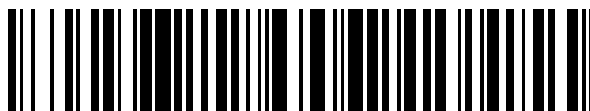


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 853**

51 Int. Cl.:

**C12N 9/88** (2006.01)  
**C12P 5/02** (2006.01)  
**C12P 7/04** (2006.01)  
**C12P 7/64** (2006.01)  
**C12P 7/40** (2006.01)  
**C12P 7/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2015 PCT/US2015/064879**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16094604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2015 E 15819960 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3230462**

54 Título: **Fenilpiruvato descarboxilasa modificada genéticamente, procedimientos de preparación y usos de la misma**

30 Prioridad:

**10.12.2014 US 201462089912 P**

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

**12.11.2020**

73 Titular/es:

**DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (100.0%)  
2040 Dow Center  
Midland, MI 48674, US**

72 Inventor/es:

**SANGHANI, PARESH C.;  
STOWERS, CHRISTOPHER C.;  
RODRIGUEZ, BRANDON A.;  
SHIUE, ERIC C. y  
GREENWALT, SCOTT A.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 792 853 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

Fenilpiruvato descarboxilasa modificada genéticamente, procedimientos de preparación y usos de la misma

La invención se refiere al campo del uso de enzimas biológicas para producir compuestos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, tales como alcoholes, ácidos carboxílicos y alcanos en organismos microbianos. Más particularmente, se refiere al campo del uso de una o más enzimas descarboxilasa dependientes de tiamina modificadas genéticamente para convertir un sustrato de 2-cetoácidos dado.

Muestras de microorganismos que expresan una realización particular de la descarboxilasa modificada genéticamente de la invención que representa la variante M461V tal como se describe a continuación, se han depositado en el Repositorio de Patentes de la American Tissue Type Collection (ATCC), 10801 University Blvd., Manassas, VA 20110, el 9 de diciembre de 2015.

Las preocupaciones geopolíticas y medioambientales han provocado que los investigadores de todo el mundo busquen la producción de productos basados en petroquímicos utilizando vías renovables, que incluyen, pero no se limitan a la fermentación utilizando microorganismos. Sin embargo, debido a que los microorganismos a menudo no pueden producir muchos de los productos basados en petroquímicos a tasas o rendimientos económicamente viables, la ingeniería metabólica se ha empleado ampliamente, ya sea para construir vías y/o canalizar metabolitos hacia la vía de interés. Actualmente, el etanol es el producto bioquímico más común elaborado con microorganismos. Sin embargo, los métodos económicamente viables para producir alcoholes de cadena más larga y ácidos carboxílicos se están buscando activamente tanto en la industria de biocombustibles como en la química.

El éxito en la producción de aminoácidos naturales por fermentación microbiana ha generado un interés significativo, específicamente en la utilización de las vías biosintéticas de aminoácidos para producir productos químicos de interés incluidos los alcoholes de cadena más larga y ácidos carboxílicos. Véase, *p. ej.*, Becker, J.; Wittmann, C. "Systems and synthetic metabolic engineering for amino acid production – the heartbeat of industrial strain development," *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2012, 23:718-726; y Becker, J.; Wittmann, C. "Bio-based production of chemicals, materials and fuels - *Corynebacterium glutamicum* as versatile cell factory," *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2012, 23:631-640. Los 2-cetoácidos, que son compuestos intermedios clave durante la biosíntesis de aminoácidos, son susceptibles de diferentes tipos de modificaciones que pueden explotarse para la biosíntesis de productos químicos dentro de las células. Véase, *p. ej.*, Gronenberg, L.S.; Marcheschi, R.J.; Liao, J.C. "Next generation biofuel engineering in prokaryotes", *Curr. Opin. Chem Biol.*, 2013, 17:462-471.

En un ejemplo, la Patente de EE.UU. 8.232.089 describe una levadura recombinante que expresa una vía metabólica productora de isobutanol que incluye una descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* que, cuando se coexpresa con genes productores de isobutanol, convierte 2-cetoisovalerato en isobutiraldehído.

En otro ejemplo, la Patente de EE.UU. 8.298.798 describe la producción de alcoholes de cadena tanto lineal como ramificada en *Escherichia coli* (*E. coli*) a través de la descarboxilación de 2-cetoácidos, seguido de la reducción del aldehído generado mediante la expresión de ceto-isovalerato descarboxilasa en *Lactobacillus lactis* (*L. lactis*) y alcohol deshidrogenasa, ADH6, en levaduras. Véase también, Atsumi, S.; Hanai, T.; Liao, J.C. "Non-fermentative pathways for synthesis of branched-chain higher alcohols as biofuels" *Nature*, 2008, 451:86-89; Marcheschi, R.J.; Li, H.; Zhang, K.; Noey, E.L.; Kim, S.; Chaubey, A.; Houk, K.N.; Liao, J.C. "Synthetic recursive "+1" pathways for carbon chain elongation," *ACS Chem. Biol.*, 2012, 7:689-697; y Zhang, K.; Sawaya, M.R.; Eisenberg, D.S.; Liao, J.C. "Expanding metabolism for biosynthesis of nonnatural alcohols", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105:20653-20658.

La conversión de compuestos intermedios de 2-cetoácidos en ácidos carboxílicos dentro de las células se ha demostrado mediante la expresión de descarboxilasa y una aldehído deshidrogenasa. Véase, *p. ej.*, Xiong, M.; Deng, J.; Woodruff, A.P.; Zhu, M.; Zhou, J.; Park, S.W.; Li, H.; Yao, F. "A bio-catalytic approach to *aliphatic ketones*", 2012, *Sci. Rep.* 2:311; y Zhang, K.; Woodruff, A.P.; Xiong, M.; Zhou, J.; Dhande, K. "A synthetic metabolic pathway for production of the platform chemical isobutyric acid", *ChemSusChem*, 2011, 4:1068-1070.

La viabilidad de ampliar la longitud de los 2-cetoácidos dentro de la célula mediante la ingeniería genética del producto del gen *LeuA* de *E. coli* también ha ampliado la gama de productos bioquímicos que se pueden producir a partir de 2-cetoácidos. Véase, *p. ej.*, Atsumi, S., *ibid.*, y Zhang, K., *ibid.* en *E. coli*, los genes *LeuABCD* amplían la longitud de 2-cetoácidos en una unidad de carbono, como se observó durante la biosíntesis de leucina, en la que trabajan juntos para convertir 2-cetoisovalerato (un ácido de 5 carbonos) en 2-cetoisocaproato (un ácido de 6 carbonos). Marcheschi *et al* *ACS Chem. Biol.*, 2012, 7:689-697, describe la expansión del sitio activo de *LeuA* y la extensión del cetoácido C<sub>4</sub>, ácido 2-cetobutírico [2-cetobutirato], en un cetoácido C<sub>9</sub>, ácido 2-cetononanoico [2-cetononanoato].

Si bien es posible producir alcoholes y ácidos carboxílicos de diversas longitudes en microorganismos utilizando ingeniería metabólica, la producción de un alcohol o ácido C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> particular, preferiblemente en una cantidad superior al 20 por ciento en peso (% en peso), más preferiblemente superior al 30% en peso, basado en el producto de alcoholes totales, no se ha demostrado hasta la fecha. Varios factores parecen determinar la especificidad del alcohol/ácido producido a partir de los 2-cetoácidos dentro de las células. La promiscuidad de la descarboxilasa al aceptar 2-cetoácidos de longitudes variadas conduce a aldehídos de longitudes variadas, que luego se oxidan o

reducen por la aldehído o alcohol deshidrogenasa co-expresada respectiva. Por lo tanto, niveles más altos de promiscuidad, es decir, niveles más bajos de especificidad, conducen a un mayor número de productos. Esto, a su vez, puede significar rendimientos más bajos de productos específicos particularmente deseados.

5 La producción específica de un alcohol o ácido carboxílico a través de 2-cetoácidos también puede verse afectada desfavorablemente por el nivel de expresión de una descarboxilasa con respecto a los productos del gen LeuABCD. Los niveles más altos de una descarboxilasa que tiene una amplia especificidad de sustrato tienden a competir con el producto del gen LeuA por el compuesto intermedio de 2-cetoácido y, por lo tanto, limitan la capacidad de la vía para alargar 2-cetoácidos. Esto puede dar como resultado la formación de un alcohol o ácido carboxílico más corto de lo que puede desearse, resultando nuevamente en un producto y/o una mezcla de productos no deseados.

10 En general, métodos para la mejora de los organismos microbianos industriales varían desde el enfoque aleatorio de la mejora de la cepa clásica (CSI) hasta los métodos altamente racionales de ingeniería metabólica. La CSI es generalmente efectiva para aliviar la inhibición del producto o mejorar la productividad, pero es un enfoque mucho menos efectivo para generar cepas capaces de producir productos completamente nuevos. Además, la CSI es intensiva tanto en tiempo como en recursos. Para obtener cepas con alta tolerancia a los productos de fermentación inhibitorios, es necesario rastrear y seleccionar continuamente mutantes cultivando sucesivamente la cepa en los medios en presencia de concentraciones crecientes de inhibidores. Habitualmente, esto se lleva a cabo junto con la mutagénesis inducida utilizando mutágenos químicos y/o radiación ultravioleta (UV). Sin embargo, el proceso de rastreo de cultivos convencional es tedioso, lento y, a menudo, infructuoso.

20 Las modificaciones metabólicas son generalmente más efectivas para crear cepas que producen nuevos productos. Esto se debe a que los genes, y en algunos casos incluso las vías completas, pueden transferirse entre organismos (métodos recombinantes) y/o las enzimas pueden modificarse (métodos de ingeniería genética). Estos métodos evitan algunas de las desventajas de la CSI. La ingeniería metabólica, una expresión que comprende métodos tanto recombinantes como de ingeniería genética, es un enfoque fijado como objetivo y a menudo más rápido que se usa ampliamente para diseñar cepas para lograr mayores eficiencias en la sobreproducción de metabolitos, a través de alteraciones en la distribución del flujo metabólico. La mayor parte de este trabajo hasta la fecha está relacionada con la producción de metabolitos secundarios (tales como antibióticos), aminoácidos (p. ej., lisina) y proteínas heterólogas que utilizan organismos con una genética y fisiología bien estudiadas (p. ej., *Escherichia coli*, levadura y células de hibridoma). El análisis estequiométrico de las distribuciones de flujo metabólico proporciona una guía para una modificación metabólica apropiada, una formulación óptima del medio y estrategias de alimentación, y una optimización del bioproceso. Sin embargo, este enfoque aún requiere un conocimiento profundo de las redes metabólicas y reguladoras en las células de fermentación. Aunque estos enfoques racionales han tenido éxito en casos que implican un solo gen o unos pocos genes dentro de un solo grupo de genes, a menudo han sido ineficaces en casos que implican vías metabólicas más complejas o en gran parte desconocidas. Esto se debe a que habitualmente fijan como objetivo un gen a la vez y, por lo tanto, no pueden predecir interacciones complejas entre múltiples genes en una vía determinada.

35 La modificación de la enzima se realiza modificando esa parte del código genético, es decir, el ADN del organismo, que corresponde a la expresión de esa enzima. La modificación de enzimas puede conducir a una funcionalidad completamente nueva o puede usarse para mejorar la especificidad o eficiencia de los compuestos intermedios o productos deseados. Adicionalmente, se sabe que ciertas enzimas son promiscuas y pueden encontrarse realizando tareas más allá de sus roles naturales conocidos. Enzimas de este tipo también pueden modificarse para realizar conversiones novedosas, pero hasta la fecha el éxito de este enfoque se ha limitado con frecuencia a rendimientos de productos que no son comercialmente viables. Véase, p. ej., Zhang, K., *ibid.* En teoría, la modificación de múltiples enzimas en una vía puede usarse como una técnica para maximizar la especificidad y/o la eficiencia catalítica.

45 Un ejemplo de un organismo que se sabe que produce octanol bajo ciertas condiciones es *Clostridium*. Varias especies de *Clostridium* (p. ej., *C. acetobutylicum*, *difficile* y *kluveri*) se emplean en el documento WO 2012135731. Esa publicación describe la producción de una pequeña cantidad de n-octanol, junto con otros productos, por una especie de *Clostridium* modificada genéticamente, y atribuye la escasa especificidad para el n-octanol a la capacidad del organismo de expresar o sobre-expresar beta-cetotiolasa (p. ej., BktB), acetil CoA acetiltransferasa (p. ej., AtoB), 3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa (p. ej., Hbd, de *Clostridium* o PaaH), crotonasa (p. ej., Crt) y trans-enoil-CoA reductasa (p. ej., Ter). En general, las modificaciones de ingeniería genética son la vía de CoA del organismo para la producción de alcoholes superiores, y esta vía evita la vía de producción de butanol, que se encuentra en muchas especies de *Clostridium*, implicando a enzimas sensibles al oxígeno e intermedios. La cantidad de n-octanol que se ha demostrado que se ha producido mediante esta invención es demasiado pequeña para ser comercialmente viable. Véase también, p. ej., Lee, J.Y.; Jang, Y.S.; Lee, J.; Papoutsakis, E.T.; Lee, S.Y. "Metabolic engineering of *Clostridium acetobutylicum* M5 for highly selective butanol production", *Biotechnol.* 2009, 4:1432-1440; y Wang, Y.; Blaschek, H.P. "Optimization of butanol production from tropical maize stalk juice by fermentation with *Clostridium beijerinckii*", *Bioresour. Technol.*, 2011, 102:9985-9990.

60 Una aplicación de la ingeniería genética que se está explorando actualmente es en el campo de la energía. Las preocupaciones sobre la escasez futura, el costo y el impacto medioambiental de la obtención y el uso de combustibles fósiles han estimulado el interés en la explotación de biomasa barata y renovable como fuentes

alternativas, tanto de combustibles como de productos químicos elaborados a partir de ellos. A medida que los precios del petróleo crudo se han vuelto más volátiles, los productos químicos de base biológica y los productos industriales se han convertido en alternativas atractivas a sus contrapartes derivadas del petróleo. Los procesos de fermentación que utilizan organismos microbianos anaerobios ofrecen un camino prometedor para convertir la biomasa y los desechos agrícolas en productos útiles, al tiempo que solucionan los problemas que pueden surgir al desechar productos agrícolas de bajo valor y subproductos/desechos del procesamiento de alimentos. Algunos de los productos útiles que se pueden preparar a partir de materias primas de biomasa de bajo costo son los ácidos y alcoholes orgánicos, incluido el octanol. Alcoholes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> encuentran un uso particular como material de partida de menor costo para preparar alcanos, alquenos y aldehídos, que son productos químicos de alimentación altamente deseables en un cierto número de industrias. Estas industrias incluyen usos como comonomeros para polimerizaciones en solución y la industria de detergentes, que utiliza estos precursores para alquilar fenoles para producir precursores de detergentes. Estos alcoholes también pueden usarse como tensioactivos; como emolientes; como espesantes en las industrias cosmética y alimentaria; como plaguicidas; y en una diversidad de otras aplicaciones.

### 15 *Sumario*

La presente invención proporciona un procedimiento para modificar genéticamente un microorganismo, que comprende:

(A) seleccionar un microorganismo que produce un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>; y

(B) insertar una secuencia de ácido nucleico no nativa que codifica al menos uno de:

- 20 i. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F385L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- ii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461C, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 25 iii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- iv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- v. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532V y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 30 vi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- vii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536G, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 35 viii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- ix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- x. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536I, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 40 xi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 45 xiii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M380V y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xiv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532A y Q536V y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;

- xvi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xvii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 5 xviii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461A y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 10 xx. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V y F532V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xxi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F465L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xxii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V, F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 15 de modo que una fenilpiruvato descarboxilasa no nativa se expresa en el microorganismo.
- También se proporciona de acuerdo con la invención un procedimiento para preparar un aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que comprende las etapas de:
- (A) contactar a un sustrato de 2-cetoácido C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, una isopropilmalato sintasa, una isopropilmalato isomerasa y una isopropilmalato deshidrogenasa, en condiciones tales que el sustrato 2-cetoácido C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> a través de una o más reacciones bioquímicas;
- 20 (B) contactar el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> y una fenilpiruvato descarboxilasa, comprendiendo la fenilpiruvato descarboxilasa al menos uno de:
- i. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F385L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 25 ii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461C, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - iii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 30 iv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - v. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532V y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - vi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 35 vii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536G, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - viii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 40 ix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - x. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536I, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - xi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 45 xii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - xiii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y

que comprende las mutaciones M380V y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;

- xiv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 5 xv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532A y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - xvi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - xvii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 10 xviii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - xix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461A y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - 15 xx. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V y F532V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - xxi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F465L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
  - xxii. una secuencia de aminoácidos de al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V, F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 20 bajo condiciones tales que el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> se convierte en un aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que tiene un átomo de carbono menos que el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> que se está convirtiendo.

También se proporciona de acuerdo con la invención un polipéptido de fenilpiruvato descarboxilasa genéticamente modificado que tiene actividad de fenilpiruvato descarboxilasa, comprendiendo el polipéptido:

- 25 i. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F385L;
- ii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461C;
- iii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461V;
- 30 iv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos el 90 por ciento de la SEQ ID 4 de homología y que comprende la mutación M461L;
- v. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos el 90 por ciento de la SEQ ID 4 de homología y que comprende la mutación F532V;
- 35 vi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532L;
- vii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación de Q536G;
- viii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536A;
- 40 ix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536L;
- x. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536I;
- 45 xi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536V;
- xii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536V;

- xiii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M380V y M461V;
- xiv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y M461V;
- 5 xv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532A y Q536V;
- xvi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536A;
- 10 xvii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y Q536V;
- xviii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461L y Q536V;
- xix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461A y Q536V;
- 15 xx. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V y F532V;
- xxi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F465L y Q536V; o
- 20 xxii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V, F532V y Q536V.

También se proporciona de acuerdo con la invención un microorganismo modificado genéticamente, que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de fenilpiruvato descarboxilasa de acuerdo con la invención.

