggacgc  | taaaactggt  | 1500 |
| aaagttggta  | agttgtgggg  | cgaaattaaa | taagtcgac   |             |             | 1539 |

<210> 62  
 <211> 1560  
 <212> ADN  
 <213> artificial  
 5 <220>  
 <223> GFP\_CBD2638\_CBD2638 var. 2 etiquetado His  
 <400> 62  
 atgagaggat cgcataccca tcaccatcac ggatccatga gtaaaggaga agaacttttc 60  
 actggagttg tcccaattct tgttgaatta gatggtgatg ttaatgggca caaattttct 120  
 gtcagtggag aggggtgaagg tgatgcaaca tacggaaaac ttacccttaa atttatttgc 180  
 actactggaa aactacctgt tccatggcca acacttgtca ctactttcgc gtatggtctt 240  
 caatgctttg cgagataccc agatcatatg aacacagcatg actttttcaa gagtgccatg 300  
 cccgaagggt atgtacagga aagaactata tttttcaaag atgacgggaa ctacaagaca 360  
 cgtgctgaag tcaagtttga aggtgatacc cttgttaata gaatcgagtt aaaaggtatt 420  
 gatttttaaag aagatggaaa cattcttggga cacaaattgg aatacaacta taactcacac 480  
 aatgtataca tcatggcaga caaacaaaag aatggaatca aagttaactt caaaattaga 540  
 cacaacattg aagatggaag cgttcaacta gcagaccatt atcaacaaaa tactccaatt 600  
 ggcgatggcc ctgtcctttt accagacaac cattacctgt ccacacaatc tgccctttcg 660  
 aaagatccca acgaaaagag agaccacatg gtccttcttg agtttgtaac agctgctggg 720  
 attacacatg gcatggatga actatacaaa gagctcgggtg gaaagctaga agtaagcaaa 780  
 gcagcaacta tcaaacaatc tgacgttaag caagaagtta aaaagcaaga agcaaaacaa 840  
 attgtgaaag caacagattg gaaacagaat aaagatggca tttggtataa agctgaacat 900  
 gcttcgttca cagtgcagc accagaggga attatcacia gatacaaagg tccttggact 960  
 ggtcaccac aagctggtgt attacaaaaa ggtcaaacga ttaaatatga tgaggttcaa 1020  
 aaatttgacg gtcatgtttg ggtatcgtgg gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg 1080  
 ccggtacgca catgggacgc taaaactggg aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa 1140  
 ggtaccggtg gaaagctaga agtaagcaaa gcagcaacta tcaaacaatc tgacgttaag 1200  
 caagaagtta aaaagcaaga agcaaaacaa attgtgaaag caacagattg gaaacagaat 1260  
 aaagatggca tttggtataa agctgaacat gcttcgttca cagtgcagc accagaggga 1320  
 attatcacia gatacaaagg tccttggact ggtcaccac aagctggtgt attacaaaaa 1380  
 ggtcaaacga ttaaatatga tgaggttcaa aaatttgacg gtcatgtttg ggtatcgtgg 1440

**gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg ccggtacgca catgggacgc taaaactggt 1500**

**aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa gtcgacctgc agccaagctt aattagctga 1560**

<210> 63

<211> 1944

5

<212> ADN

<213> artificial

<220>

<223> GFP\_CBD2638\_CBD2638\_CBD2638 etiquetado His

<400> 63

|  |      |
|--|------|
| atgagaggat cgcacaccca tcaccatcac ggatccatga gtaaaggaga agaacttttc  | 60   |
| actggagttg tcccaattct tgttgaatta gatggtgatg ttaatgggca caaattttct  | 120  |
| gtcagtggag aggggtgaagg tgatgcaaca tacggaaaac ttacccttaa atttatttgc | 180  |
| actactggaa aactacctgt tccatggcca acacttgtca ctactttcgc gtatggtctt  | 240  |
| caatgctttg cgagataccc agatcatatg aaacagcatg actttttcaa gagtgccatg  | 300  |
| cccgaagggt atgtacagga aagaactata tttttcaaag atgacgggaa ctacaagaca  | 360  |
| cgtgctgaag tcaagtttga aggtgatacc cttgttaata gaatcgagtt aaaaggtatt  | 420  |
| gatttttaaag aagatggaaa cattcttggc cacaatttgg aatacaacta taactcacac | 480  |
| aatgtataca tcatggcaga caaacaaaag aatggaatca aagttaactt caaaattaga  | 540  |
| cacaacattg aagatgggaag cgttcaacta gcagaccatt atcaacaaaa tactccaatt | 600  |
| ggcgatggcc ctgtcctttt accagacaac cattacctgt ccacacaatc tgccctttcg  | 660  |
| aaagatccca acgaaaagag agaccacatg gtccttcttg agtttgtaac agctgctggg  | 720  |
| attacacatg gcatggatga actatacaaa gagctcggtg gaaagctaga agtaagcaaa  | 780  |
| gcagcaacta tcaaacaatc tgacgttaag caagaagtta aaaagcaaga agcaaaacaa  | 840  |
| attgtgaaag caacagattg gaaacagaat aaagatggca tttggtataa agctgaacat  | 900  |
| gcttcgttca cagtgcagc accagaggga attatcacia gatacaaagg tccttggact   | 960  |
| ggtcacccac aagctggtgt attacaaaaa ggtcaaacga ttaaatatga tgaggttcaa  | 1020 |
| aaatttgacg gtcatgtttg ggtatcgtgg gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg  | 1080 |
| ccggtacgca catgggacgc taaaactggg aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa  | 1140 |
| ggtaccggtg gaaagctaga agtaagcaaa gcagcaacta tcaaacaatc tgacgttaag  | 1200 |
| caagaagtta aaaagcaaga agcaaaacaa attgtgaaag caacagattg gaaacagaat  | 1260 |
| aaagatggca tttggtataa agctgaacat gcttcgttca cagtgcagc accagaggga   | 1320 |
| attatcacia gatacaaagg tccttggact ggtcacccac aagctggtgt attacaaaaa  | 1380 |
| ggtcaaacga ttaaatatga tgaggttcaa aaatttgacg gtcatgtttg ggtatcgtgg  | 1440 |
| gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg ccggtacgca catgggacgc taaaactggg  | 1500 |



|  |      |
|--|------|
| aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa gtcgacggtg gaaagctaga agtaagcaaa  | 1560 |
| gcagcaacta tcaaacaatc tgacgttaag caagaagtta aaaagcaaga agcaaaacaa  | 1620 |
| attgtgaaag caacagattg gaaacagaat aaagatggca tttggtataa agctgaacat  | 1680 |
| gcttcgttca cagtgacagc accagagggg attatcacia gatacaaagg tccttggact  | 1740 |
| ggtcacccac aagctgggtg attacaaaaa ggtcaaacga ttaaatatga tgagggttcaa | 1800 |
| aaatttgacg gtcattgttg ggtatcgtgg gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg  | 1860 |
| ccggtacgca catgggacgc taaaactggg aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa  | 1920 |
| ctgcagccaa gcttaattag ctga   | 1944 |

<210> 64

<211> 380

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> GFP\_CBD2638 etiquetado His

5

<400> 64

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Ser Lys Gly  
1 5 10 15

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

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp  
35 40 45

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys  
50 55 60

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe Ala Tyr Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Arg His Asp Phe Phe  
85 90 95

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe  
100 105 110

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly  
115 120 125

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu  
130 135 140

# ES 2 768 777 T3

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His  
145 150 155 160

Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn  
165 170 175

Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp  
180 185 190

His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro  
195 200 205

Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn  
210 215 220

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly  
225 230 235 240

Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Glu Leu Gly Gly Lys Leu  
245 250 255

Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu  
260 265 270

Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys  
275 280 285

Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr  
290 295 300

Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr  
305 310 315 320

Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr  
325 330 335

Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr  
340 345 350

Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys  
355 360 365

Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
370 375 380

<210> 65  
<211> 510  
<212> PRT  
<213> artificial  
5 <220>  
<223> GFP\_CBD2638\_CBD2638 var.1 etiquetado His

<400> 65

ES 2 768 777 T3

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

# ES 2 768 777 T3

Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly  
225 230 235 240

Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Glu Leu Gly Gly Lys Leu  
245 250 255

Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu  
260 265 270

Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys  
275 280 285

Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr  
290 295 300

Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr  
305 310 315 320

Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr  
325 330 335

Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr  
340 345 350

Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys  
355 360 365

Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys Glu Leu Gly Gly  
370 375 380

Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys  
385 390 395 400

Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp  
405 410 415

Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser  
420 425 430

Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro  
435 440 445

Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile  
450 455 460

Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp  
465 470 475 480

Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp  
 485 490 495

Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
 500 505 510

<210> 66

<211> 519

5 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> GFP\_CBD2638\_CBD2638 var. 2 etiquetado His



# ES 2 768 777 T3

<400> 66

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Ser Lys Gly  
1 5 10 15

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

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp  
35 40 45

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys  
50 55 60

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe Ala Tyr Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe  
85 90 95

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe  
100 105 110

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly  
115 120 125

Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu  
130 135 140

Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His  
145 150 155 160

Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn  
165 170 175

# ES 2 768 777 T3

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

# ES 2 768 777 T3

Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro  
435 440 445

Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile  
450 455 460

Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp  
465 470 475 480

Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp  
485 490 495

Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys Val Asp  
500 505 510

Leu Gln Pro Ser Leu Ile Ser  
515

<210> 67

<211> 647

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> GFP\_CBD2638\_CBD2638\_CBD2638 etiquetado His

5

# ES 2 768 777 T3

<400> 67

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Ser Lys Gly  
1 5 10 15

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

Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp  
35 40 45

Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys  
50 55 60

Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Phe Ala Tyr Gly Leu  
65 70 75 80

Gln Cys Phe Ala Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe  
85 90 95

Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe  
100 105 110

# ES 2 768 777 T3

Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly  
 115 120 125  
 Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu  
 130 135 140  
 Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His  
 145 150 155 160  
 Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn  
 165 170 175  
 Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp  
 180 185 190  
 His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro  
 195 200 205  
 Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn  
 210 215 220  
 Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly  
 225 230 235 240  
 Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Glu Leu Gly Gly Lys Leu  
 245 250 255  
 Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu  
 260 265 270  
 Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys  
 275 280 285  
 Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr  
 290 295 300  
 Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr  
 305 310 315 320  
 Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr  
 325 330 335  
 Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr  
 340 345 350  
 Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys  
 355 360 365

ES 2 768 777 T3

Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys Gly Thr Gly Gly  
370 375 380

Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys  
385 390 395 400

Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp  
405 410 415

Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser  
420 425 430

Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro  
435 440 445

Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile  
450 455 460

Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp  
465 470 475 480

Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp  
485 490 495

Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys Val Asp  
500 505 510

Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp  
515 520 525

Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala  
530 535 540

Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His  
545 550 555 560

Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys  
565 570 575

Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln  
580 585 590

Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val  
595 600 605

Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr

610

615

620

Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys  
625 630 635 640

Leu Gln Pro Ser Leu Ile Ser  
645

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido de fusión heterólogo con mayor actividad lítica y/o un pH óptimo reducido en comparación con la endolisina de bacteriófago Φ2638a de *S.aureus* codificada por SEQ ID NO: 1, dicha molécula de ácido nucleico comprende una primera secuencia de nucleótidos, que codifica un dominio de enlace a la pared celular que enlaza la pared celular del peptidoglicano del género *Staphylococcus*, y donde dicha primera secuencia de nucleótidos tiene al menos un 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:12 y
- 10 donde dicha molécula de ácido nucleico comprende además una secuencia de nucleótidos heteróloga que codifica un dominio lítico que muestra actividad de hidrolasa del peptidoglicano.
- 15 2. Molécula de ácido nucleico según la reivindicación 1, donde dicha molécula de ácido nucleico tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEC ID NO: 1.
- 20 3. Molécula de ácido nucleico según la reivindicación 1 o 2, donde dicho dominio lítico es una segunda y tercera secuencia de nucleótidos y donde dicha segunda secuencia de nucleótidos codifica un dominio de endopeptidasa M23 y dicha tercera secuencia de nucleótidos codifica un dominio de amidasa, preferiblemente, donde dichas segundas y terceras secuencias de nucleótidos se originan de un gen que codifica una enzima seleccionada del grupo que consiste en endolisina del bacteriófago Φ2638a de *S.aureus*, endolisina de bacteriófago Φ11 de *S.aureus*, endolisina de bacteriófago ΦTwort de *S.aureus* y lisostafina *S.simulans*.
- 25 4. Molécula de ácido nucleico según la reivindicación 3, donde dicha segunda secuencia de nucleótidos tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEC ID NO: 14 o 15 y dicha tercera secuencia de nucleótidos tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEC ID NO: 16 o 17, preferentemente, donde dicha molécula de nucleótidos tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 9.
- 30 5. Molécula de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 2 - 4, que comprende además una cuarta secuencia de nucleótidos que codifica un dominio CHAP (cisteína, amidohidrolasas/peptidasas dependientes de histidina), preferiblemente, donde dicha cuarta secuencia de nucleótidos se origina a partir de la endolisina del bacteriófago Φ11 de *S. aureus* o del bacteriófago Φ Twort de *S. aureus*, más preferiblemente, donde dicha cuarta secuencia de nucleótidos tiene al menos 80% de identidad de secuencia con SEC ID NO: 18 o SEC ID NO: 19.
- 35 6. Polipéptido de fusión heteróloga codificado por una molécula de ácido nucleico tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende:
  - un dominio de enlace a la pared celular, y
  - un dominio lítico heterólogo que muestra actividad de hidrolasa de peptidoglicano.
- 40 7. Constructo de ácidos nucleicos que comprende una molécula de ácido nucleico tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 45 8. Vector de expresión que comprende un constructo de ácidos nucleicos tal y como se define en la reivindicación 7, operativamente enlazado a una o más secuencias de control, que dirige/n la producción o la expresión del polipéptido codificado en una célula, un sujeto o un sistema de expresión libre de células.
- 50 9. Célula que comprende el constructo de ácidos nucleicos tal y como se define en la reivindicación 7 o el vector de expresión tal y como se define en la reivindicación 8, dicha célula es una célula microbiana, procariota o eucariota.
- 55 10. Método para la producción, opcionalmente la purificación y opcionalmente el secado por congelación de un polipéptido definido según la reivindicación 6, donde dicho método incluye las etapas de:
  - i) producción de dicho polipéptido en una célula tal y como se define en la reivindicación 9 que comprende un constructo de ácidos nucleicos tal y como se define en la reivindicación 7, opcionalmente
  - ii) purificación de dicho polipéptido, y opcionalmente
  - iii) secado por congelación de dicho polipéptido purificado.
- 60 11. Método para la producción de un polipéptido con una actividad lítica mejorada por el tratamiento de un polipéptido tal y como se define en la reivindicación 6, donde dicho método comprende las etapas de:
  - i) diálisis de dicho polipéptido contra un tampón que comprende un compuesto quelante,
  - ii) diálisis de dicho polipéptido contra un tampón que contiene iones metálicos bivalentes, preferiblemente dichos iones metálicos bivalentes se seleccionan del grupo que consiste en  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ .
- 65