25 También se proporciona de acuerdo con la invención un procedimiento para preparar un alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que comprende un procedimiento para producir el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> de acuerdo con la invención, y poner en contacto dicho aldehído con una alcohol deshidrogenasa que tiene actividad de alcohol deshidrogenasa, en condiciones tales que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un correspondiente alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

30 También se proporciona de acuerdo con la invención un procedimiento para preparar un ácido carboxílico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que comprende un procedimiento para producir el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> de acuerdo con la invención, y poner en contacto dicho aldehído con una aldehído deshidrogenasa que tiene actividad de aldehído deshidrogenasa, en condiciones tales que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un correspondiente ácido carboxílico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

35 También se proporciona de acuerdo con la invención un procedimiento para preparar un alcano C<sub>n-1</sub>, que comprende un procedimiento para producir el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> de acuerdo con la invención, y poner en contacto dicho aldehído con una aldehído descarboxilasa grasa que tiene actividad de aldehído descarboxilasa grasa, en condiciones tales que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un correspondiente alcano C<sub>n-1</sub>.

40 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para modificar genéticamente un microorganismo, que comprende (A) seleccionar un microorganismo que produce un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>; y (B) insertar una secuencia de ácido nucleico no nativa que codifica una secuencia de aminoácidos correspondiente a las SEQ ID 4, 8, 14, 16, 18, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 46, 52, 54, 56, 62, 64, 66, 68 o 76; de modo que una fenilpiruvato descarboxilasa no nativa se expresa en el microorganismo.

45 En aún otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un ácido carboxílico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> alcano C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que comprende las etapas de (A) poner en contacto 2-cetobutirato o 2-cetoisovalerato, isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa e isopropilmalato deshidrogenasa, en condiciones tales que el 2-cetobutirato o 2-cetoisovalerato se convierta en un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>; (B) poner en contacto al 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> y una fenilpiruvato descarboxilasa que se expresa mediante una secuencia de ácido nucleico no nativa que codifica una secuencia de aminoácidos correspondiente a las SEQ ID 4, 8, 14, 16, 18, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 46, 52, 54, 56, 62, 64, 66, 68 o 76; bajo condiciones tales que el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> se convierte en un aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que tiene un átomo de carbono menos que el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> convertido; y (C) opcionalmente, poner en contacto el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y (1) una alcohol deshidrogenasa en condiciones para formar un alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; o (2) una aldehído deshidrogenasa en condiciones para formar un ácido carboxílico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; o (3) una aldehído descarboxilasa grasa bajo condiciones para formar un alcano C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. El procedimiento se lleva a cabo de manera que cada una de las etapas y subetapas se produzca independientemente dentro o fuera de un organismo microbiano y en condiciones aerobias o anaerobias.

En aún otra realización, la invención proporciona un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de aminoácidos correspondiente a las SEQ ID 8, 14, 16, 18, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 46, 52, 54, 56, 62, 64, 66, 68 o 76.

5 También se describe aquí un microorganismo modificado genéticamente que comprende (A) una fuente de un 2-cetoácido; (B) una vía metabólica de tipo salvaje que convierte el 2-cetoácido en aldehído C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>; y (C) una fenilpiruvato descarboxilasa no nativa representada por una secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que corresponde a GenBank: número de acceso L26240, o una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 por ciento homóloga a la misma; dicha secuencia se ha modificado opcionalmente (1) sustituyendo Met-380 con valina; o (2) sustituyendo Phe-385 con valina, leucina o isoleucina; o (3) sustituyendo Met-461 con valina, leucina, alanina o cisteína; o (4) sustituyendo Phe-465 con valina o leucina; o (5) sustituyendo Phe-532 con glicina, alanina, valina o leucina; o (6) sustituyendo Gln-536 con valina, leucina, isoleucina, alanina o glicina; o (7) cualquier combinación de dos o tres sustituciones como se describe en (1) - (6).

15 Para las secuencias descritas a continuación, cada uno de los números de identificación de secuencia impar (SEQ ID) muestra la secuencia de nucleótidos, o ácido nucleico, y cada una de las SEQ ID de número par muestra la secuencia de aminoácidos codificada correspondiente. La secuencia de ácido nucleico codifica la secuencia de aminoácidos, siendo la expresión "secuencia de aminoácidos" equivalente a "polipéptido" o "proteína". Todas las referencias a las SEQ ID de proteínas (de número par) reconocen el hecho de que es posible producir una secuencia de aminoácidos dada usando codones alternativos.

20 Las SEQ ID 1 y 2 representan la etiqueta de histidina de 13 aminoácidos que está unida al comienzo de las secuencias de aminoácidos.

Las SEQ ID 3 y 4 representan el gen de fenilpiruvato descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* de tipo salvaje correspondiente a GenBank: número de acceso L26240.

25 Las SEQ ID 5 y 6 representan la secuencia génica de las SEQ ID 3 y 4, pero Met-380 en AbPPDC se reemplaza con valina en la posición 380 (basada en la secuencia de aminoácidos sin la etiqueta his; con la etiqueta his de 13 aminoácidos esta sería la posición 393). La modificación tiene la denominación M380V, por lo tanto, se adhiere al patrón de la industria en el que las modificaciones de aminoácidos se definen como el código original de aminoácidos de una sola letra, seguido de la posición del aminoácido, seguido del nuevo código de aminoácidos de una sola letra.

Las SEQ ID 7 y 8 representan F385L.

30 Las SEQ ID 9 y 10 representan F385V.

Las SEQ ID 11 y 12 representan F385I.

Las SEQ ID 13 y 14 representan M461C.

Las SEQ ID 15 y 16 representan M461V.

Las SEQ ID 17 y 18 representan M461L.

35 Las SEQ ID 19 y 20 representan M461A.

Las SEQ ID 21 y 22 representan F465L.

Las SEQ ID 23 y 24 representan F532A.

Las SEQ ID 25 y 26 representan F532G.

Las SEQ ID 27 y 28 representan F532V.

40 Las SEQ ID 29 y 30 representan F532L.

Las SEQ ID 31 y 32 representan Q536G.

Las SEQ ID 33 y 34 representan Q536A.

Las SEQ ID 35 y 36 representan Q536L.

Las SEQ ID 37 y 38 representan Q536I.

45 Las SEQ ID 39 y 40 representan Q536V.

Las SEQ ID 41 y 42 representan F532V/Q536V.



Las SEQ ID 43 y 44 representan M380L/M461V.

Las SEQ ID 45 y 46 representan M380V/M461V.

Las SEQ ID 47 y 48 representan F385V/M461V.

Las SEQ ID 49 y 50 representan F385L/M461V.

5 Las SEQ ID 51 y 52 representan F532A/Q536V.

Las SEQ ID 53 y 54 representan F532V/Q536A.

Las SEQ ID 55 y 56 representan F385L/Q536V.

Las SEQ ID 57 y 58 representan F385V/Q536V.

Las SEQ ID 59 y 60 representan M461V/Q536V.

10 Las SEQ ID 61 y 62 representan M461L/Q536V.

Las SEQ ID 63 y 64 representan M461A/Q536V.

Las SEQ ID 65 y 66 representan M461V/F532V.

Las SEQ ID 67 y 68 representan F465L/Q536V.

Las SEQ ID 69 y 70 representan F465V/Q536V.

15 Las SEQ ID 71 y 72 representan F465L/F532V.

Las SEQ ID 73 y 74 representan F532A/Q536A.

Las SEQ ID 75 y 76 representan M461V/F532V/Q536V.

Las SEQ ID 77 y 78 representan M380V/M461V/Q536V.

Las SEQ ID 79 y 80 representan F385L/M461L/Q536V.

20 Las SEQ ID 81 y 82 representan M380V/F385V/M461V.

La FIGURA 1 ilustra el alargamiento de la cadena por actividad recursiva (iterativa) seguida de descarboxilación a un aldehído que es un átomo de carbono más corto que el 2-cetoácido que lo precede en la vía iterativa.

25 La FIGURA 2 ilustra la producción de alcohol C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> lineal a partir de 2-cetobutirato *in vitro* utilizando una combinación de isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa, isopropilmalato deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa (ADH6) en combinación con la variante F385L de AbPPDC (SEQ ID 8).

La FIGURA 3 ilustra la producción de alcohol C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> ramificado a partir de 2-cetoisovalerato *in vitro* usando una combinación de isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa, isopropilmalato deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa (ADH6) en combinación con la variante F385L de AbPPDC (SEQ ID 8).

30 La FIGURA 4 ilustra producción de alcohol C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> ramificado a partir de 3-metil-2-cetopentanoato *in vitro* utilizando una combinación de isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa, isopropilmalato deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa (ADH6) en combinación con la variante F385L de AbPPDC (SEQ ID 8).

35 La FIGURA 5 ilustra las distribuciones medias de alcohol para las fermentaciones en botella de suero de *E. coli* que contiene las enzimas de la "vía +1" en combinación con AbPPDC de tipo salvaje (WT), variantes de AbPPDC, KIVD WT (ceto-isovalerato descarboxilasa de *Lactococcus lactis*) y no descarboxilasa. ADH6 también se incluye en todas las construcciones de cepas.

40 En general, la presente descripción describe, entre otras cosas, dos aspectos específicos de una nueva fenilpiruvato descarboxilasa que puede ser, en el primer aspecto, la expresión de una secuencia de aminoácidos que se obtiene de *Azospirillum brasilense* (*A. brasilense*), correspondiente a GenBank: número de acceso L26240, o es al menos 80 por ciento (%) homólogo a la misma. En un segundo aspecto, la presente descripción describe la fenilpiruvato descarboxilasa genéticamente modificada previamente definida, pero con ingeniería genética intencional adicional para insertar una, dos o tres modificaciones de aminoácidos específicos dentro de la secuencia, que nuevamente sirven para modificar la eficiencia catalítica de la fenilpiruvato descarboxilasa de maneras que en muchos casos son ventajosas para llevar a cabo una diversidad de biosíntesis en las que participa la fenilpiruvato descarboxilasa. En particular, las enzimas fenilpiruvato descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* de tipo salvaje o modificadas con 45 ácido nucleico pueden usarse en combinación con enzimas isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa e

isopropilmalato deshidrogenasa para producir alcoholes, ácidos carboxílicos o alcanos.

Como se mostrará aquí, se crearon nuevas enzimas fenilpiruvato descarboxilasa con propiedades mejoradas con respecto a la enzima de tipo salvaje de un microorganismo huésped seleccionado mediante modificación genética en una de una diversidad de formas que se describen aquí; o es una enzima representada por una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga a la fenilpiruvato descarboxilasa de *A. brasilense* e incluye las mismas modificaciones; procedimientos para hacerlo por vía recombinante, de ingeniería o tecnología que combina enfoques recombinantes y de ingeniería; procedimientos para preparar alcoholes, ácidos carboxílicos y alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que usan la fenilpiruvato descarboxilasa de tipo salvaje o la nueva fenilpiruvato descarboxilasa; y un organismo microbiano genéticamente modificado que puede expresar o sobre-expresar esta enzima y puede usarse para producir alcoholes, ácidos carboxílicos y alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. Como se usa el término en el presente documento, homología se refiere a una correspondencia idéntica o funcional del 80 por ciento, o más, de los aminoácidos enumerados en la secuencia, en sus posiciones dadas.

La nueva fenilpiruvato descarboxilasa puede usarse o expresarse como parte de, en ciertas realizaciones particulares, una vía metabólica que produce acetil co-A a través de una vía anabólica (p. ej., Wood-Ljungdahl) o catabólica (p. ej., glicólisis o una vía de pentosa fosfato), y finalmente participa en la conversión de un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> para formar el correspondiente aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que tiene un carbono menos. En algunas realizaciones, el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> puede reaccionar adicionalmente para formar un alcohol, ácido carboxílico o alcano C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. Debido a las alteraciones específicas en su secuencia de aminoácidos que se describen en el presente documento, las fenilpiruvato descarboxilasas genéticamente modificadas de la invención ofrecen algunas diferencias significativas en la especificidad para diversos sustratos, y esta alteración en la especificidad ofrece importantes ventajas en términos de rendimiento del producto y la reducción o eliminación de productos secundarios indeseables y/o competitivos.

La invención incluye un cierto número de secuencias de aminoácidos alteradas de fenilpiruvato descarboxilasa de *A. brasilense* que se ha identificado que exhiben descarboxilaciones mejoradas de 2-cetoácidos C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> en comparación con la secuencia de aminoácidos de *A. brasilense* de tipo salvaje correspondiente a GenBank: número de acceso L26240, que se muestra en la SEQ ID 4. Seis sitios dentro de la secuencia de tipo salvaje se han identificado como claves para obtener las mejoras. Estos son: Met-380, Phe-385, Met-461, Phe-465, Phe-532, Gln-536 y combinaciones de los mismos. En cada una de las alteraciones se realizan cambios en los que valina, leucina, alanina, glicina o isoleucina se sustituyen en el sitio o los sitios identificados con el aminoácido de tipo salvaje, con sustituciones que varían de un solo sitio (es decir, un solo aminoácido que constituye tres pares de bases), a una amplia diversidad de sustituciones de múltiples sitios (de 2 a 5 sitios) definidas como "combinaciones" de los sitios identificados, preferiblemente de 2 a 3. Las SEQ ID 3-82 muestran secuencias de aminoácidos para las muchas variaciones producidas que incluyen una o más de las sustituciones como se especifica. Las sustituciones pueden resumirse como sigue: (1) sustituyendo Met-380 con valina; o (2) sustituyendo Phe-385 con valina, leucina o isoleucina; o (3) sustituyendo Met-461 con valina, leucina, alanina o cisteína; o (4) sustituyendo Phe-465 con valina o leucina; o (5) sustituyendo Phe-532 con glicina, alanina, valina o leucina; o (6) sustituyendo Gln-536 con valina, leucina, isoleucina, alanina o glicina; o (7) cualquier combinación de tres sustituciones como se describe en (1) - (6).

Los expertos en la técnica entenderán que las fenilpiruvato descarboxilasas genéticamente modificadas de la invención pueden usarse *in vivo*, es decir, por un microorganismo modificado genéticamente, o *in vitro*. En vista de esto, la expresión "genéticamente modificado" o el término "modificado", tal como se usan en el presente documento, se refieren al grupo de fenilpiruvato descarboxilasas de la invención que tiene una secuencia de aminoácidos intencionadamente alterada, es decir, una secuencia de aminoácidos de "tipo no salvaje", o un organismo microbiano (dependiendo de la colocación de cualquiera de los términos como adjetivo) que tiene un genoma que se ha alterado intencionalmente en cuanto a (al menos) la(s) descarboxilasa(s) específica(s) modificada(s) descrita(s) y definida(s) como inventiva en el presente documento. Dicha alteración puede haberse logrado mediante tecnología recombinante, en donde uno o más genes se transfieren de un segundo organismo microbiano diferente a un organismo microbiano diana; o tecnología de ingeniería, en la que los ácidos nucleicos dentro del organismo microbiano diana se alteran, generalmente a través de mutagénesis dirigida al sitio, lo que resulta en la conversión de al menos un ácido nucleico en un ácido nucleico diferente y, por lo tanto, la modificación de una o más enzimas. Con las tecnologías actuales de síntesis de ADN, la tecnología recombinante también se puede lograr utilizando ADN completamente sintético que se transfiere al microorganismo diana utilizando métodos convencionales. También se pueden emplear combinaciones de cualquiera de los métodos anteriores.

La invención incluye, además, un procedimiento para preparar aldehídos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, ácidos carboxílicos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alcoholes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, tales como hexanol, heptanol y/o 1-octanol, por contacto entre un sustrato inicial y una serie de enzimas que incluyen una o más de las fenilpiruvato descarboxilasas genéticamente modificadas de la invención para finalmente convertir ese sustrato, usando enzimas y etapas adicionales, al aldehído, alcohol, ácido carboxílico o alcano C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> deseado. Este procedimiento puede llevarse a cabo biosintéticamente, en una de las realizaciones descritas de una célula que se produce de forma no natural, es decir, genéticamente modificada, es decir, en un organismo microbiano que se produce de forma no natural; o producción del o de los alcoholes, ácidos carboxílicos o alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, pueden llevarse a cabo a través de metodología *in vitro*, típicamente comenzando desde un punto de partida que no incluya un organismo microbiano.

Con el fin de obtener el grupo de fenilpiruvato descarboxilasas modificado de la invención, es deseable, en una realización, realizar un protocolo similar al descrito más adelante. En general, los ejemplos muestran modificaciones genéticas que implican ingeniería para alterar una o más bases de ácido nucleico en un codón dado con el fin de alterar la enzima de la cual es/son parte la o las bases de ácido nucleico. Dicha ingeniería puede usarse simplemente para producir enzimas alteradas para, p, ej., propósitos de ensayo *in vitro*. En contraste, el genoma de un organismo microbiano huésped puede alterarse preferiblemente para una cepa de producción a mayor escala.

La siguiente metodología, diseñada para la producción *in vitro* de enzimas puede llevarse a cabo como generalmente entienden los expertos en la técnica. En general, se utiliza una base de datos adecuada, tal como GenBank, para obtener los códigos genéticos de la o las enzimas de tipo salvaje, seguido de la identificación de los codones adecuados para la modificación. Esta identificación puede usarse como base para los métodos conocidos de la técnica de ingeniería de proteínas, en los que el modelado molecular por computadora identifica y también permite la diferenciación de ubicaciones estructurales en las que se pueden emplear de manera efectiva modificaciones de las interfaces enzima/sustrato. Luego se realiza una modificación deseable dada, usando una técnica de biología molecular en la que la o las alteraciones de la(s) base(s) de ácido nucleico se realiza(n) mediante mutagénesis dirigida al sitio. Luego, las enzimas de tipo variante deben someterse a purificación para separar las proteínas no fijadas como objetivo, dejando una enzima purificada que exhibirá una eficiencia catalítica más alta que la de tipo salvaje. Esto se puede ensayar adecuadamente *in vitro* de acuerdo con la metodología más adecuada para la enzima particular dada. Una enzima ensayada que se demuestra que tiene un nivel deseable de eficiencia catalítica se confirma por lo tanto como el producto de una modificación genética deseable, y puede usarse para métodos de producción *in vitro*, tal como para la conversión *in vitro* de un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> en el correspondiente aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que tiene un carbono menos (p. ej., convertir 2-cetononanoato en octanal, o 2-cetooctanoato en heptanal) que luego puede reducirse, en una realización, por contacto con una alcohol deshidrogenasa de tipo salvaje o no salvaje apropiada, para formar el correspondiente alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

Como se indicó anteriormente, la invención puede llevarse a cabo *in vivo* o *in vitro*. Un enfoque *in vivo* puede ser preferido para la producción a escala comercial, aunque en algunos casos puede ser adecuado un enfoque *in vitro* para la producción a escala comercial. Con frecuencia, un enfoque *in vitro* puede ser particularmente conveniente para fines de laboratorio y de investigación general, tal como para llevar a cabo ensayos enzimáticos. Por ejemplo, se puede preparar un organismo microbiano deseable, útil para la producción fermentativa a gran escala o comercial de un producto facilitado por enzimas, tal como, en ciertas realizaciones particulares, un alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o una combinación de alcoholes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. Dicha preparación puede llevarse a cabo insertando el ADN, o trozos de ADN, que codifican la enzima mejorada deseada, desde un primer organismo microbiano en el genoma de un segundo organismo microbiano "huésped" conocido o que se cree que posee uno o más vías metabólicas y/u otras características deseadas, tales como la capacidad fermentativa resistente a la inhibición, utilizando tecnología recombinante. En general el enfoque *in vivo* emplea dicha o dichas vías metabólicas de tipo natural de dicho organismo microbiano, primero para convertir un sustrato que contiene carbono adecuado en piruvato, y luego para convertir el piruvato en 2-cetobutirato o, alternativamente, en 2-cetoisovalerato, en un número variable de etapas.

Por ejemplo, en una realización, un sustrato que contiene carbono adecuado, tal como un azúcar C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> (p. ej., glucosa, sacarosa, pentosa o una combinación de las mismas) puede convertirse directamente en piruvato a través de una de las vías catabólicas o anabólicas, tal como una vía de glicólisis o fosfato de pentosa. Posteriormente, el piruvato puede convertirse primero en L-treonina, a través de PC (piruvato carboxilasa); AAT (aspartato aminotransferasa); ThrABC (ThrA, que es una aspartoquinasa/homoserina deshidrogenasa bifuncional; ThrB, que es homoserina quinasa; ThrC, que es treonina sintasa; y ASD, que es aspartato semialdehído deshidrogenasa). La L-treonina se convierte luego en 2-cetobutirato a través de Ilva (treonina deshidratasa). En una realización alternativa, el piruvato se puede convertir en 2-cetoisovalerato mediante las actividades de IlvBN/IlvGM, IlvC e IlvD en la biosíntesis de leucina. Véase también, Zhang, K.; Sawaya, M.R.; et al., *ibid*.

Desde este punto, un tipo salvaje o una forma genéticamente modificada de una o más de las tres enzimas dentro de la vía biosintética de leucina, que están implicadas en el alargamiento de 2-cetoácidos, operan para convertir el 2-cetobutirato o 2-cetoisovalerato en un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>. Generalmente, se hace referencia a estas enzimas, sin referencia a ningún organismo microbiano específico, como isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa e isopropilmalato deshidrogenasa. Sin embargo, en *E. coli* específicamente, se les conoce como LeuA (GenBank: número de acceso NC 000913.3 ID de gen: 947465), LeuB (GenBank: número de acceso NC 000913.3 ID de gen: 944798) y LeuCD (GenBank: número de acceso NC 000913.3 ID de gen: 945076 e ID de gen: 945642), respectivamente. Un ejemplo de este alargamiento de la cadena se muestra en la FIGURA 1, en la que el 2-cetobutirato se convierte, a través de varias etapas denominadas "vía +1", en el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>, 2-cetononanoato.

En ciertas realizaciones particulares, las enzimas de tipo salvaje de la vía biosintética de leucina implicadas en la extensión de 2-cetoácidos pueden modificarse, en particular mediante la inclusión de al menos una enzima exógena, complejo enzimático o combinación de los mismos, para convertir 2-cetobutirato primero en 2-cetovalerato, luego en 2-cetocaproato, luego en 2-cetoheptanoato y continuando, si se desea, en otro 2-cetoácido alargado hasta 2-cetoundecanoato, es decir, un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> deseado, ya que se produce el alargamiento de la cadena. Sin embargo, es opcionalmente posible modificar solo una o dos de las enzimas, complejos enzimáticos o combinaciones de los mismos, para obtener una producción aceptable o deseable de 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>. Estas

enzimas pueden incluir LeuA, LeuB y/o LeuCD, como se mencionó anteriormente.

Particularmente aplicable a la modificación de esta parte de la vía es la divulgación de la Solicitud de Patente Internacional en tramitación N° de Serie PCT/US14/69438, presentada el 10 de diciembre de 2014, reivindicando el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 61/915.040, presentada el 12 de diciembre de 2013. En ciertas realizaciones, se selecciona al menos una variante de isopropilmalato deshidrogenasa modificada (que es el producto del gen *LeuB* en *E. coli*), o en otras realizaciones, se incluye al menos una variante modificada de LeuA (LeuA') y LeuB', preferiblemente, pero no necesariamente, como se describe en una o ambas de las solicitudes de patente referenciadas. También es preferible emplear otras combinaciones de las enzimas/complejo enzimático LeuA', LeuB' y LeuCD modificado (LeuCD'). Nuevamente, debe tenerse en cuenta que las designaciones de letra "Leu" + (A, B, CD) son nombres específicos para las enzimas de la vía de leucina de la isopropilmalato sintasa, la isopropilmalato isomerasa y la isopropilmalato deshidrogenasa en *E. coli*, mientras que las enzimas iguales o equivalentes en la vía de leucina de otros organismos pueden tener nombres diferentes.

Finalmente, la fenilpiruvato descarboxilasa genéticamente modificada de la invención puede servir, en esta realización particular, para convertir el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> en un aldehído que tiene un carbono menos que el sustrato 2-cetoácido. En diversas realizaciones, el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> resultante puede encontrar una amplia diversidad de usos, como un producto en sí mismo o como un producto de partida o intermedio para la producción de productos que incluyen alcoholes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. La preparación de alcoholes C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se puede lograr mediante la conversión del aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> por una alcohol deshidrogenasa de tipo salvaje o genéticamente modificada apropiada, pero otros productos, tales como alcanos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, también pueden prepararse, a través de la acción o expresión de una aldehído descarboxilasa grasa, o ácidos carboxílicos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> pueden prepararse por la acción o expresión de una aldehído deshidrogenasa. Véase, p. ej., Choi, Y.J.; Lee, S.Y. "Microbial production of short-chain alkanes", *Nature*, 2013, 502:571-574. Por lo tanto, los aldehídos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> son industrialmente muy útiles como excelentes productos intermedios para preparar una amplia diversidad de otros productos.

Por consiguiente, se anticipa que la familia inventiva de fenilpiruvato descarboxilasas genéticamente modificadas será aplicable en una amplia diversidad de industrias. Dichas industrias pueden incluir, por ejemplo, el uso en combustibles, plásticos, alimentos, envases, cosméticos, perfumes, productos farmacéuticos, materiales de limpieza, control de la contaminación, perfumes, fármacos y muchos otros. Si bien hay un cierto número de posibles secuencias de aminoácidos que caen completamente dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente invención, se señala que ciertas secuencias de aminoácidos, identificadas por sus números de identificación de secuencia (SEQ ID) seleccionados de SEQ ID 34, 36, 38, 40, 42, 46, 62, 68 y 76, son particularmente adecuados y preferidos para descarboxilar los 2-cetoácidos C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>.

### Ejemplo 1

Diseño de variantes de fenilpiruvato descarboxilasa de *A. brasilense* (AbPPDC) con mayor eficacia catalítica para la descarboxilación del ácido 2-cetononanoico

Se utiliza un modelo de estructura cristalina del complejo ternario de AbPPDC con 3-deaza-tiamina difosfato y ácido 5-fenil-2-oxovalérico (PDB Código ID 2Q5Q) para identificar los residuos que recubren el bolsillo de unión de 2-cetoácidos dentro del sitio activo de AbPPDC. Véase, p. ej., Versees, W.; Spaepen, S.; Wood, M.D.; Leeper, F.J.; Vanderleyden, J.; Steyaert, J. "Molecular mechanism of allosteric substrate activation in a thiamine diphosphate-dependent decarboxylase", *J. Biol. Chem.*, 2007, 282:35269-35278. Los sitios de aminoácidos denominados Met-380, Met-461, Phe-385, Phe-465, Gln-536 y Phe-532 se seleccionan para la experimentación de sustitución en función de su relación con el ácido 5-fenil-2-oxovalérico. Las sustituciones de uno o más sitios se realizan como se enumera en la Tabla 1 y se preparan las variantes.

La enzima F532V reemplaza a Phe-532 en AbPPDC por valina, mientras que la enzima F532L reemplaza a Phe-532 por leucina. La enzima F385L/M461V reemplaza a Phe-385 por leucina y Met-461 por valina. Las variantes de fenilpiruvato descarboxilasa de *A. brasilense* (AbPPDC) restantes en la Tabla 1 se nombran de acuerdo con el aminoácido (primera letra, con "F" que representa "fenilalanina [Phe]"; "M" que representa "metionina" [Met] y "Q" que representa "glutamina" [Gln]), su posición en la secuencia de aminoácidos (el número) y el aminoácido utilizado como reemplazo (última letra, representando "L" "leucina"; representando "V" "valina"; representando "A" "alanina"; representando "C" "cisteína"; representando "I" "isoleucina"; y representando "G" "glicina").

Cada una de las variantes de AbPPDC modificadas se expresa y purifica, y luego se testa en cuanto a su actividad contra los tres sustratos, que son 2-cetohexanoato (2-KH), 2-cetooctanoato (2-KO) y 2-cetononanoato (2-KN). Se esperaría que 2-KH, 2-KO y 2-KN formen pentanal, heptanal y octanal, respectivamente, tras la descarboxilación por AbPPDC.

La evaluación de las variantes de AbPPDC se realiza en dos etapas utilizando el ensayo enzimático de alto rendimiento descrito más adelante. Inicialmente, se testa la actividad de todas las variantes frente a una sola concentración alta (2 mM) de 2-KH y 2-KN (como se muestra en la Tabla 1). Después de la evaluación inicial, se realiza un análisis cinético detallado en un número seleccionado de variantes para determinar la tasa máxima ( $k_{cat}$ ), concentración de sustrato que produce la mitad de la tasa máxima ( $K_{0.5}$ , equivalente de  $K_M$  para enzimas que siguen

## ES 2 792 853 T3

la cinética de Michaelis-Menten) y la eficiencia catalítica de la enzima ( $k_{cat}/K_{0,5}$ ) contra 2-KO y 2-KN (como se muestra en la Tabla 2). Variantes de AbPPDC, que tienen mayor especificidad (mayor  $k_{cat}/K_{0,5}$ ) para 2-KN, será eficientes en la producción de octanal y productos químicos derivados de él dentro de las células.

Tabla 1. Listados de secuencias y actividad de las variantes de AbPPDC

Enzima	ID SEQ	Actividad, nmol.min <sup>-1</sup> .mg <sup>-1</sup>	
		2-KH	2-KN
AbPPDC	4	4,5 ± 2,7	199 ± 18
M380V	6	9,4 ± 0,6	178 ± 17
F385L	8	11,9 ± 2,6	78 ± 2
F385V	10	9,6 ± 0,4	145 ± 3
F385I	12	0,8 ± 0,0	25 ± 0
M461C	14	17,7 ± 12	241 ± 14
M461V	16	9,6 ± 0,2	332 ± 22
M461L	18	2 ± 0,8	293 ± 3
M461A	20	1,2 ± 0,1	40 ± 2
F465L	22	1,8 ± 6,3	99 ± 2
F532A	24	0,6 ± 0,1	6 ± 0
F532G	26	0,4 ± 0,1	106 ± 0
F532V	28	0,0	209 ± 3
F532L	30	0,0	309 ± 8
Q536G	32	1,1 ± 0,3	251 ± 1
Q536A	34	4,7 ± 0,9	396 ± 1
Q536L	36	53 ± 1	497 ± 7
Q536I	38	136 ± 2	715 ± 57
Q536V	40	57 ± 1	779 ± 16
F532V/Q536V	42	16 ± 0,1	307 ± 10
M380L/M461V	44	2,8 ± 1,4	156 ± 8
M380V/M461V	46	4 ± 0,9	196 ± 8
F385V/M461V	48	5,9 ± 2	100 ± 15
F385UM461V	50	8,1 ± 1,5	78 ± 1
F532A/Q536V	52	1,6 ± 0,2	238 ± 1
F532V/Q536A	54	1 ± 3	242 ± 0
F385UQ536V	56	1,8 ± 0,4	164 ± 2
F385V/Q536V	58	3,5 ± 0,5	219 ± 0,5

Enzima	Actividad, nmol.min <sup>-1</sup> .mg <sup>-1</sup>		
	ID SEQ	2-KH	2-KN
M461V/Q536V	60	11,8 ± 0,1	312 ± 2
M461L/Q536V	62	0	644 ± 5
M461 A/Q536V	64	1,7 ± 0,1	272 ± 7
M461V/F532V	66	1,3 ± 0,3	260 ± 3
F465UQ536V	68	2,6 ± 0,5	327 ± 1
F465V/Q536V	70	0,9 ± 0,1	201 ± 1
F465L/F532V	72	6,2 ± 0,4	393 ± 40
F532A/Q536A	74	1,4 ± 0,8	57 ± 6
M461 V/F532V/Q536V	76	1,6 ± 2,5	494 ± 28
M380V/M461V/Q536V	78	0,0	195 ± 7
F385L/M461L/Q536V	80	1,4 ± 0,8	129 ± 1
M380V/F385V/M461V	82	6,7 ± 0,5	87 ± 7

La SEQ ID 4 es la secuencia de aminoácidos de fenilpiruvato descarboxilasa de *A. brasilense* (GenBank: número de acceso L26240). Las SEQ ID 6-82 son secuencias de proteínas diseñadas y expresadas en esta invención. Todas las proteínas expresadas en esta invención tienen 13 aminoácidos adicionales en el extremo N, añadidos como la etiqueta de histidina (mostrada en la SEQ ID 2).

## Ejemplo 2

A. Expresión heteróloga de fenilpiruvato descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* (AbPPDC) y sus variantes modificadas por ingeniería en *E. coli*

Para evaluar la especificidad del sustrato de la AbPPDC de tipo salvaje y sus variantes enumeradas en la Tabla 1, los genes de todas las proteínas se expresan en células de *E. coli* por separado y los productos proteicos se aíslan de las células. La secuencia génica de la fenilpiruvato descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* (GenBank: número de acceso L26240) se descarga de la base de datos de NCBI. Los codones de 13 aminoácidos adicionales que incluyen seis (6) histidinas (his) se añaden aguas arriba del codón Met-1 de la secuencia del gen AbPPDC. Una modificación de este tipo permite la expresión de una AbPPDC marcada con Histidina que tiene 13 aminoácidos adicionales en el extremo N. Los aminoácidos adicionales se unen como ayuda para purificar la proteína en una sola etapa usando la cromatografía de Ni-NTA. La secuencia completa de AbPPDC con 13 aminoácidos adicionales (SEQ ID 2) se sintetiza químicamente y luego se clona en el vector pRSFDuet-1 (EMD Biosciences) aguas abajo del promotor de polimerasa T7 por Synthetic Genomics, Inc. (San Diego, CA). El vector final es secuenciado por Synthetic Genomics, Inc. antes del envío.

Los genes de las variantes de AbPPDC enumerados en la Tabla 1 se sintetizan químicamente o se generan usando el kit de mutagénesis dirigida al sitio Q5 de New England Biolab (nº de cat. E0554S) y se clonan en el vector pRSFDuet-1. El vector pRSFDuet-1 que contiene AbPPDC o el gen variante AbPPDC se transforma en *E. coli*, AbPPDC o su variante, luego se expresa y finalmente se purifica tal como se describe a más adelante.

Luego se llevan a cabo estudios de expresión en *E. coli* utilizando las células BL21 (DE3) competentes adquiridas de EMD Biosciences. Las transformaciones se realizan según las instrucciones del kit e implican mezclar una alícuota de 50 microlitros (µL) de células competentes con 1 µL del vector. Las células que albergan el vector de expresión AbPPDC se seleccionan usando kanamicina como marcador en el medio de crecimiento.

Transformantes de *E. coli* que albergan el vector de expresión AbPPDC o variante de AbPPDC se seleccionan luego en placas de agar de caldo Luria-Bertani (LB) que contienen 50 microgramos por mililitro (µg/mL) de kanamicina. Las placas se incuban a 37 grados Celsius (°C) durante 16 horas (h). Se inicia un cultivo iniciador transfiriendo una única colonia de transformante a 50 mililitros (mL) de medio LB que contiene 50 µg/mL de kanamicina y se incuba a 37 °C con agitación a 220 revoluciones por minuto (rpm) durante la noche. Al día siguiente, se inoculan 7 mL de cultivo

iniciador en 800 mL de Terrific Broth (TB) y el cultivo se incuba a 37 °C hasta que el cultivo alcanza una densidad óptica a 600 nanómetros ( $DO_{600nm}$ ) de 0,5. Se agrega isopropil  $\beta$ -D-1-tiogalacto-piranosido (IPTG) a una concentración final de 1 mM para inducir la expresión de la AbPPDC o genes variantes de AbPPDC y el cultivo se transfiere a una incubadora a 15 °C durante 16 horas (h). Al final de las 16 h, el cultivo se centrifuga a 8000 revoluciones por minuto (rpm) para granular las células. El sedimento celular se divide en dos partes alícuotas y se almacena a -80 °C durante la noche antes de la purificación.