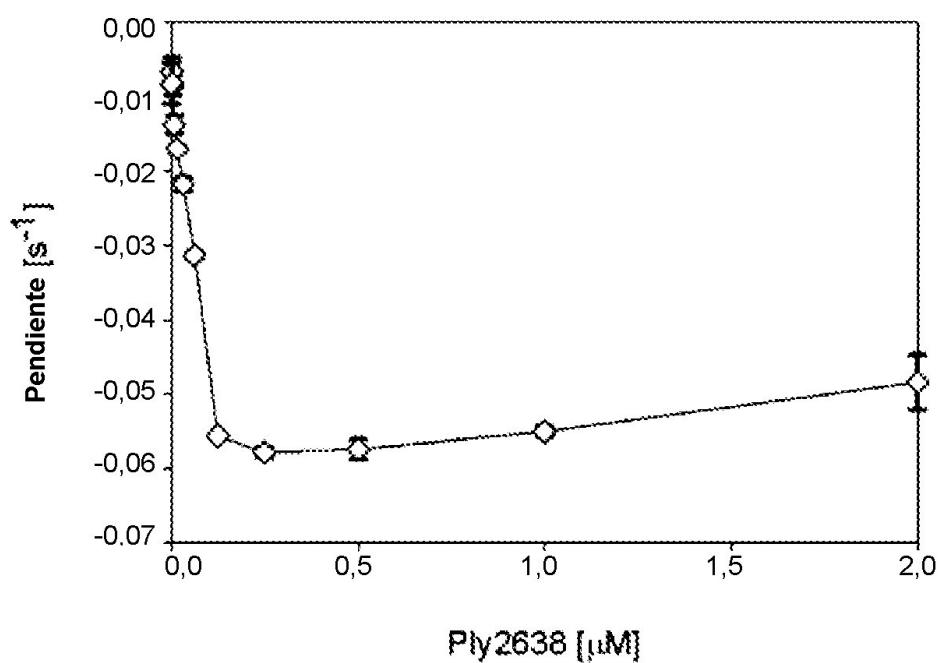
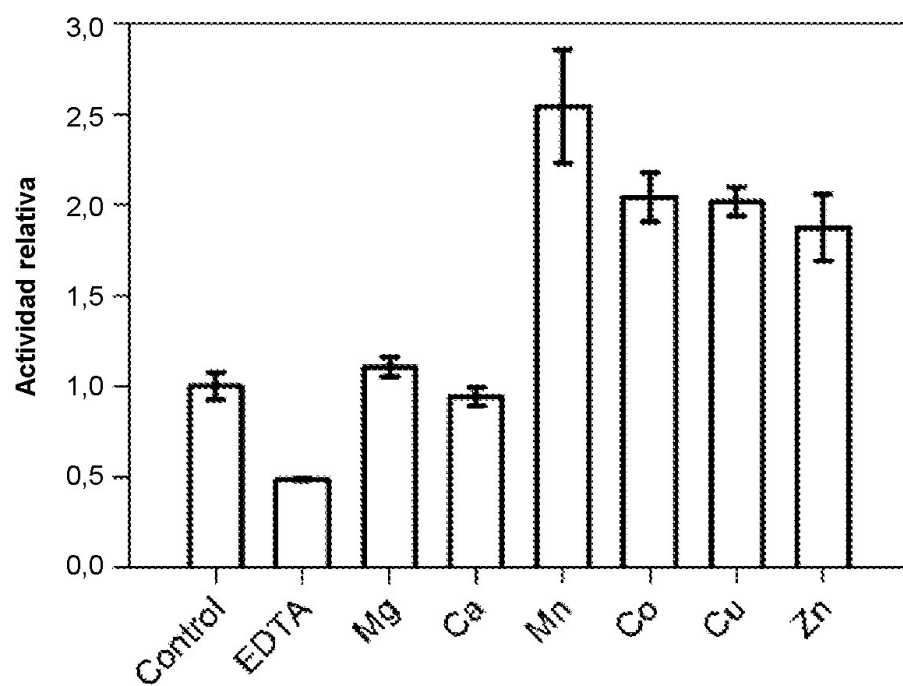