Un sedimento celular de *E. coli* tomado de 400 mL de cultivo de expresión se suspende en reactivo B-PER (Thermo Fisher Scientific, Inc., Rockford, IL) que contiene 1  $\mu$ g/mL de DNasa (Thermo Fisher Scientific, Inc., Rockford, IL), 1  $\mu$ g/mL de lisozima (Thermo Fisher Scientific, Inc., Rockford, IL), 1 milimolar (mM) de ditioneitol y cóctel inhibidor de proteasas (RPI Corp., Mount Prospect, IL). La suspensión se balancea suavemente durante 30 minutos (min) a temperatura ambiente y se centrifuga a 15.000 veces la gravedad ( $\times g$ ) durante 20 min para granular los desechos celulares. El sobrenadante se separa y se incuba con 5 mL de resina Co-NTA (Thermo Fisher Scientific, Inc., Rockford, IL) que se ha equilibrado previamente con un tampón de equilibrio (fosfato de sodio 50 mM, pH 8,0, que contiene cloruro de sodio 300 mM, imidazol 20 mM, 50  $\mu$ L de cóctel inhibidor de proteasa y glicerol al 15%). Después de un período de incubación de 1 h a 4 °C, la resina unida a la enzima se lava con 5 volúmenes de tampón de equilibrio. AbPPDC o sus variantes se eluyen de la resina Co-NTA con tampón de equilibrio que contiene imidazol 200 mM. Las proteínas eluidas se dializan contra solución salina tamponada con fosfato y se almacenan como una solución de glicerol al 20% a -20 °C.

#### B. Determinación de la especificidad del sustrato de AbPPDC y variantes de AbPPDC

La evaluación de las especificidades del sustrato de las variantes de AbPPDC se realiza utilizando los métodos descritos en detalle en el Ejemplo 1.

Se desarrolla un ensayo enzimático acoplado a AbPPDC de alto rendimiento para evaluar la especificidad del sustrato de las variantes de AbPPDC. El ensayo implica reducir el aldehído producido a partir de la descarboxilación de 2-cetoácidos mediada por AbPPDC, usando una alcohol deshidrogenasa (ADH6, GenBank: número de acceso NP 014051.3). Las velocidades iniciales de las reacciones catalizadas por AbPPDC se determinan a partir de las velocidades de oxidación del fosfato de dinucleótido de adenina nicotinamida reducido (NADPH) que ocurre durante la reducción catalizada por ADH6 de aldehído.

El ensayo de detección de HTP implica incubar 2-KH 2 mM o 2-KN 2 mM con difosfato de tiamina 0,5 mM, NADPH 0,35 mM, 4,7 microgramos ( $\mu$ g) de levadura ADH6 (GenBank: N° de acceso NP 014051.3) y 0,3 miligramos por mililitro (mg/mL) de albúmina sérica bovina (BSA) en tampón de ensayo AbPPDC (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico 50 mM, pH 6,8, que contiene cloruro de magnesio ( $MgCl_2$ ) 2,5 mM a 30 °C. La reacción se inicia mediante la adición a 30 °C de un material de enzimas de trabajo que contiene de 0,5  $\mu$ g a 3,5  $\mu$ g de variante de AbPPDC diluida en tampón de ensayo AbPPDC que contiene 1 mg/mL de BSA. La placa que contiene los 200  $\mu$ L de la mezcla de reacción se centrifuga a 2500  $\times g$  durante 15 s y el cambio de absorbancia de la mezcla de reacción se siguió espectrofotométricamente a 340 nm en un lector de placa BioTek™, preequilibrado a 30 °C. La velocidad inicial de la reacción enzimática se calcula utilizando la velocidad de consumo de NADPH a 340 nm y el coeficiente de extinción de NADPH (6,22  $mM^{-1}cm^{-1}$ ). La actividad de todas las variantes se normaliza con la cantidad de enzima presente en la mezcla de reacción y se expresa en nanomoles por minuto por miligramo ( $nmol \cdot min^{-1} \cdot mg^{-1}$ ). Las concentraciones de proteínas para normalizar las actividades se determinan utilizando el kit de ensayo de proteínas totales de 660 nm de Pierce Biotechnology Inc., disponible en Thermo Fisher Scientific, Inc., utilizando BSA como patrón.

Los parámetros cinéticos de la descarboxilación de 2-cetooctanoato (2-KO) y 2-cetononanoato (2-KN) por parte de AbPPDC y sus variantes también se determinan usando el mismo ensayo de enzima acoplada a HTP AbPPDC, excepto que las concentraciones de 2-KO o 2-KN varían de 0 a 4 mM.

Para las variantes de AbPPDC que exhiben activación de sustrato, como es evidente a partir de una gráfica sigmoideal de velocidades iniciales frente a la gráfica de concentración de sustrato, los parámetros cinéticos ( $K_{cat}$ ,  $K_{0,5}$ , y  $K_{cat}/K_{0,5}$ ) de la descarboxilación de 2-cetoácidos se obtienen ajustando los datos a la ecuación de Hill (que se muestra en la leyenda de la Tabla 2) mediante regresión no lineal. Para las variantes que siguen una cinética de saturación normal, los parámetros cinéticos ( $K_{cat}$ ,  $K_M$  y  $K_{cat}/K_M$ ) se obtienen ajustando las velocidades iniciales a la ecuación de Michaelis-Menten mediante regresión no lineal. La regresión no lineal se realiza utilizando el software GraphPad Prism™. La Tabla 2 enumera los parámetros cinéticos de la descarboxilación de 2-KO y 2-KN por AbPPDC y sus variantes. La cantidad de enzima en la mezcla de reacción se determina usando el kit de ensayo de proteína total de 660 nm de Pierce Biotechnology Inc.™ y usando BSA como estándar.

Se espera que la reducción de la especificidad del sustrato de AbPPDC mejore la acumulación de un aldehído específico y sus productos posteriores. En general, AbPPDC prefiere los 2-cetoácidos más voluminosos, tales como el 5-fenil-2-cetopentanoato y el ácido fenilpirúvico, como lo evidencian las altas eficiencias catalíticas con respecto a esos sustratos (véase, p. ej., Spaepen, S.; Versees, W.; Gocke, D.; Pohl, M.; Steyaert, J.; Vanderleyden, J. "Characterization of phenylpyruvate decarboxylase, involved in auxin production of *Azospirillum brasilense*", *J. Bacteriol.*, 2007, 189: 7626-7633).

AbPPDC y las variantes enumeradas en la Tabla 1 se rastrean en cuanto a la actividad contra 2-cetohexanoato (2-KH) 2 mM y 2-cetononanoato (2-KN) 2 mM como sustratos. Ese rastreo revela que la AbPPDC de tipo salvaje cataliza la descarboxilación de 2-KN, pero exhibe una pobre actividad contra 2-KH en las condiciones del ensayo. Todas las variantes de AbPPDC también catalizan la descarboxilación de 2-KN y exhiben una actividad relativamente baja contra 2-KH (Tabla 1). La sustitución de Gln-536 con alanina, valina, isoleucina o leucina aumenta la actividad descarboxiladora de 2-KN sobre la de la enzima de tipo salvaje, pero también mejora la actividad contra 2-KH como sustrato. Estos resultados sugieren que todas las variantes de AbPPDC enumeradas en la Tabla 1 pueden expresarse de forma activa en sistemas heterólogos. Además, todos ellos tienen una actividad significativamente mayor contra 2-KN que 2-KH, lo que sugiere que AbPPDC y las variantes descritas en el presente documento prefieren 2-cetoácidos > C<sub>6</sub>.

Se realiza un análisis cinético detallado en estado estacionario de todas las enzimas para determinar la velocidad máxima y la eficiencia catalítica de descarboxilar 2-cetooctanoato (2-KO) y 2-cetononanoato (2-KN). Ambos sustratos exhiben una cinética hiperbólica y no hiperbólica como se evidencia en la Tabla 2. Para las variantes de AbPPDC que muestran una cinética no hiperbólica, las velocidades iniciales de las descarboxilaciones de 2-KO y 2-KN se ajustan a la ecuación de Hill (leyenda de la Tabla 2) y la tasa máxima y las eficiencias catalíticas ( $k_{cat}/K_{0,5}$ ) calculado como se muestra en la Tabla 2. Un coeficiente de Hill mayor que 1 sugiere la presencia de activación del sustrato con 2-KO y 2-KN. Se han informado activaciones de sustrato con AbPPDC y con otras descarboxilasas. Véase, también, Spaepen, S., *Ibid*.

Como es evidente de la Tabla 2, las sustituciones de aminoácidos afectan la eficiencia catalítica de las variantes en la captura de 2-KO y 2-KN para la catálisis de diferentes maneras. Para algunas variantes, por ejemplo, F532V, la eficiencia catalítica de la descarboxilación de 2-KN y 2-KO es 180% y 45%, respectivamente, en comparación con la de AbPPDC de tipo salvaje. Esto sugiere que la sustitución de F532V aumenta la especificidad del sustrato para 2-KN mientras que la disminuye para 2-KO. La preferencia de las variantes de AbPPDC para 2-KN sobre 2-KO se calcula tomando la relación de las eficiencias catalíticas de la variante y se muestra en la Tabla 2. Como se evidencia en la Tabla 2, las especificidades de AbPPDC y F532V son 1,8 y 5,6, respectivamente, lo que indica que su eficiencia catalítica de descarboxilar 2-KN es 1,8 y 5,6 veces mayor que la de descarboxilar 2-KO. Esto también indica que la variante F532V es 3 veces más específica que AbPPDC al preferir 2-KN sobre 2-KO. De manera similar, la preferencia de F385L por 2-KN sobre 2-KO es 5 veces mayor que la de AbPPDC. Estos datos sugieren que las sustituciones F385L y F532V mejoran la especificidad del sustrato para un 2-cetoácido más largo (por ejemplo, 2-KN) sobre uno más corto (por ejemplo, 2-KO). Por lo tanto, las variantes F385L y F532V mejorarían la acumulación de productos (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>) más largos a base de aldehídos cuando los 2-cetoácidos se alargan utilizando la "vía +1" (FIGURA 1).

De manera similar, las especificidades de las variantes M461L, F532L, Q536G, Q536L, F532V/Q536V, M380V/M461V, F532A/Q536V, F532V/Q536A, F385L/Q536V, M461V/F532V y M461V/F532V/Q536V para 2-KN en comparación con la especificidad de cada una de las variantes para 2-KO son 3,3, 4,3, 4,8, 2,7, 3,6, 2,7, 6,8, 4,6, 4,3, 5,4 y 2,1, respectivamente. Esto sugiere que todas estas variantes son más específicas que AbPPDC en la captura de 2-KN para la catálisis.

Además de la especificidad de la variante AbPPDC para 2-KN, la acumulación máxima de octanal y productos bioquímicos derivados de ella también dependerá de las eficiencias relativas de las vías productoras de 2-KN frente a la de la variante AbPPDC. Por ejemplo, cuando la eficiencia de la vía de extensión de la cadena de 2-cetoácidos diseñada (que implica las tres enzimas, isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa e isopropilmalato deshidrogenasa) en la producción de 2-KN es relativamente baja en comparación con la producción de 2-KO, resultaría la formación de heptanal, debido a la descarboxilación de 2-KO por parte de las variantes de AbPPDC en combinación con la reducción en la acumulación de productos químicos basados en octanal dentro de las células. En tales circunstancias, la variante AbPPDC, tal como F385L, sería la descarboxilasa preferida en función de su especificidad relativamente alta (9,1), junto con su eficiencia reducida como catalizador de descarboxilación 2-KN (Tabla 2).

Los resultados también demuestran que la sustitución de Gln-536 con un aminoácido hidrófobo (es decir, glicina, alanina, valina, leucina o isoleucina) mejora la eficiencia catalítica de AbPPDC y otras sustituciones que potencian la especificidad como se muestra en la Tabla 2. La variante Q536V es 8 y 5,7 veces más eficiente que la enzima de tipo salvaje en la descarboxilación de 2-KO y 2-KN, respectivamente (Tabla 2). De manera similar, la variante M461V/F532V/Q536V es 27 y 10 veces más eficiente que la variante M461V/F532V en la descarboxilación de 2-KO y 2-KN, respectivamente (Tabla 2). La variante M461V/F532V/Q536V es aproximadamente 17 y 20 veces más eficiente que la enzima de tipo salvaje en la descarboxilación de 2-KO y 2-KN, respectivamente (Tabla 2). La mayor eficiencia catalítica de la variante M461V/F532V/Q536V permite la descarboxilación efectiva de 2-KO a niveles intracelulares 17 veces más bajos que la enzima de tipo salvaje y fomenta la acumulación de productos químicos derivados del heptano, tal como heptanol (a través de la coexpresión con una alcohol deshidrogenasa) o heptanoato (a través de la coexpresión de una aldehído deshidrogenasa) dentro de las células.

Otras sustituciones de Gln-536, tales como con glicina, alanina, leucina o isoleucina, que también mejoran la eficiencia catalítica de la descarboxilación, también mejorarán las eficiencias catalíticas de las sustituciones potenciadoras de la especificidad. Esto se exhibe mediante la sustitución Q536A, que, cuando se agrega a una



variante F532V (con  $k_{cat}/K_{0,5} = 4,8 \text{ mM}^{-1}\text{min}^{-1}$  para 2-KO y  $k_{cat}/K_{0,5} = 27 \text{ mM}^{-1}\text{min}^{-1}$  para 2-KN), da lugar a una variante F532V/Q536A (con  $k_{cat}/K_{0,5} = 8,3 \text{ mM}^{-1}\text{min}^{-1}$  para 2-KO y  $k_{cat}/K_{0,5} = 38 \text{ mM}^{-1}\text{min}^{-1}$  para 2-KN) que tienen eficiencias catalíticas 72% y 40% más altas, respectivamente, contra 2-KO y 2-KN.

5 En resumen, los resultados sugieren que la expresión de AbPPDC y sus variantes genéticamente modificadas permiten la descarboxilación eficiente de 2-cetoácidos C7-C11, y particularmente C7-C9 en este ejemplo, *in vivo*, y de este modo permitir la acumulación de, por ejemplo, productos químicos derivados de aldehídos tales como hexanal, heptanal y/u octanal, dentro de las células. Además, las modificaciones de F532, F385, Q536, M380, M461, F465, solas o en combinación, pueden dar lugar a organismos microbianos que exhiben una acumulación específicamente mejorada de, por ejemplo, productos químicos derivados de manera similar dentro de las células.

10 Tabla 2. Caracterización cinética de AbPPDC y sus variantes \*

Descripción	2-ceto-octanoato (2-KO)				2-cetononanoato (2-KN)				Espec.
	$k_{cat}$ min <sup>-1</sup>	$K_{0,5}$ o $K_M$ , mM	$h$	$k_{cat}/K_{0,5}$ , mM <sup>-1</sup> . min <sup>-1</sup>	$k_{cat}$ , min <sup>-1</sup>	$K_{0,5}$ o $K_M$ , mM	$h$	$k_{cat}/K_{0,5}$ , mM <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	
AbPPDC	15 ± 0,7	1,7 ± 0,1	2,4 ± 0,1	9,0 ± 0,7	20 ± 0	1.23 ± 0,02	2,1 ± 0,1	16.2 ± 0,4	1,8
F385L	1,7 ± 0,3	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,8	0,8 ± 0,2	17 ± 1	2.39 ± 0,26	2,7 ± 0,4	7.0 ± 1,0	9,1
M461L	12 ± 0,5	1,4 ± 0,1	2,6 ± 0,4	8.9 ± 0,7	28 ± 1	0,97 ± 0,04	2.1 ± 0,1	29 ± 1,4	3,3
F532V	9,8 ± 0,2	2.0 ± 0,1	3,4 ± 0,3	4.8 ± 0,2	23 ± 2	0,89 ± 0,15	1,8 ± 0,4	27 ± 5	5,6
F532L	13 ± 0,3	1,6 ± 0,1	2,5 ± 0,2	8.2 ± 0,3	30 ± 5	0,94 ± 0,27	1,4 ± 0,3	35 ± 12	4,3
Q536G	11 ± 0,8	1,9 ± 0,2	2,2 ± 0,2	5,8 ± 0,6	21 ± 0	0,76 ± 0,02	2,7 ± 0,2	28 ± 1	4,8
Q536A	20 ± 0,2	0,72 ± 0,02	2,1 ± 0,1	27 ± 1	30 ± 1	0,52 ± 0,03	1,6 ± 0,1	58 ± 4	2,1
Q536L <sup>§</sup>	27 ± 1,7	1,34 ± 0,23	-	21 ± 4	83 ± 6	1,51 ± 0,26	-	56 ± 11	2,7
Q536I <sup>§</sup>	32 ± 1,1	0,71 ± 0,07	-	45 ± 5	63 ± 3	0,69 ± 0,09	-	92 ± 13	2,0
Q536V	39 ± 1,3	0,55 ± 0,05	1,3 ± 0,2	72 ± 6	41 ± 3	0,45 ± 0,08	1,2 ± 0,3	93 ± 18	1,3
F532V/Q536V	16 ± 0,3	0,42 ± 0,01	4,3 ± 0,4	39 ± 1	21 ± 1	0,15 ± 0,01	5,3 ± 0,8	141 ± 7	3,6
M380V/M461V <sup>§</sup>	3,1 ± 0,1	0,18 ± 0,02	-	17 ± 2	6 ± 0,1	0,13 ± 0,02	-	46 ± 6	2,7
F385L/M461V <sup>§</sup>	2,8 ± 0,1	0,61 ± 0,09	-	4,7 ± 0,7	12 ± 1	3,47 ± 0,53	-	3,6 ± 0,7	0,7
F532A/Q536V	9,1 ± 0,7	2.0 ± 0,15	2,9 ± 0,3	4,5 ± 0,5	17 ± 0	0,54 ± 0,02	3,7 ± 0,5	31 ± 1	6,8
F532V/Q536A	11 ± 0,2	1,3 ± 0,03	1,3 ± 0,0	8,3 ± 0,24	19 ± 1	0,49 ± 0,03	3,1 ± 0,4	38 ± 2	4,6
F385L/Q536V	5,4 ± 1,1	2,4 ± 0,52	2,0 ± 0,3	2,4 ± 0,7	15 ± 1	1,46 ± 0,05	2,7 ± 0,2	10 ± 1	4,3
M461L/Q536V	57 ± 2	1,2 ± 0,10	1,4 ± 0,1	49 ± 5	65 ± 5	0,72 ± 0,11	1,3 ± 0,2	92 ± 16	1,9
M461A/Q536V <sup>§</sup>	45 ± 3	1,7 ± 0,25	-	28 ± 4	54 ± 6	2,02 ± 0,41	-	28 ± 7	1,0
M461V/F532V	12 ± 1,1	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2	5,6 ± 0,8	32 ± 2	1,05 ± 0,09	1,8 ± 0,2	31 ± 3	5,4
F465L/Q536V	25 ± 0,5	0,29 ± 0,02	2,0 ± 0,2	85 ± 5	29 ± 1	0,18 ± 0,01	1,9 ± 0,3	164 ± 11	1,9
M461V/F532V/Q536V	65 ± 2	0,43 ± 0,03	2,1 ± 0,3	152 ± 13	43 ± 3	0,14 ± 0,02	2,8 ± 0,8	322 ± 47	2,1
M380V/M461V/Q536V <sup>§</sup>	4,9 ± 0,2	0,62 ± 0,1	-	8,2 ± 1,3	25 ± 3	3,10 ± 0,73	-	8,6 ± 2,3	1,1
F385L/M461L/Q536V <sup>§</sup>	3,4 ± 0,1	0,63 ± 0,08	-	5,5 ± 0,7	15 ± 1	2,65 ± 0,49	-	6,1 ± 1,2	1,1

\* Los estudios de velocidad iniciales se determinan utilizando el ensayo acoplado HTP descrito en el texto. Las velocidades iniciales de

todas las enzimas, excepto las indicadas por §, se ajustan a la ecuación de Hill 
$$v = \frac{k_{cat} \cdot S^h}{K_{0,5}^h + S^h};$$

$v$  es la velocidad inicial a una concentración de sustrato dada,  $S$ ) utilizando el software GraphPad Prism™.  $k_{cat}$ ,  $K_{0,5}h$  y  $k_{cat}/K_{0,5}$  son la velocidad máxima, la concentración del sustrato a la mitad de la velocidad máxima, el coeficiente de Hill y la eficiencia catalítica,

respectivamente. Los resultados son la media  $\pm$  error típico de 2-3 experimentos independientes. La especificidad de la variante AbPPDC se calcula tomando la relación de eficiencias catalíticas ( $K_{cat}/K_{0,5}$ ) de la variante para 2-KN a la de 2-KO.

<sup>1</sup>La convención de nomenclatura aplicada es que la primera letra indica el residuo de aminoácido que ha sido alterado. F = fenilalanina [Phe]; Q = glutamina [Gln]; M = metionina [Met]. El número indica la posición en la secuencia de aminoácidos (se muestran las posiciones 380, 385, 461, 465, 532 y 536, en consecuencia). La última letra indica el residuo de aminoácido que está sustituido en esa ubicación. G = glicina; A = alanina; I = isoleucina; V = valina; L = leucina.

<sup>§</sup> Las velocidades iniciales de estas variantes se ajustan a la ecuación clásica de Michaelis-Menton.

### Ejemplo 3

Síntesis *in vitro* de alcoholes C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> con la variante F385L (SEQ ID. 8) de fenilpiruvato descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* (AbPPDC)

5 La síntesis *in vitro* de alcoholes lineales con la variante F385L se realiza incubando 2-cetobutirato 0,5 mM (2-KB) con difosfato de tiamina 0,5 mM, NAD<sup>+</sup> 2,5 mM, 0,2 miligramos por mililitro (0,2 mg/mL) de albúmina de suero bovino (BSA), acetil coenzima A 5 mM, 0,036 mg/mL de la variante H97A/S139G/N167G/P169A/G462D de isopropilalato sintasa de *E. coli* (reseñado por Marcheschi, R. J. et al-. "A Synthetic Recursive "+1" pathway for carbon chain elongation " *ACS Chem. Biol.* 7:689-697, 2012), 0,16 mg/mL de la subunidad LeuC de isopropilalato isomerasa (N<sup>o</sup> de acceso de GenBank NC 000913.3 ID de gen: 945076) y 0,21 mg/mL de la subunidad LeuD de isopropilalato isomerasa (N<sup>o</sup> de acceso de GenBank NC 000913.3 ID de gen: 945642), 0,264 mg/mL de isopropilalato deshidrogenasa de *E. coli* (LeuB; GenBank N<sup>o</sup> de acceso NC\_000913.3 ID de gen: 944798), 0,192 mg/mL de variante L96G/V198A de isopropilalato deshidrogenasa (reseñado en el documento WO2015089127 A1), 0,025 mg/mL de alcohol deshidrogenasa de *Saccharomyces cerevisiae* (ADH6, GenBank: número de acceso NP\_014051.3) y 0,0054 mg/mL de la variante F385L (SEQ ID 8) en tampón de síntesis *in vitro* (ácido 2-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]jetanosulfónico 50 mM, pH 7,5, que contiene cloruro de potasio (KCl) 30 mM y cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>) 5 mM).

La reacción se inicia con la adición de 2-cetobutirato al resto de la mezcla de reacción. Un volumen igual de tolueno de calidad analítica (CHROMOSOLVPlus™ para HPLC,  $\geq$  99%, número de catálogo 650579) se superpone en la parte superior de la mezcla de reacción y la solución se incuba a 30 °C. Se agrega NADPH a la capa acuosa a una concentración final de 1 mM después de 2,5 horas de incubación a 30 °C. Se agrega NADPH adicional a la capa acuosa a una concentración final de 2 mM después de 6 horas de incubación a 30 °C. La reacción se incuba durante 18 horas adicionales a 30 °C y luego se detiene por congelación a -20 °C durante 30 minutos. Parte de la capa de tolueno se retira y analiza utilizando un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de llama (FID).

La síntesis *in vitro* de alcoholes ramificados con la variante F385L se realiza reemplazando el 2-cetobutirato con 2-cetoisovalerato 0,5 mM (2-KIV) o 3-metil-2-cetopentanoato 0,5 mM (3M-2KP) en la mezcla de reacción anterior y realizando el experimento, tal como se describió anteriormente.

Los alcoholes se cuantifican usando un cromatógrafo de gases de la serie 6890 de Hewlett Packard (HP) equipado con un detector de ionización de llama (FID), un inyector automático modelo G1513A y un controlador GC AutoSampler. Los analitos se separan usando una columna GC capilar DB-FFAP Agilent J&W (30 m x 0,320 mm DI x 0,25  $\mu$ m de espesor de película; número de catálogo 123-3232, Agilent Technologies, Inc., Wilmington, DE 19808). La temperatura inicial del horno GC es de 40 °C, que se mantiene durante 1,50 minutos, luego se aumenta a 235 °C con un gradiente de 40 °C/minuto. Este gradiente proporciona un tiempo de ejecución total de 6,38 minutos. El caudal de la columna es de 4,0 mL/minuto, con helio como gas portador. El volumen de inyección es de 1  $\mu$ L. Los ajustes de temperatura para el inyector y el detector son 225 °C.

Los títulos de alcohol producidos a partir de estas reacciones de síntesis *in vitro* se muestran en las FIGURAS 2, 3 y 4. Los resultados indican que la variante F385L, en combinación con la variante H97A/S139G/N167G/P169A/G462D de isopropilalato sintasa (LeuA) de *E. coli*, isopropilalato isomerasa (LeuCD) de *E. coli*, la isopropilalato deshidrogenasa (LeuB) de *E. coli* de tipo salvaje y modificada y la alcohol deshidrogenasa (ADH6) producen alcoholes C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> alargados tras la incubación con 2-cetobutirato, 2-cetoisovalerato o 3-metil-2-cetopentanoato. Además, los resultados demuestran la especificidad de la variante F385L para alcoholes lineales más largos, en donde 1-octanol representa aproximadamente el 60% de los alcoholes totales generados tras la incubación con 2-cetobutirato. Con los 2-cetoácidos de cadena ramificada (2-cetoisovalerato, KIV y 3-metil-2-cetopentanoato, 3M-2-KP), se producen cantidades aproximadamente equivalentes de 5-metil-1-hexanol y 6-metil-1-heptanol tras la incubación con 2-cetoisovalerato, y se producen cantidades aproximadamente equivalentes de 3-metil-1-pentanol y 5-metil-1-heptanol tras la incubación con 3-metil-2-cetopentanoato. Estos resultados demuestran que la variante F385L acepta 2-cetoácidos de cadena lineal, así como ramificada como sustratos y puede producir aldehídos de cadena lineal y ramificada correspondientes que posteriormente podrían convertirse en otros productos, tales como alcoholes, ácidos carboxílicos o alcanos.

**Ejemplo 4**

Producción *in vivo* de alcoholes C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> en cepas modificadas por ingeniería genética de *E. coli* utilizando AbPPDC de tipo salvaje y sus variantes en combinación con las enzimas "vía +1"

5 MG1655 de *Escherichia coli* (*E. coli*) está modificado por ingeniería genética para fomentar la producción de alcohol lineal de cadena larga y para permitir la expresión génica de un promotor T7. Para mejorar la producción de alcohol lineal, *ilvBN* e *ilvIH* se inactivan mediante recombinación homóloga mediada por  $\lambda$ Red tal como se describe por Datsenko, KA, Wanner, BL, "One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* products", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000, 97(12), 6640-6645. Los genes *ilvBN* e *ilvIH* están implicados en la producción de aminoácidos de cadena ramificada, por lo que la inactivación de estos genes elimina la producción de alcoholes de cadena ramificada. El gen *ilvA*, que está implicado en la producción de 2-cetobutirato, se regula al alza por sustitución reemplazando su promotor nativo y el sitio de unión al ribosoma con un promotor constitutivo fuerte y un sitio de unión al ribosoma fuerte a través de la recombinación homóloga mediada por  $\lambda$ Red tal como se describe por Datsenko y Wanner, *Ibid*. Para permitir la expresión de genes de los promotores T7, el lisógeno DE3 se integra en MG1655 usando el kit de lisogenización  $\lambda$ DE3 (EMD Millipore Cat nº 69734). El genotipo de cepa resultante es 10 MG1655 (DE3)  $\Delta$ *ilvBN*  $\Delta$ *ilvIH* *ilvAup*.

Alcoholes C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> se producen en la cepa de *E. coli* modificada por ingeniería genética a través de la expresión de ocho proteínas: (1) isopropilmalato sintasa (*LeuA*) de *E. coli*; (2) isopropilmalato sintasa modificada por ingeniería genética (descrito por Marcheschi *et al.* *ACS Chem. Biol.* 2012, 7, 689-697); (3) y (4) dos subunidades de isopropilmalato isomerasa (*LeuCD*) de *E. coli*; (5) isopropilmalato deshidrogenasa (*LeuB*); (6) variante L96G/V198A de isopropilmalato deshidrogenasa de *E. coli* (tal como se describe con mayor detalle en la Solicitud de Patente Internacional en tramitación Nº de serie PCT/US14/69438, presentada el 10 de diciembre de 2014, reivindicando el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Nº 61/915.040, presentada el 12 de diciembre de 2013; (7) AbPPDC o sus variantes; y (8) alcohol deshidrogenasa de *S. cerevisiae* (*ADH6*). Se crean once cepas en total. Se crea una cepa que contiene solo AbPPDC de tipo salvaje. Como control negativo, también se crea una cepa sin PPDC. También se crean ocho cepas que contienen variantes de AbPPDC F532V, F358L, F385V, F532V Q536V, M461C, M461V, F385V M461C y F385L M461V. Por último, una cepa que contiene cetio-isovalerato descarboxilasa de tipo salvaje de *Lactococcus lactis* (*KIVD*; Nº de acceso a GenBank AJ746364) se crea como una comparación, ya que el trabajo previo ha demostrado que *KIVD* es capaz de producir alcoholes de cadena larga en combinación con las enzimas de la "vía +1". Véase, *p. ej.*, Marcheschi *et al.* *Ibid*.

30 El sistema Novagen Duet Vector (EMD Millipore Cat nº 71146, 71341, 71340 y 71147), que permite la expresión simultánea de ocho genes usando cuatro plásmidos compatibles, se utiliza para expresar los genes mencionados anteriormente. Cada uno de los cuatro vectores Duet se clona con dos de los ocho genes aguas abajo de los promotores T7, y los cuatro vectores Duet se transforman en la de *E. coli* modificada por ingeniería genética. Las cepas recombinantes que portan todos los plásmidos se seleccionan para el uso de antibióticos (ampicilina a 25 microgramos por mililitro,  $\mu$ g/mL, cloranfenicol a 17  $\mu$ g/mL, espectinomicina a 25  $\mu$ g/mL y kanamicina a 15  $\mu$ g/mL) y se confirman con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se agregan antibióticos en cada una de las etapas de cultivo sólido y líquido para asegurar el mantenimiento de los plásmidos. Después de la transformación, selección de placas y confirmación por PCR, las cepas se cultivan inicialmente en una placa de agar Luria-Bertani (LB) cultivada a 37 °C. Se usa una sola colonia de placas de agar para inocular 50 mL de medio LB en un matraz de agitación de 250 mL que se cultiva aeróbicamente a 37 °C usando un agitador de incubadora a 200 rpm.

Después de 12-16 horas de cultivo en los matraces de agitación LB, se inoculan botellas de suero al 1% v/v para evaluar la producción de alcohol. El medio de fermentación de la botella de suero se prepara usando agua desionizada de acuerdo con las concentraciones que se muestran en la Tabla 1. El medio se esteriliza por filtración y se añaden 20 mL de medio a las botellas de suero de 125 mL con tapón de caucho butílico. Antes de la adición de los medios, las botellas de suero se esterilizan previamente en autoclave a 125 °C durante 30 minutos utilizando un esterilizador Steris Amsco Century SV-160H Prevac.

Tabla 1. Composición del medio utilizada para demostrar la producción de alcohol a partir de *E. coli* modificado de forma recombinante para contener la "vía +1" en combinación con descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* (AbPPDC) o sus variantes.

Componente	Concentración (g/L)
Tampón MOPS	26,2
Glicerol	20
Triptona	10
Extracto de levadura	5

Componente	Concentración (g/L)
Pantotenato de calcio	1,19
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,105
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,661
NH <sub>4</sub> Cl	1,6

Después de la inoculación, los cultivos en botella de suero se cultivan a 37 °C con agitación a 200 rpm en un agitador de incubadora. Aproximadamente tres horas después de la inoculación, los cultivos se inducen usando 0,1 mM de β-D-1-tiogalactopiranosido de Isopropilo (IPTG) para asegurar la expresión de todos los genes. Las fermentaciones se cosechan para análisis 24 horas después de la inducción.

Al final de la fermentación, las botellas de suero se enfrían inmediatamente a 4 °C colocándolas en el refrigerador durante 20-30 minutos. Las botellas de suero se taponan y el caldo de fermentación se vierte rápidamente en un tubo cónico de 50 mL que contiene 1 mL de una solución saturada de cloruro de sodio y 2 mL de tolueno de calidad analítica (CHROMOSOLV Plus™ para HPLC, ≥ 99.9%, número de catálogo 650579). La mezcla de caldo-cloruro de sodio-tolueno se agita vorticialmente durante 30 segundos. Luego se somete a análisis una alícuota de 300 µL del extracto de tolueno usando GC/FID tal como se describe en el Ejemplo 3.

Las distribuciones medias de alcohol para las botellas de suero se muestran en la Figura 5. Los resultados indican que la expresión de la descarboxilasa de *Azospirillum brasilense* de tipo salvaje (AbPPDC) en combinación con los genes de la "vía +1" y ADH6 dan como resultado una vía funcional para la producción de alcoholes lineales que van desde pentanol a octanol. No se detectan alcoholes C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> en cepas sin AbPPDC, lo que confirma que la presencia de este gen es esencial para la producción de alcohol de cadena larga. Además, los resultados demuestran que la cepa que contiene AbPPDC de tipo salvaje acumuló sustancialmente más hexanol, heptanol y octanol que la cepa que contiene KIVD. No se detecta una producción de hexanol, heptanol u octanol en la cepa KIVD, pero la cepa AbPPDC WT produce > 2 mg/L, > 3 mg/L y > 0,1 mg/L de hexanol, heptanol y octanol, respectivamente. Aproximadamente el 50% de la producción de alcohol es heptanol y octanol, lo cual es una mejora significativa en comparación con el trabajo previo con otras descarboxilasas que resultan principalmente en la producción de pentanol y hexanol (Marcheschi *et al. ACS Chem. Biol.* 2012, 7: 689-697). Por lo tanto, el uso de la descarboxilasa AbPPDC parece cambiar la producción de alcohol a longitudes de cadena más largas, un resultado que es consistente con los datos *in vitro* contenidos en los Ejemplos 1 y 2.

Los datos adicionales en la Figura 5 demuestran que todas las variantes de AbPPDC tienen la capacidad de producir alcoholes C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>. Tres de las variantes de AbPPDC, M461C, M461V y F385L/M461V, demuestran una mejora significativa en la producción de alcohol C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> en comparación con la AbPPDC de tipo salvaje. La variante de AbPPDC M461C produce > 3 mg/L de hexanol y > 5 mg/L de heptanol, lo que representa una mejora de más del 40% en comparación con la AbPPDC de tipo salvaje. Lo más impresionante es que la variante M461V de AbPPDC muestra más de 2 veces las mejoras en la producción de pentanol, hexanol y heptanol en comparación con la AbPPDC de tipo salvaje. La variante M461V también muestra una mejora del 30% en términos de título de octanol en relación con el AbPPDC de tipo salvaje. Esta cepa que contiene la variante M461V produce los títulos más altos con ~9 mg/L de hexanol y ~8,5 mg/L de heptanol. Las variantes F532V, F385L, F532V Q536V, M461C, M461V y F385L M461V muestran mejoras en el título de 1 octanol en comparación con KIVD y el gen de tipo salvaje AbPPDC. Por último, la variante de AbPPDC F385L/M461V muestra una mejora de aproximadamente el 60% en la producción de hexanol y heptanol en comparación con la AbPPDC de tipo salvaje.