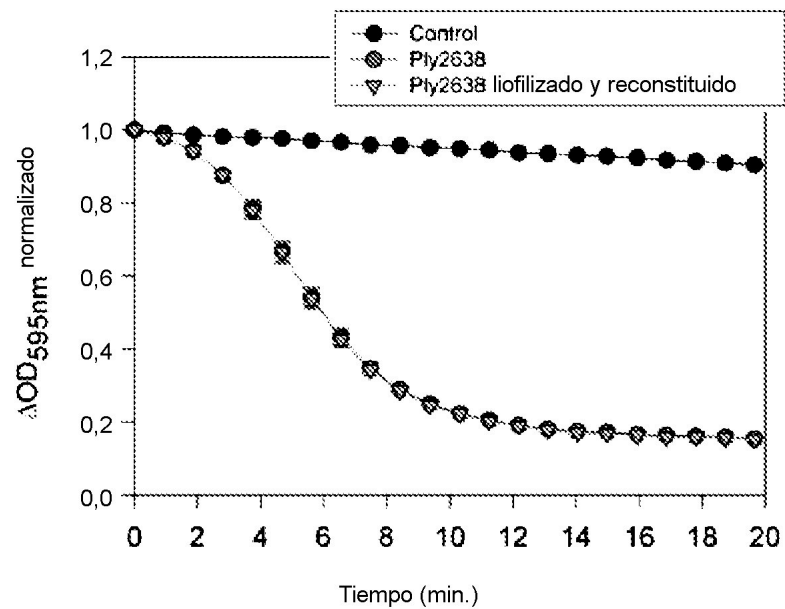
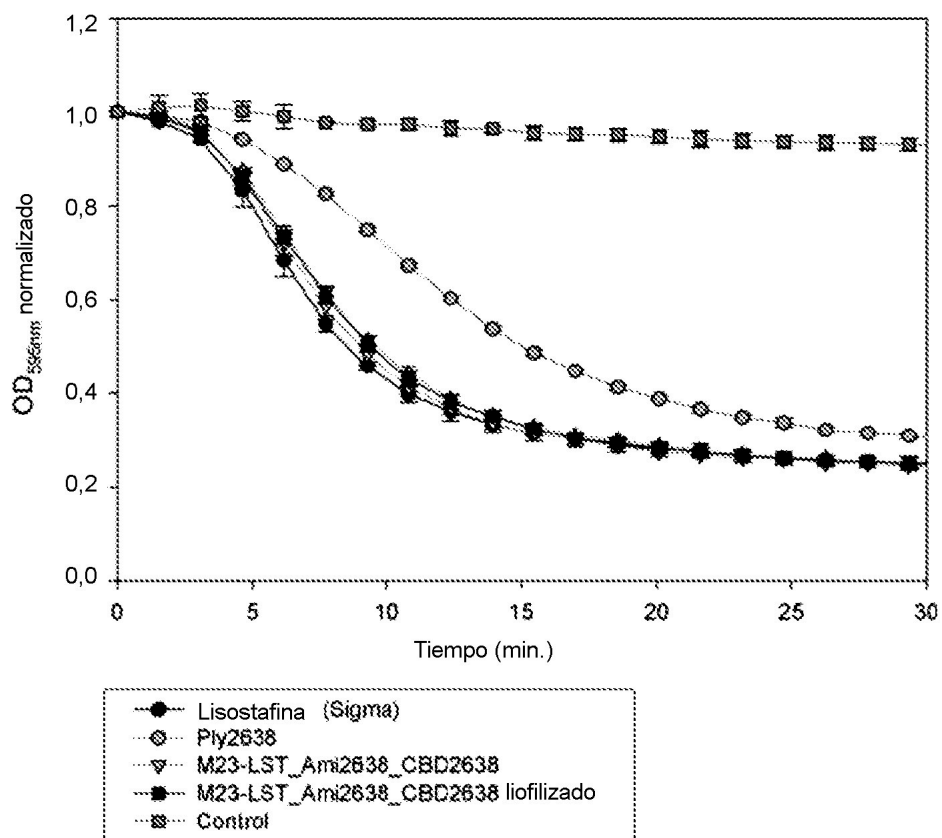
12. Composición que comprende una molécula de ácido nucleico tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, un polipéptido tal y como se define en la reivindicación 6 y/o un constructo de ácidos nucleicos tal y como se define en la reivindicación 7 y/o un vector tal y como se identifica en la reivindicación 8 y/o una célula tal y como se define en la reivindicación 9, preferiblemente, que comprende además uno o varios ingredientes activos adicionales, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en un bacteriófago y un antibiótico.

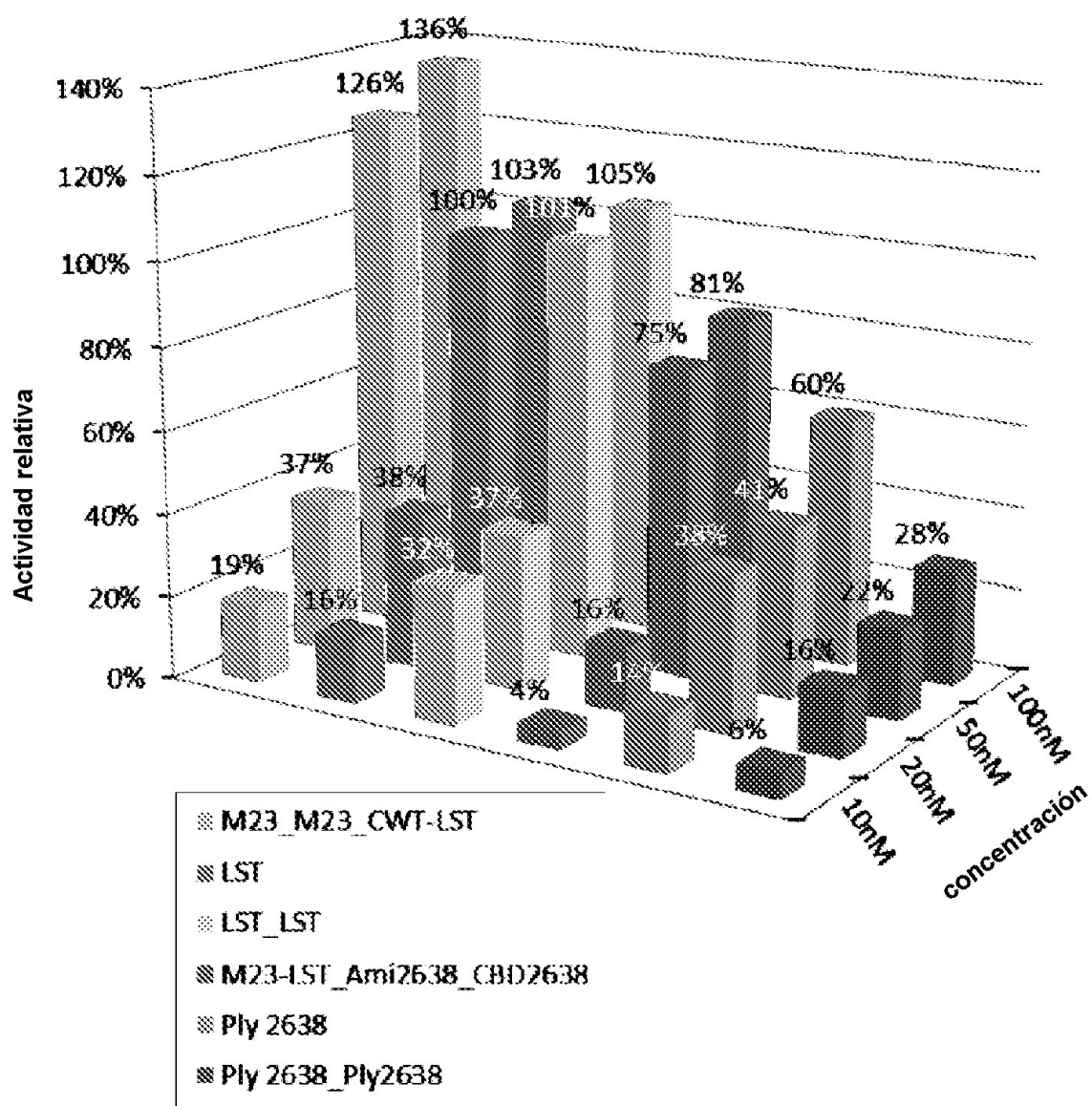
13. Composición según la reivindicación 12 para su uso como un medicamento, preferiblemente para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