#### Listados de secuencias

<110> Dow Global Technologies  
Sanghani, Paresh C  
Christopher, Stowers C  
Shiue, Eric C  
Greenwalt, Scott A

<120> Fenilpiruvato descarboxilasa modificada genéticamente, procedimientos de preparación y usos de la misma

<130> 77272-WO-PCT

<140> Pendiente de asignación

<141> 03-12-2015

<150> 62/089.912

<151> 10-12-2014

<160> 82

5 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1  
 <211> 39  
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de 13 aminoácidos de la etiqueta His en el extremo N de las variantes expresadas de AbPPDC

15 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(39)

<400> 1  
 atg ggc agc agc cat cat cat cat cat cac agc agc ggc 39  
 Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly

20 1 5 10  
 <210> 2  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 2  
 Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly

30 1 5 10

<210> 3  
 <211> 1638  
 <212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Fenilpiruvato descarboxilasa de Azospirillum brasilense de tipo salvaje (AbPPDC)

40 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

<400> 3

# ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

ES 2 792 853 T3

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtc acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ES 2 792 853 T3

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr



# ES 2 792 853 T3

450 455 460

ttc cag ccc gaa tgg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

gag taa 1638  
Glu  
545

5  
<210> 4  
<211> 545  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10  
<220>  
<223> Construcción sintética

<400>  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

4

# ES 2 792 853 T3

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg

ES 2 792 853 T3

225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
          245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
          260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
          275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
          290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
          325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
          340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
          355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
          370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
          405            410            415

ES 2 792 853 T3

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 5  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M380V  
<220>

<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400>

5

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

ES 2 792 853 T3

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc cgc atc ctc agc gac acc aac ttc cgc gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

ES 2 792 853 T3

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac gtg ggc gac tgc ctg 1152  
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

gag taa 1638  
Glu  
545

- 5 <210> 6
- <211> 545
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Construcción sintética

<400>

# ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140



# ES 2 792 853 T3

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
          195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
          210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
          245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
          260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
          275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
          290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg

ES 2 792 853 T3

325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu  
 370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500            505            510  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530            535            540

Glu  
 545

- 5 <210> 7
- <211> 1638
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> F385L

5 <220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

<400> 7  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

10 aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288

ES 2 792 853 T3

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95  
  
 tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110  
  
 cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125  
  
 acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140  
  
 atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160  
  
 ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175  
  
 gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190  
  
 gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205  
  
 gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220  
  
 ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240  
  
 ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255  
  
 gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ES 2 792 853 T3

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ctg acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ES 2 792 853 T3

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 8  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 8  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

# ES 2 792 853 T3

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

ES 2 792 853 T3

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe



ES 2 792 853 T3

420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 9  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F385V  
<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 9

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576

ES 2 792 853 T3

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc cgc gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

ES 2 792 853 T3

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

gtt acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

gag taa 1638  
Glu  
545

<210> 10  
<211> 545  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Construcción sintética

10 <400> 10

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

# ES 2 792 853 T3

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
          195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
          210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
          245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
          260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
          275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
          290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
          325            330            335

ES 2 792 853 T3

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

- 5 <210> 11  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> F385I

5 <220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

<400> 11  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile



ES 2 792 853 T3

85	90	95	
tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac	336		
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His			
100	105	110	
cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc	384		
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile			
115	120	125	
acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag	432		
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu			
130	135	140	
atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat	480		
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr			
145	150	155	160
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc	528		
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly			
165	170	175	
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg	576		
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala			
180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg	624		
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met			
195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag	672		
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu			
210	215	220	
ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc	720		
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg			
225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc	768		
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly			
245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg	816		
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly			
260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc	864		

ES 2 792 853 T3

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285  
  
 cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300  
  
 gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320  
  
 gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335  
  
 ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350  
  
 ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365  
  
 gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380  
  
 att acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Ile Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400  
  
 tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415  
  
 gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430  
  
 cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445  
  
 ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ES 2 792 853 T3

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 12  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 12  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

# ES 2 792 853 T3

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

ES 2 792 853 T3

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

Ile Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

# ES 2 792 853 T3

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 13  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M461C  
<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 13

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala

ES 2 792 853 T3

180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tgc gcc acg tgc ccg gtg ctg atg 624			
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met			
195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672			
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu			
210	215	220	
ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg gcg 720			
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg			
225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768			
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly			
245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tgc gac ggg 816			
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly			
260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc cgc gtg tcc 864			
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser			
275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912			
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala			
290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960			
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu			
305	310	315	320
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008			
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg			
325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056			
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu			
340	345	350	
ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104			
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg			
355	360	365	
gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152			



ES 2 792 853 T3

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag gcg atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag tgt ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Cys Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 14  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 14

# ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

# ES 2 792 853 T3

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
          195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
          210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
          245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
          260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
          275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
          290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
          325            330            335

ES 2 792 853 T3

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Cys Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 15  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M461V

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

5

<400> 15  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

ES 2 792 853 T3

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser

ES 2 792 853 T3

275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg			912
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala			
290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg			960
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu			
305	310	315	320
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc			1008
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg			
325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag			1056
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu			
340	345	350	
ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc			1104
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg			
355	360	365	
gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg			1152
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu			
370	375	380	
ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat			1200
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr			
385	390	395	400
tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc			1248
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys			
405	410	415	
gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc			1296
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe			
420	425	430	
cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac			1344
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp			
435	440	445	
ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc			1392
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr			
450	455	460	
ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc			1440

ES 2 792 853 T3

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

gag taa 1638  
Glu  
545

5 <210> 16  
<211> 545  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Construcción sintética

<400> 16  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr



ES 2 792 853 T3

50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

ES 2 792 853 T3

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

ES 2 792 853 T3

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 17  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M461L

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 17

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc gcc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

ES 2 792 853 T3

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag gcg aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac gcg gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu

ES 2 792 853 T3

370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag gcg atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag ctg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Leu Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 18  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 18

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
          65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr

# ES 2 792 853 T3

145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
          195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
          210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
          245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
          260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
          275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
          290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
          325            330            335



ES 2 792 853 T3

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Leu Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 19  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M461A

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

5

<400> 19  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

ES 2 792 853 T3

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

ES 2 792 853 T3

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc cgc atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tgc ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gcg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Ala Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala

# ES 2 792 853 T3

	465	470	475	480	
	gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg				1488
	Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg				
	485	490	495		
	gac gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc				1536
	Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg				
	500	505	510		
	ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg				1584
	Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr				
	515	520	525		
	ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg				1632
	Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg				
	530	535	540		
	gag taa				1638
	Glu				
	545				
5	<210> 20				
	<211> 545				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia artificial				
	<220>				
10	<223> Construcción sintética				
	<400> 20				
	Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala				
	1	5	10	15	
	Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys				
	20	25	30		
	Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu				
	35	40	45		
	Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr				
	50	55	60		

ES 2 792 853 T3

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
          195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
          210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly

ES 2 792 853 T3

245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420            425            430

ES 2 792 853 T3

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Ala Leu Arg Thr  
 450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 21  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F465L

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 21  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48



ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

ES 2 792 853 T3

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ES 2 792 853 T3

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg cgg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ctg cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Leu Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 22  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 22

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

ES 2 792 853 T3

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu

ES 2 792 853 T3

340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Leu Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 23  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F532A

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

5 <400> 23  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336

ES 2 792 853 T3

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285



ES 2 792 853 T3

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc cgc atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

ES 2 792 853 T3

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtc cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtc ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc gcg gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Ala Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 24  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 24  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

# ES 2 792 853 T3

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
          195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
          210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
          245            250            255

ES 2 792 853 T3

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp

ES 2 792 853 T3

435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Ala Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 25  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F532G

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 25  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala

ES 2 792 853 T3

1	5	10	15	
cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc aag				96
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys				
	20	25	30	
gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag				144
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu				
	35	40	45	
ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg				192
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr				
	50	55	60	
ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg				240
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val				
	65	70	75	80
aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc				288
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile				
	85	90	95	
tcc gcc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac				336
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His				
	100	105	110	
cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc				384
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile				
	115	120	125	
acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag				432
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu				
	130	135	140	
atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat				480
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr				
	145	150	155	160
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc				528
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly				
	165	170	175	
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg				576
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala				
	180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg				624

ES 2 792 853 T3

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195            200            205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag    672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210            215            220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc    720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225            230            235            240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc    768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245            250            255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg    816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260            265            270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc    864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275            280            285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg    912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290            295            300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg    960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305            310            315            320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc    1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325            330            335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag    1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340            345            350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc    1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355            360            365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg    1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370            375            380

ES 2 792 853 T3

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg cgg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ggt gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Gly Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 26  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 26



# ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

ES 2 792 853 T3

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

ES 2 792 853 T3

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Gly Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 27  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F532V

<220>

ES 2 792 853 T3

<221> CDS

<222> (1)..(1638)

<400> 27

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

5 tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His

ES 2 792 853 T3

100	105	110	
cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384			
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile			
115	120	125	
acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432			
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu			
130	135	140	
atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480			
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr			
145	150	155	160
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528			
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly			
165	170	175	
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac cgc ctg gcc gcc tgc cgc 576			
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala			
180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624			
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met			
195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672			
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu			
210	215	220	
ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720			
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg			
225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac cgc ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768			
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly			
245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816			
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly			
260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc cgc atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864			
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser			
275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912			

ES 2 792 853 T3

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tgc ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

ES 2 792 853 T3

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtc cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtc ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc gtc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 28  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 28  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

# ES 2 792 853 T3

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
          195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
          210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
          245            250            255



# ES 2 792 853 T3

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ES 2 792 853 T3

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515            520            525

Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 29  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F532L

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 29  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1            5            10            15

ES 2 792 853 T3

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met

ES 2 792 853 T3

195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672			
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu			
210	215	220	
ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtc acc acc ttc atg ggg cgc 720			
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg			
225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768			
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly			
245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tgc gac ggg 816			
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly			
260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864			
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser			
275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912			
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala			
290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960			
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu			
305	310	315	320
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008			
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg			
325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056			
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu			
340	345	350	
ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104			
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg			
355	360	365	
gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152			
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu			
370	375	380	
ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200			

ES 2 792 853 T3

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

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg cgc gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

ctg gcc cgc ctg gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
Leu Ala Arg Leu Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

gag taa 1638  
Glu  
545

<210> 30  
5 <211> 545  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Construcción sintética

<400> 30

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

ES 2 792 853 T3

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

ES 2 792 853 T3

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Leu Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540  
Glu  
545

5 <210> 31  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Q536G

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15



ES 2 792 853 T3

<400> 31  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

ES 2 792 853 T3

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala

ES 2 792 853 T3

290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960			
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu			
305	310	315	320
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008			
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg			
325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056			
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu			
340	345	350	
ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104			
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg			
355	360	365	
gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152			
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu			
370	375	380	
ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200			
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr			
385	390	395	400
tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248			
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys			
405	410	415	
gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296			
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe			
420	425	430	
cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344			
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp			
435	440	445	
ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392			
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr			
450	455	460	
ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440			
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala			
465	470	475	480
gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488			

ES 2 792 853 T3

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg ggt aag gcg ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gly Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 32  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 32  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val

ES 2 792 853 T3

65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
           85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
       100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
       115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
       130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
       145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
       165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
       180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
       195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
       210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
       225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
       245            250            255

ES 2 792 853 T3

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ES 2 792 853 T3

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gly Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 33  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Q536A

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 33  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1            5            10            15

ES 2 792 853 T3

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205



ES 2 792 853 T3

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr



ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly

ES 2 792 853 T3

165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

ES 2 792 853 T3

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Ala Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540  
 Glu  
 545

5 <210> 35  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Q536L

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

15

## ES 2 792 853 T3

```

<400> 35
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala
1      5      10     15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag    96
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys
      20     25     30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag    144
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu
      35     40     45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg    192
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr
      50     55     60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg    240
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val
      65     70     75     80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc    288
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile
      85     90     95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac    336
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His
      100    105    110

```

ES 2 792 853 T3

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tgc cgc ccg gtc tat 480  
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tgc gcc acg tgc ccg gtg ctg atg 624  
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tgc gac ggg 816  
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

ES 2 792 853 T3

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg





ES 2 792 853 T3

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly

ES 2 792 853 T3

260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ES 2 792 853 T3

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Leu Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

<210> 37  
<211> 1638  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Q5361

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 37  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96

ES 2 792 853 T3

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

ES 2 792 853 T3

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtc gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtc acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtc tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

ES 2 792 853 T3

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg att aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Ile Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 38  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 38

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175



ES 2 792 853 T3

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg

ES 2 792 853 T3

355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Ile Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540  
Glu  
545

5 <210> 39  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Q536V

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 39

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384

ES 2 792 853 T3

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac ccg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

ES 2 792 853 T3

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

ES 2 792 853 T3

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtt aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 40  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 40  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

# ES 2 792 853 T3

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

ES 2 792 853 T3

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr



ES 2 792 853 T3

450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
          485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
          500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
          515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
          530            535            540

Glu  
545

5 <210> 41  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F532V/Q536V

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 41  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1            5            10            15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag    96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys

ES 2 792 853 T3

20	25	30	
gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144			
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu			
35	40	45	
ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192			
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr			
50	55	60	
ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240			
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val			
65	70	75	80
aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288			
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile			
85	90	95	
tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336			
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His			
100	105	110	
cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384			
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile			
115	120	125	
acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432			
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu			
130	135	140	
atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480			
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr			
145	150	155	160
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528			
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly			
165	170	175	
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576			
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala			
180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624			
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met			
195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672			

ES 2 792 853 T3

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

ES 2 792 853 T3

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
           405          410          415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
           420          425          430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
           435          440          445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
           450          455          460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
           465          470          475          480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
           485          490          495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
           500          505          510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
           515          520          525

ctg gcc cgc gtg gtc cag ggg gtt aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
           530          535          540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 42  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 42

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

ES 2 792 853 T3

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

ES 2 792 853 T3

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 43  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M380L/M461V

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15

ES 2 792 853 T3

<400> 43  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile



ES 2 792 853 T3

115	120	125	
acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag	432		
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu			
130	135	140	
atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat	480		
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr			
145	150	155	160
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc	528		
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly			
165	170	175	
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg	576		
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala			
180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg	624		
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met			
195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag	672		
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu			
210	215	220	
ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc	720		
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg			
225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc	768		
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly			
245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg	816		
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly			
260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc	864		
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser			
275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg	912		
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala			
290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg	960		

ES 2 792 853 T3

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305            310            315            320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc    1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
           325            330            335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag    1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
           340            345            350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc    1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
           355            360            365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac ctg ggc gac tgc ctg    1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Leu Gly Asp Cys Leu  
           370            375            380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat    1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385            390            395            400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc    1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
           405            410            415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc    1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
           420            425            430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac    1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
           435            440            445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc    1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
           450            455            460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc    1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg    1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
           485            490            495

ES 2 792 853 T3

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 44  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 44  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

ES 2 792 853 T3

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

ES 2 792 853 T3

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Leu Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
450 455 460

ES 2 792 853 T3

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
           485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
           500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
           515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
           530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 45  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> M380V/M461V

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 45  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
   1        5            10            15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag    96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
           20            25            30

ES 2 792 853 T3

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu

ES 2 792 853 T3

210	215	220	
ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720			
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg			
225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768			
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly			
245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816			
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly			
260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864			
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser			
275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912			
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala			
290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960			
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu			
305	310	315	320
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008			
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg			
325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056			
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu			
340	345	350	
ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104			
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg			
355	360	365	
gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac gtg ggc gac tgc ctg 1152			
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu			
370	375	380	
ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200			
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr			
385	390	395	400
tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248			



ES 2 792 853 T3

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 46  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 46

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

ES 2 792 853 T3

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

ES 2 792 853 T3

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 47  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F385V/M461V

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 47

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

ES 2 792 853 T3

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu

ES 2 792 853 T3

305            310            315            320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc    1008  
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
                  325            330            335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag    1056  
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
                  340            345            350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc    1104  
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
                  355            360            365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg    1152  
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
                  370            375            380

gtg acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat    1200  
Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385            390            395            400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc    1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
                  405            410            415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc    1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
                  420            425            430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac    1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
                  435            440            445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc    1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
                  450            455            460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc    1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg    1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
                  485            490            495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc    1536

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 48  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile



ES 2 792 853 T3

85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

ES 2 792 853 T3

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
450 455 460

ES 2 792 853 T3

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
          485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
          500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
          515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
          530            535            540

Glu  
545

5 <210> 49  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F385L/M461V  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 49  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag    96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

ES 2 792 853 T3

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

ES 2 792 853 T3

ctg cgc cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc ccg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ctg acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys

ES 2 792 853 T3

405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 50  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 50

ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
          65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
          145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala

ES 2 792 853 T3

180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365



ES 2 792 853 T3

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 51  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F532A/Q536V  
<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 51

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

ES 2 792 853 T3

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

ES 2 792 853 T3

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac 1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca ccg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

ctg gcc cgc gcg gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc ccg 1632  
Leu Ala Arg Ala Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

gag taa 1638  
Glu  
545

<210> 52  
<211> 545  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Construcción sintética

10 <400> 52  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

# ES 2 792 853 T3

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser

# ES 2 792 853 T3

275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450            455            460

ES 2 792 853 T3

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
          485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
          500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
          515            520            525

Leu Ala Arg Ala Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
          530            535            540

Glu  
545

5 <210> 53  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F532V/Q536A  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 53  
atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag    96  
Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag    144



ES 2 792 853 T3

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

cgc gcc gtc ggc ttc gcg gcc gac gcc gcc gcc cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtc gcg gcc gtc acc tac gga gcc gcc gcc ttc aac atg gtc 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcc gtc gcc gcc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtc gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc gcc gcc ccg gcc acc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc gcc gtc ctg ggg gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc gcc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtc gcc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gcc gcc gct tgg ccg gtc gac gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtc ctg gcc gcc atg gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc gtc gtc gag gtc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc gcc 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ES 2 792 853 T3

ctg cgc cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tgc gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc gcg gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

ES 2 792 853 T3

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc gtg gtc cag ggg gcg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Ala Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 54  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 54

# ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

ES 2 792 853 T3

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu

ES 2 792 853 T3

370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515            520            525

Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Ala Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 55  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F385L/Q536V

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 55

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432

ES 2 792 853 T3

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tgc cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tgc gcc acg tgc ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tgc gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac ccg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320



ES 2 792 853 T3

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

ctg acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac 1344  
Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

gag taa 1638  
Glu  
545

<210> 56  
<211> 545  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> Construcción sintética

<400> 56  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

10

# ES 2 792 853 T3

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

ES 2 792 853 T3

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385 390 395 400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala

ES 2 792 853 T3

465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
           485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
           500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
           515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
           530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 57  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F385V/Q536V  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 57  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
   1        5            10            15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag    96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
           20            25            30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag    144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu

ES 2 792 853 T3

35	40	45	
ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg	192		
Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr			
50 55 60			
ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg	240		
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val			
65 70 75 80			
aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc	288		
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile			
85 90 95			
tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac	336		
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His			
100 105 110			
cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc	384		
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile			
115 120 125			
acc gtc gcc cag gcg ccg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag	432		
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu			
130 135 140			
atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat	480		
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr			
145 150 155 160			
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc	528		
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly			
165 170 175			
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg	576		
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala			
180 185 190			
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg	624		
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met			
195 200 205			
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag	672		
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu			
210 215 220			
ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc	720		

ES 2 792 853 T3

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225            230            235            240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc    768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
                  245            250            255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg    816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
                  260            265            270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc    864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
                  275            280            285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg    912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
                  290            295            300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg    960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305            310            315            320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc    1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
                  325            330            335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag    1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
                  340            345            350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc    1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
                  355            360            365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg    1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
                  370            375            380

gtg acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat    1200  
 Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385            390            395            400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc    1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
                  405            410            415

ES 2 792 853 T3

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 58  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 58



ES 2 792 853 T3

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

ES 2 792 853 T3

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

ES 2 792 853 T3

Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385            390            395            400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
          405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
          420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
          435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
          450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
          485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
          500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
          515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
          530            535            540

Glu  
545

5 <210> 59  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M461V/Q536V

<220>  
<221>CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 59

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu

ES 2 792 853 T3

130            135            140  
 atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tgc cgc ccg gtc tat    480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145            150            155            160  
 ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc    528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
               165            170            175  
 gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg    576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
               180            185            190  
 gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tgc gcc acg tgc ccg gtg ctg atg    624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
               195            200            205  
 gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag    672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
               210            215            220  
 ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc    720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225            230            235            240  
 ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc    768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
               245            250            255  
 gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tgc gac ggg    816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
               260            265            270  
 ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc    864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
               275            280            285  
 cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac ccg gcg    912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
               290            295            300  
 gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg    960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305            310            315            320  
 gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac ccg acg acc cgc    1008

ES 2 792 853 T3

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

<210> 60  
 <211> 545

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Construcción sintética

<400> 60  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

ES 2 792 853 T3

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285



ES 2 792 853 T3

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

ES 2 792 853 T3

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

Glu  
 545

5 <210> 61  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> M461L/Q536V  
 <220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 61  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc gcc gca 48

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ES 2 792 853 T3

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg

ES 2 792 853 T3

225	230	235	240	
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc				768
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly				
	245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg				816
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly				
	260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc				864
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser				
	275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg				912
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala				
	290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg				960
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu				
305	310	315	320	
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc				1008
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg				
	325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag				1056
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu				
	340	345	350	
ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc				1104
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg				
	355	360	365	
gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg				1152
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu				
	370	375	380	
ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat				1200
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr				
385	390	395	400	
tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc				1248
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys				
	405	410	415	
gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc				1296

ES 2 792 853 T3

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag ctg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Leu Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

- <210> 62
- <211> 545
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- 10 <223> Construcción sintética

<400> 62  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala

ES 2 792 853 T3

1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
          65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
          115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
          130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
          145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
          165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
          180            185            190

# ES 2 792 853 T3

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

ES 2 792 853 T3

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
           405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
           420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
           435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Leu Leu Arg Thr  
           450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
           485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
           500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
           515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
           530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 63  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> M461A/Q536V

<220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 63



ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

ES 2 792 853 T3

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 lle Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac ccg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac ccg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg

ES 2 792 853 T3

325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gcg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Ala Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

<210> 64

<211> 545  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Construcción sintética

<400> 64  
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His

ES 2 792 853 T3

100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

ES 2 792 853 T3

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Ala Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

ES 2 792 853 T3

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

Glu  
 545

5 <210> 65  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> M461V/F532V

<220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 65  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ES 2 792 853 T3

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240



ES 2 792 853 T3

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe

ES 2 792 853 T3

420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc gtg gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 66  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 66  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

# ES 2 792 853 T3

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met

ES 2 792 853 T3

195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370            375            380

ES 2 792 853 T3

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
          405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
          420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
          435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
          450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
          485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
          500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
          515            520            525

Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
          530            535            540

Glu  
545

5 <210> 67  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> F465L/Q536V

<220>  
<221>CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 67

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

ES 2 792 853 T3

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tgc cgc ccg gtc tat 480  
 lle Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tgc gcc acg tgc ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tgc gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac ccg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac ccg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ES 2 792 853 T3

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ctg cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Leu Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca ccg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc ccg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

<210> 68  
 <211> 545  
 <212> PRT

5



<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

5

<400> 68

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100            105            110

ES 2 792 853 T3

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala

ES 2 792 853 T3

290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
          325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
          340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
          355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
          370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
          405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
          420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
          435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
          450            455            460

Leu Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

ES 2 792 853 T3

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

Glu  
 545

5 <210> 69  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F465V/Q536V

<220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 69

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192

ES 2 792 853 T3

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50            55            60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg    240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65            70            75            80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc    288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
           85            90            95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac    336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
           100            105            110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc    384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
           115            120            125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag    432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
           130            135            140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat    480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145            150            155            160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc    528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
           165            170            175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg    576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
           180            185            190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg    624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
           195            200            205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag    672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
           210            215            220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc    720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225            230            235            240

ES 2 792 853 T3

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
           245          250          255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
           260          265          270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
           275          280          285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
           290          295          300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305          310          315          320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
           325          330          335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
           340          345          350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
           355          360          365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
           370          375          380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385          390          395          400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
           405          410          415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
           420          425          430

ES 2 792 853 T3

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

gtg cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Val Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

<210> 70  
 <211> 545  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 10 <223> Construcción sintética

<400> 70  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

# ES 2 792 853 T3

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205



ES 2 792 853 T3

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr

ES 2 792 853 T3

385            390            395            400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
           405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
           420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
           435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
           450            455            460

Val Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
           465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
           485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
           500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
           515            520            525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
           530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 71  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F465L/Q532V  
 <220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 71

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480

ES 2 792 853 T3

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc    528  
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
                 165            170            175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg    576  
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
                 180            185            190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg    624  
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
                 195            200            205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag    672  
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
                 210            215            220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc    720  
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc    768  
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
                 245            250            255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg    816  
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
                 260            265            270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc    864  
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
                 275            280            285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac ccg gcg    912  
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
                 290            295            300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg    960  
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac ccg acg acc cgc    1008  
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
                 325            330            335

ES 2 792 853 T3

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ctg cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Leu Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca ccg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc gtg gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc ccg 1632  
 Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

- 5 <210> 72
- <211> 545
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

ES 2 792 853 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 72

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1        5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

5            Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

# ES 2 792 853 T3

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

ES 2 792 853 T3

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
                 325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
                 340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
                 355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
                 370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
                 405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
                 420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
                 435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
                 450            455            460

Leu Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg



ES 2 792 853 T3

485            490            495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500            505            510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515            520            525

Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530            535            540

Glu  
 545

5 <210> 73  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F532A/Q536A

<220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 73  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca    48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1            5            10            15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag    96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20            25            30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag    144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35            40            45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg    192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr

ES 2 792 853 T3

50	55	60	
ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240			
Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val			
65	70	75	80
aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288			
Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile			
85	90	95	
tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336			
Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His			
100	105	110	
cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384			
His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile			
115	120	125	
acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432			
Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu			
130	135	140	
atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480			
Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr			
145	150	155	160
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528			
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly			
165	170	175	
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576			
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala			
180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624			
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met			
195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672			
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu			
210	215	220	
ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720			
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg			
225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768			

ES 2 792 853 T3

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

ES 2 792 853 T3

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag atg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg cgc ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg cgc ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag cgc atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc cgc gtc cag ggg cgc aag cgc ctg cac gcc cgc ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Ala Val Gln Gly Ala Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 74  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 74  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

# ES 2 792 853 T3

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

ES 2 792 853 T3

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

ES 2 792 853 T3

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Met Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Ala Val Gln Gly Ala Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

5 <210> 75  
<211> 1638  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> M461V/F532V/Q536V

<220>  
<221>CDS  
<222> (1)..(1638)

15 <400> 75

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr



ES 2 792 853 T3

145	150	155	160	
ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc				528
Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly				
	165	170	175	
gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg				576
Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala				
	180	185	190	
gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg				624
Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met				
	195	200	205	
gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag				672
Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu				
	210	215	220	
ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc				720
Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg				
	225	230	235	240
ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc				768
Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly				
	245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg				816
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly				
	260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc				864
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser				
	275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac ccg gcg				912
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala				
	290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg				960
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu				
	305	310	315	320
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac ccg acg acc cgc				1008
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg				
	325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag				1056

ES 2 792 853 T3

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc cgc gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca ccg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc gtg gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc ccg 1632  
 Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

- 5 <210> 76
- <211> 545
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>

<223> Construcción sintética

<400> 76

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
           20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
           35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
           50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
           85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
           100            105            110

# ES 2 792 853 T3

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

ES 2 792 853 T3

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
                 325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
                 340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
                 355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
                 370            375            380

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

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
                 405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
                 420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
                 435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
                 450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
                 485            490            495

ES 2 792 853 T3

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

Leu Ala Arg Val Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

Glu  
 545

5 <210> 77  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> M380V/M461V/Q536V  
 <220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 77  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ES 2 792 853 T3

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg gcg 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly

ES 2 792 853 T3

245	250	255	
gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tgc gac ggg 816			
Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly			
260	265	270	
ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864			
Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser			
275	280	285	
cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912			
Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala			
290	295	300	
gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960			
Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu			
305	310	315	320
gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008			
Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg			
325	330	335	
ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056			
Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu			
340	345	350	
ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104			
Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg			
355	360	365	
gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac gtg ggc gac tgc ctg 1152			
Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu			
370	375	380	
ttc acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200			
Phe Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr			
385	390	395	400
tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248			
Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys			
405	410	415	
gtg tgc ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296			
Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe			
420	425	430	
cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344			



ES 2 792 853 T3

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 78  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 78  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys

ES 2 792 853 T3

20 25 30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

ES 2 792 853 T3

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210 215 220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245 250 255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260 265 270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275 280 285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290 295 300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305 310 315 320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325 330 335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340 345 350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355 360 365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu  
370 375 380

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

ES 2 792 853 T3

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

Glu  
 545

5 <210> 79  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> F385L/M461L/Q536V

<220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 79

ES 2 792 853 T3

atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc cgc acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ES 2 792 853 T3

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag cgg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg cgc 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc ccg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag gcg aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu

ES 2 792 853 T3

340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc cgc gcg gac atg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

ctg acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga ccg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
 435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag ctg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Leu Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tcg gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca ccg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg gtg aag cgc ctg cac gcc gcg ccc ccg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

- 5 <210> 80
- <211> 545
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 80

Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
1            5            10            15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
          20            25            30

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
          35            40            45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
          50            55            60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65            70            75            80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
          85            90            95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
          100            105            110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile



ES 2 792 853 T3

115            120            125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130            135            140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145            150            155            160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165            170            175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180            185            190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195            200            205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290            295            300

ES 2 792 853 T3

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
                 325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
                 340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
                 355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Met Gly Asp Cys Leu  
                 370            375            380

Leu Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385            390            395            400

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
                 405            410            415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
                 420            425            430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
                 435            440            445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Leu Leu Arg Thr  
                 450            455            460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465            470            475            480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
                 485            490            495

ES 2 792 853 T3

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Val Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

Glu  
 545

5 <210> 81  
 <211> 1638  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> M380V/F385V/M461V  
 <220>  
 <221>CDS  
 <222> (1)..(1638)

15 <400> 81  
 atg aag ctg gcc gaa gcc ctg ctg cgc gcg ctg aag gat cgc ggc gca 48  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

cag gcc atg ttc ggg att ccg ggt gat ttc gcc ctg ccc ttc ttc aag 96  
 Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

gtg gcg gag gaa acg cag atc ctg ccg ctc cac acg ctg agc cac gag 144  
 Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
 35 40 45

ccg gcg gtg ggc ttc gcg gcg gac gcg gcg gcg cgt tac agt tcg acg 192  
 Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
 50 55 60

ES 2 792 853 T3

ctg ggg gtg gcg gcg gtc acc tac gga gcg ggc gcc ttc aac atg gtg 240  
 Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
 65 70 75 80

aac gcg gtg gcc ggc gcc tac gcc gag aag tcg ccg gtg gtc gtc atc 288  
 Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
 85 90 95

tcc ggc gcg ccg ggc acg acg gag ggc aac gcc ggc ctg ctg ctg cac 336  
 Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
 100 105 110

cac cag ggc gcg acg ctg gac acg cag ttc cag gtg ttc aag gag atc 384  
 His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
 115 120 125

acc gtc gcc cag gcg cgg ctg gac gac ccg gcc aag gcc ccg gcg gag 432  
 Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
 130 135 140

atc gcc cgc gtg ctg ggg gcc gcc cgc gcc ctg tcg cgc ccg gtc tat 480  
 Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
 145 150 155 160

ctg gaa att ccc cgc aac atg gtc aac gcc gag gtc gag ccg gtg ggc 528  
 Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
 165 170 175

gac gac ccg gct tgg ccg gtg gac cgc gac gcg ctg gcc gcc tgc gcg 576  
 Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
 180 185 190

gac gag gtg ctg gcg gcc atg cgc tcg gcc acg tcg ccg gtg ctg atg 624  
 Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
 195 200 205

gtc tgc gtc gag gtc cgc cgc tac ggg ctg gag gcc aag gtg gcg gag 672  
 Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu  
 210 215 220

ctg gcg cag ccg ctg ggc gtg ccg gtg gtg acc acc ttc atg ggg gcg 720  
 Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
 225 230 235 240

ggc ctg ctg gcc gac gcg ccg acc ccg ccg ctc ggc acc tac atc ggc 768  
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
 245 250 255

ES 2 792 853 T3

gtc gcc ggc gac gcg gag atc acc cgg ctg gtc gag gag tcg gac ggg 816  
 Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
 260 265 270

ctg ttc ctg ctc ggc gcg atc ctc agc gac acc aac ttc gcg gtg tcc 864  
 Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
 275 280 285

cag cgc aag atc gac ctg cgc aag acc atc cac gcc ttc gac cgg gcg 912  
 Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
 290 295 300

gtg acg ctg ggc tat cac acc tac gcc gac atc ccg ctg gcc ggg ctg 960  
 Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
 305 310 315 320

gtg gac gcc ctc ttg gaa ggg ctg ccg ccg tcc gac cgg acg acc cgc 1008  
 Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
 325 330 335

ggc aag gag ccc cac gcc tac ccg acc ggc ctt cag gcg gac ggc gag 1056  
 Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
 340 345 350

ccg atc gcc ccg atg gac atc gcc cgc gcc gtc aac gac cgc gtc cgc 1104  
 Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
 355 360 365

gcc ggg cag gaa ccg ctg ctg atc gcg gcg gac gtg ggc gac tgc ctg 1152  
 Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu  
 370 375 380

gtg acc gcg atg gac atg atc gac gcc ggg ctg atg gcg ccg ggc tat 1200  
 Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
 385 390 395 400

tac gcg ggc atg ggc ttc ggg gtg ccg gcg ggc atc ggg gcg cag tgc 1248  
 Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
 405 410 415

gtg tcg ggc ggc aag cgc atc ctg acc gtg gtc ggc gac ggc gcc ttc 1296  
 Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
 420 425 430

cag atg acc ggg tgg gag ctt ggc aac tgc cga cgg ctg ggc atc gac 1344  
 Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp

ES 2 792 853 T3

435 440 445

ccc atc gtg atc ctg ttc aac aac gcc agt tgg gag gtg ctg cgc acc 1392  
 Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
 450 455 460

ttc cag ccc gaa tgc gcc ttc aac gac ctg gac gac tgg cgc ttc gcc 1440  
 Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
 465 470 475 480

gac atg gcg gcg ggc atg ggc ggc gac ggc gtc cgc gtg cgc aca cgg 1488  
 Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
 485 490 495

gcg gag ctg aag gcg gcg ctg gac aag gcc ttc gcc acg cgc ggg cgc 1536  
 Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
 500 505 510

ttc cag ctg atc gag gcg atg atc ccg cgc ggc gtg ctg tcc gac acg 1584  
 Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
 515 520 525

ctg gcc cgc ttc gtc cag ggg cag aag cgc ctg cac gcc gcg ccc cgg 1632  
 Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
 530 535 540

gag taa 1638  
 Glu  
 545

5 <210> 82  
 <211> 545  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 82  
 Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Leu Arg Ala Leu Lys Asp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Gln Ala Met Phe Gly Ile Pro Gly Asp Phe Ala Leu Pro Phe Phe Lys  
 20 25 30

# ES 2 792 853 T3

Val Ala Glu Glu Thr Gln Ile Leu Pro Leu His Thr Leu Ser His Glu  
35 40 45

Pro Ala Val Gly Phe Ala Ala Asp Ala Ala Ala Arg Tyr Ser Ser Thr  
50 55 60

Leu Gly Val Ala Ala Val Thr Tyr Gly Ala Gly Ala Phe Asn Met Val  
65 70 75 80

Asn Ala Val Ala Gly Ala Tyr Ala Glu Lys Ser Pro Val Val Val Ile  
85 90 95

Ser Gly Ala Pro Gly Thr Thr Glu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Leu His  
100 105 110

His Gln Gly Arg Thr Leu Asp Thr Gln Phe Gln Val Phe Lys Glu Ile  
115 120 125

Thr Val Ala Gln Ala Arg Leu Asp Asp Pro Ala Lys Ala Pro Ala Glu  
130 135 140

Ile Ala Arg Val Leu Gly Ala Ala Arg Ala Leu Ser Arg Pro Val Tyr  
145 150 155 160

Leu Glu Ile Pro Arg Asn Met Val Asn Ala Glu Val Glu Pro Val Gly  
165 170 175

Asp Asp Pro Ala Trp Pro Val Asp Arg Asp Ala Leu Ala Ala Cys Ala  
180 185 190

Asp Glu Val Leu Ala Ala Met Arg Ser Ala Thr Ser Pro Val Leu Met  
195 200 205

Val Cys Val Glu Val Arg Arg Tyr Gly Leu Glu Ala Lys Val Ala Glu

# ES 2 792 853 T3

210            215            220

Leu Ala Gln Arg Leu Gly Val Pro Val Val Thr Thr Phe Met Gly Arg  
225            230            235            240

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Pro Thr Pro Pro Leu Gly Thr Tyr Ile Gly  
245            250            255

Val Ala Gly Asp Ala Glu Ile Thr Arg Leu Val Glu Glu Ser Asp Gly  
260            265            270

Leu Phe Leu Leu Gly Ala Ile Leu Ser Asp Thr Asn Phe Ala Val Ser  
275            280            285

Gln Arg Lys Ile Asp Leu Arg Lys Thr Ile His Ala Phe Asp Arg Ala  
290            295            300

Val Thr Leu Gly Tyr His Thr Tyr Ala Asp Ile Pro Leu Ala Gly Leu  
305            310            315            320

Val Asp Ala Leu Leu Glu Gly Leu Pro Pro Ser Asp Arg Thr Thr Arg  
325            330            335

Gly Lys Glu Pro His Ala Tyr Pro Thr Gly Leu Gln Ala Asp Gly Glu  
340            345            350

Pro Ile Ala Pro Met Asp Ile Ala Arg Ala Val Asn Asp Arg Val Arg  
355            360            365

Ala Gly Gln Glu Pro Leu Leu Ile Ala Ala Asp Val Gly Asp Cys Leu  
370            375            380

Val Thr Ala Met Asp Met Ile Asp Ala Gly Leu Met Ala Pro Gly Tyr  
385            390            395            400



ES 2 792 853 T3

Tyr Ala Gly Met Gly Phe Gly Val Pro Ala Gly Ile Gly Ala Gln Cys  
405 410 415

Val Ser Gly Gly Lys Arg Ile Leu Thr Val Val Gly Asp Gly Ala Phe  
420 425 430

Gln Met Thr Gly Trp Glu Leu Gly Asn Cys Arg Arg Leu Gly Ile Asp  
435 440 445

Pro Ile Val Ile Leu Phe Asn Asn Ala Ser Trp Glu Val Leu Arg Thr  
450 455 460

Phe Gln Pro Glu Ser Ala Phe Asn Asp Leu Asp Asp Trp Arg Phe Ala  
465 470 475 480

Asp Met Ala Ala Gly Met Gly Gly Asp Gly Val Arg Val Arg Thr Arg  
485 490 495

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Asp Lys Ala Phe Ala Thr Arg Gly Arg  
500 505 510

Phe Gln Leu Ile Glu Ala Met Ile Pro Arg Gly Val Leu Ser Asp Thr  
515 520 525

Leu Ala Arg Phe Val Gln Gly Gln Lys Arg Leu His Ala Ala Pro Arg  
530 535 540

Glu  
545

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para modificar genéticamente un microorganismo, que comprende

(A) seleccionar un microorganismo que produce un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>; y

(B) insertar una secuencia de ácido nucleico no nativa que codifica al menos uno de:

- 5            i.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F385L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- ii.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461C, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 10           iii.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- iv.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- v.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532V y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 15           vi.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- vii.       una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536G, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 20           viii.      una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- ix.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- x.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536I, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 25           xi.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xii.      una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 30           xiii.     una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M380V y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xiv.      una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 35           xv.        una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532A y Q536V y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xvi.      una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 40           xvii.     una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xviii.    una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 45           xix.      una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la

- SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461A y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 5 xx. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V y F532V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xxi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F465L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 10 xxii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V, F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;

de modo que una fenilpiruvato descarboxilasa no nativa se expresa en el microorganismo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

(A) el microorganismo es *Escherichia coli*;

15 (B) la secuencia de ácido nucleico no nativa se obtiene de *Azospirillum brasilense*; y

(C) la fenilpiruvato descarboxilasa no nativa participa en una vía metabólica que convierte los 2-cetoácidos C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> en aldehídos C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que tienen un átomo de carbono menos que el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> que se está convirtiendo.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la vía metabólica continúa durante la fermentación anaerobia.

20 4. Un microorganismo modificado genéticamente, que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una fenilpiruvato descarboxilasa de la reivindicación 7.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

(A) el microorganismo es una especie de *Clostridium*;

(B) la fenilpiruvato descarboxilasa no nativa se usa o se expresa como parte de una vía metabólica de tipo salvaje que incluye una vía de Wood-Ljungdahl; y

25 (C) la secuencia de aminoácidos se obtiene de *Azospirillum brasilense*.

6. Un procedimiento para preparar un aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que comprende las etapas de:

(A) poner en contacto un sustrato de 2-cetoácido C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, una isopropilmalato sintasa, una isopropilmalato isomerasa y una isopropilmalato deshidrogenasa, en condiciones tales que el sustrato de 2-cetoácido C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> a través de una o más reacciones bioquímicas;

30 (B) poner en contacto el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> y una fenilpiruvato descarboxilasa, comprendiendo la fenilpiruvato descarboxilasa al menos uno de:

- i. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F385L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 35 ii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461C, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- iii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- iv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 40 v. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532V y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- vi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 45 vii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536G, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;

- viii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- ix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536L, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 5 x. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536I, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 10 xii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xiii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M380V y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 15 xiv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y M461V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532A y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 20 xvi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536A, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xvii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 25 xviii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 30 xix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461A y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- xx. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V y F532V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 35 xxi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F465L y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;
- 40 xxii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V, F532V y Q536V, y que tiene actividad fenilpiruvato descarboxilasa;

bajo condiciones tales que el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> se convierte en un aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que tiene un átomo de carbono menos que el 2-cetoácido C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> que se está convirtiendo.

7. Un polipéptido de fenilpiruvato descarboxilasa genéticamente modificado que tiene actividad de fenilpiruvato descarboxilasa, comprendiendo el polipéptido:

- i. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F385L;
- ii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación M461C;
- 50 iii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ

- ID 4 y que comprende la mutación M461V;
- iv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos el 90 por ciento de la SEQ ID 4 de homología y que comprende la mutación M461L;
- 5 v. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos el 90 por ciento de la SEQ ID 4 de homología y que comprende la mutación F532V;
- vi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación F532L;
- vii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación de Q536G;
- 10 viii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536A;
- ix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536L;
- 15 x. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536I;
- xi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende la mutación Q536V;
- xii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536V;
- 20 xiii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M380V y M461V;
- xiv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y M461V;
- 25 xv. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532A y Q536V;
- xvi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F532V y Q536A;
- xvii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F385L y Q536V;
- 30 xviii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461L y Q536V;
- xix. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461A y Q536V;
- 35 xx. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V y F532V;
- xxi. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones F465L y Q536V; o
- xxii. una secuencia de aminoácidos que comprende al menos un 90 por ciento de homología con la SEQ ID 4 y que comprende las mutaciones M461V, F532V y Q536V.
- 40 8. El polipéptido de la reivindicación 7, en donde la secuencia de aminoácidos es al menos 95 por ciento homóloga a la misma.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que (A) y (B) se producen independientemente dentro o fuera de un organismo microbiano genéticamente modificado.
10. El procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 9, en el que al menos uno de los sustratos de 2-cetoácido C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> comprende 2-cetobutirato.
- 45 11. El procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 9, en el que al menos uno de los sustratos de 2-cetoácido C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> comprende 2-cetoisovalerato.

12. Un procedimiento para preparar un alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que comprende el procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 9, en el que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se pone en contacto con una alcohol deshidrogenasa que tiene actividad de alcohol deshidrogenasa, en condiciones en las que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un correspondiente alcohol C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.
- 5 13. Un procedimiento para preparar un ácido carboxílico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> que comprende el procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 9, en el que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se pone en contacto con una aldehído deshidrogenasa que tiene actividad de aldehído deshidrogenasa, en condiciones en las que el aldehído el C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un correspondiente ácido carboxílico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.
- 10 14. Un procedimiento para preparar un alcano C<sub>n-1</sub> que comprende el procedimiento de la reivindicación 6 o la reivindicación 9, en el que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se pone en contacto con una aldehído descarboxilasa grasa que tiene actividad de aldehído descarboxilasa grasa, en condiciones en las que el aldehído C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> se convierte en un correspondiente alcano C<sub>n-1</sub>.
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 9, en el que el procedimiento se produce bajo condiciones aerobias o anaerobias.

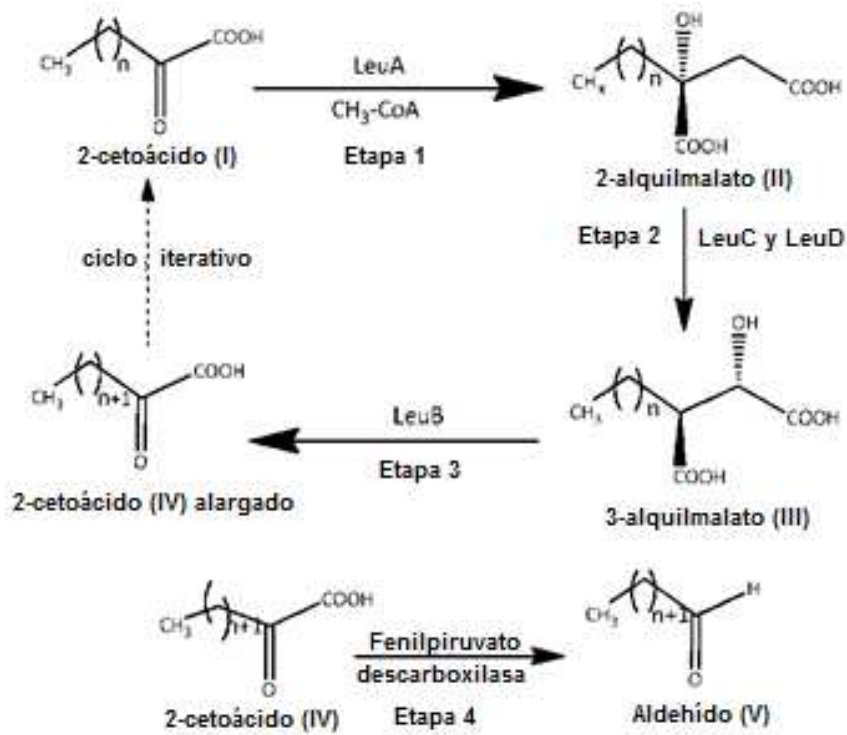


FIGURA 1

2-cetoácidos alargados se producirían por actividades recursivas de isopropilmalato sintasa (LeuA en *E. coli*), isopropilmalato isomerasa (LeuC y LeuD en *E. coli*) e isopropilmalato deshidrogenasa (LeuB en *E. coli*) (etapas 1-3) que alargan el 2-cetoácido en un carbono en cada iteración. Fenilpiruvato descarboxilasa específica para un 2-cetoácido alargado particular lo descarboxilaría en un aldehído que es un carbono más corto (etapa 4).



FIGURA 2

Producción de alcohol C5-C8 lineal a partir de 2-cetobutirato *in vitro* utilizando una combinación de isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa, isopropilmalato deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa (ADH6) en combinación con la variante F385L de AbPPDC (SEQ ID 8).



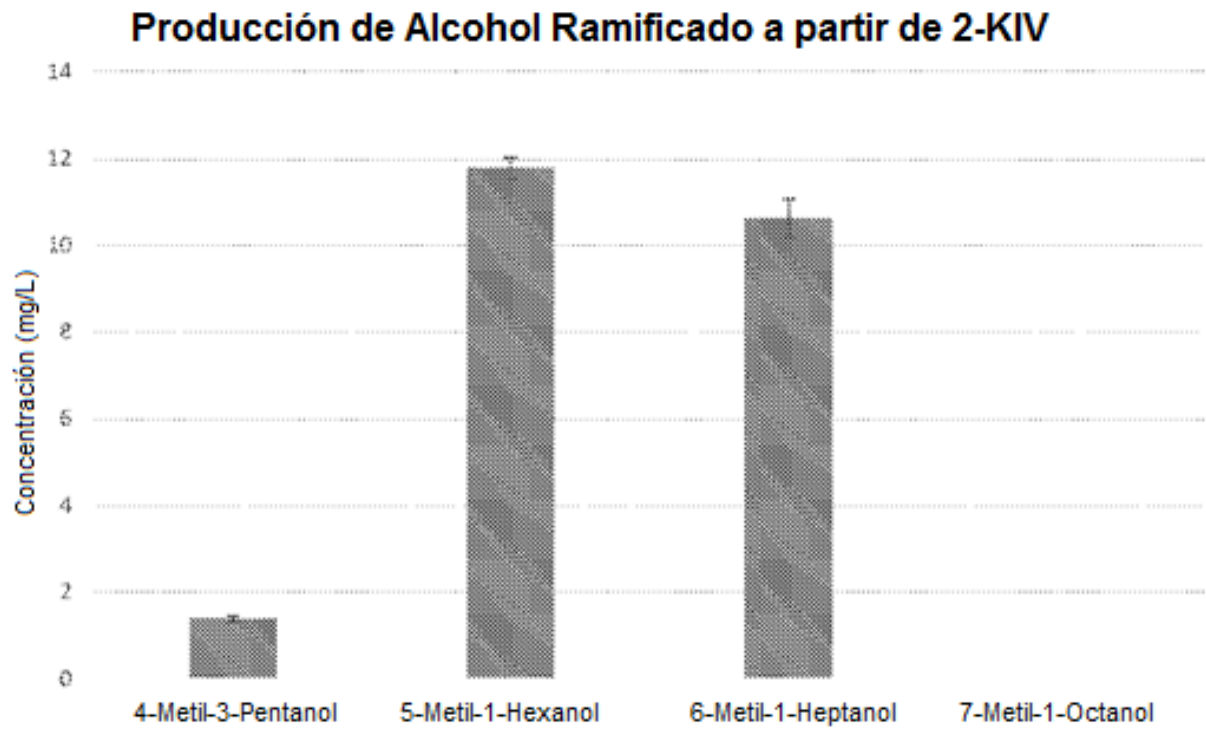


FIGURA 3

Producción de alcohol C5-C8 ramificado a partir de 2-cetoisovalerato *in vitro* utilizando una combinación de isopropilalato sintasa, isopropilalato isomerasa, isopropilalato deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa (ADH6) en combinación con la variante F385L de AbPPDC (SEQ ID 8).

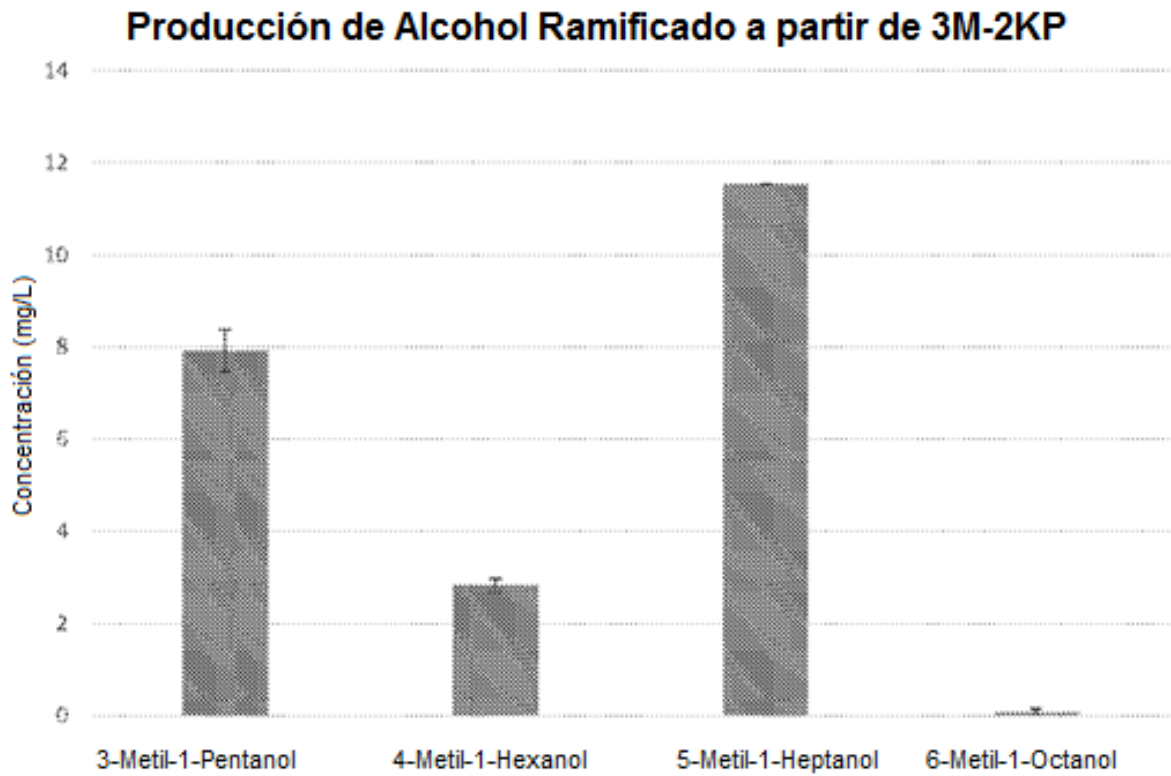


FIGURA 4

Producción de alcohol C5-C8 ramificado a partir de 3-metil-2-cetopentanoato *in vitro* utilizando una combinación de isopropilmalato sintasa, isopropilmalato isomerasa, isopropilmalato deshidrogenasa y alcohol deshidrogenasa (ADH6) en combinación con la variante F385L de AbPPDC (SEQ ID 8).