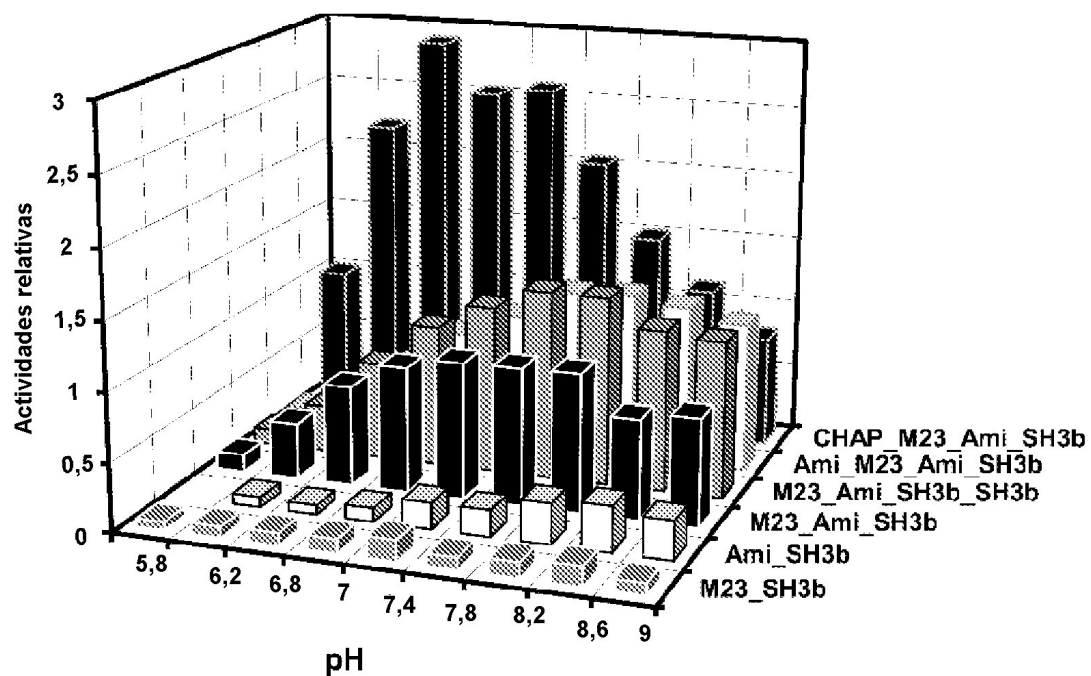
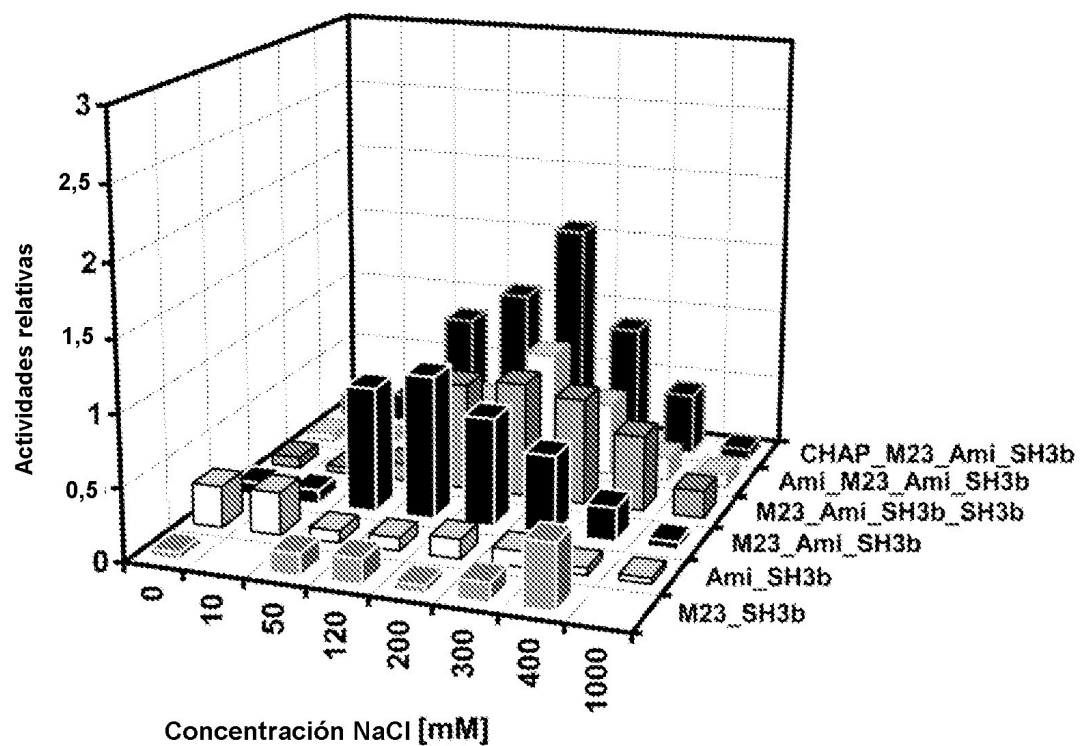
14. Uso *in vitro* de una molécula de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, un polipéptido según la reivindicación 6, un constructo de ácidos nucleicos según la reivindicación 7, un vector tal y como se define en la reivindicación 8, una célula tal y como se define en la reivindicación 9 y/o una composición según la reivindicación 12 como un antimicrobiano, preferiblemente como un aditivo alimentario o un desinfectante.

15. Uso *in vitro* o *ex vivo* de una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 1, un polipéptido según la reivindicación 6, un constructo de ácidos nucleicos según la reivindicación 7, un vector tal y como se define en la reivindicación 8, una célula tal y como se define en la reivindicación 9 y/o una composición según la reivindicación 12 para la detección de un *Staphylococcus*, preferiblemente en una aplicación de diagnóstico.

*Fig 1**Fig 2*

*Fig 3**Fig 4*

*Fig 5*

*Fig 6a**Fig 6b*

*Fig 7*