(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 372 709**

(51) Int. CI.:
C12N 9/64 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07861330 .4**
(96) Fecha de presentación: **05.07.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2046951**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

(54) Título: **PROCEDIMIENTOS DE CRIBADO DE PROTEASAS Y PROTEASAS IDENTIFICADAS POR LOS MISMOS.**

(30) Prioridad:
05.07.2006 US 818804 P
05.07.2006 US 818910 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

(73) Titular/es:
CATALYST BIOSCIENCES, INC.
260 LITTLEFIELD AVENUE
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US y
TORREY PINES INSTITUTE FOR MOLECULAR STUDIES

(72) Inventor/es:
MADISON, Edwin, L.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Procedimientos de cribado de proteasas y proteasas identificadas por los mismos

Campo de la invención

Se describen procedimientos para identificar proteasas modificadas con especificidad por sustrato modificada u otras propiedades. Los procedimientos criban proteasas candidatas y modificadas poniéndolas en contacto con un sustrato que las atrapa tras la escisión del sustrato.

Antecedentes

Las proteasas son enzimas de degradación de proteínas. Debido a que las proteasas pueden interactuar específicamente con e inactivar o activar una proteína diana, se han empleado como agentes terapéuticos. Las proteasas que se producen naturalmente frecuentemente no son agentes terapéuticos óptimos ya que no presentan la especificidad, estabilidad y/o actividad catalítica que las hace adecuadas como agentes bioterapéuticos (véase, por ejemplo, Fernandez-Gacio y col. (2003) Trends in Biotech. 21: 408-414). Entre las propiedades de agentes terapéuticos que son importantes están la falta de inmunogenicidad o inmunogenicidad reducida; especificidad por una molécula diana y efectos secundarios limitados. Las proteasas que se producen naturalmente generalmente carecen de una o más de estas propiedades.

Se han hecho intentos por lograr proteasas con propiedades mejoradas. Entre estos enfoques se incluyen 1) diseño racional, que requiere información sobre la estructura, mecanismos catalíticos y modelado molecular de una proteasa; y 2) evolución dirigida, que es un procedimiento que implica la generación de un diverso repertorio de mutantes para una proteasa, y selección de aquellos mutantes que presentan una característica deseada (Bertschinger y col. (2005) en Phage display in Biotech. and Drug Discovery (Sidhu s, ed), pág. 461-491). Para el anterior enfoque, una falta de información sobre la relación estructura-función de las proteasas limita la capacidad para diseñar racionalmente mutaciones para la mayoría de las proteasas. Se han empleado metodologías de evolución dirigida con éxito limitado.

El cribado para la actividad de proteasa mejorada frecuentemente conduce a una pérdida de selectividad del sustrato y viceversa. Una proteasa terapéutica óptima debería presentan una alta especificidad por un sustrato diana y una alta eficiencia catalítica. Debido a la eficacia limitada de procedimientos disponibles para seleccionar proteasas con especificidad optimizada y actividad optimizada, sigue existiendo la necesidad de desarrollar procedimientos alternativos de selección de proteasas. Por consiguiente, entre los objetos en este documento está proporcionar procedimientos para la selección de proteasas o proteasas mutantes con especificidades y actividades de sustrato deseadas.

Resumen

La invención proporciona un procedimiento para identificar o seleccionar una proteasa mutante o porción catalíticamente activa de la misma que escinde una secuencia de escisión en un sustrato diana de proteína que comprende:

a) poner en contacto un conjunto de una pluralidad de proteasas mutantes y/o porciones catalíticamente activas de las proteasas mutantes con un polipéptido de captura de proteasas, en el que:

el polipéptido de captura de proteasas comprende un sitio reactivo que contiene una secuencia de escisión para el sustrato diana de proteína;
el polipéptido de captura de proteasas se selecciona de entre una serpina, un miembro de la familia de las alfa-macroglobulinas, un miembro de la familia p35 y una forma modificada de las mismas que se modifica en el sitio reactivo por uno o más reemplazos, deleciones o sustituciones de aminoácidos para incluir la secuencia de escisión del sustrato diana de proteína;
la puesta en contacto se efectúa en condiciones para la escisión de aminoácidos en la secuencia de escisión incluida en el sitio reactivo en el polipéptido de captura de proteasas por una proteasa o una porción catalíticamente activa de la misma en el conjunto para formar complejos estables que contienen el polipéptido de captura de proteasas ligado covalentemente a una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma; y
tras la escisión de aminoácidos en la secuencia de escisión incluida en el sitio reactivo en el polipéptido de captura de proteasas por una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en el conjunto, el polipéptido de captura de proteasas forma un enlace covalente con la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma para formar un complejo estable que contiene una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma con un polipéptido de captura de proteasas;

b) separar las proteasas complejadas de los miembros sin complejar del conjunto; y
c) identificar o seleccionar una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en un complejo para

identificar o seleccionar una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma que escinde la secuencia de escisión en el polipéptido de captura de proteasas, identificándose o seleccionándose así una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma que escinde el sustrato diana de proteína.

La invención también proporciona una combinación que comprende:
un conjunto de proteasas mutantes y/o porciones catalíticamente activas de las proteasas mutantes; y
al menos un polipéptido de captura de proteasas que es una serpina, un miembro de la familia de las alfa-macroglobulinas o un miembro de la familia p35 o formas modificadas de los mismos que se modifican en el sitio reactivo por uno o más reemplazos, deleciones o sustituciones de aminoácidos para incluir la secuencia de escisión del sustrato diana de proteína.

En este documento se describen procedimientos para la selección o identificación de proteasas o proteasas mutantes o porciones catalíticamente activas de las mismas con especificidades y actividades de sustrato deseadas o predeterminadas. En particular, en este documento se describen procedimientos de cribado de proteasas que identifican proteasas que tienen una especificidad y/o actividad de sustrato alterada, mejorada u optimizada o alterada de otro modo para un sustrato o sustratos diana. Los procedimientos pueden usarse, por ejemplo, para cribar proteasas que tienen una especificidad y/o actividad de sustrato alterada por un sustrato diana que participa en la etiología de una enfermedad o trastorno. En virtud de la especificidad y/o actividad alterada, normalmente aumentada, por un sustrato diana, las proteasas identificadas o seleccionadas en los procedimientos descritos en este documento son candidatas para su uso como reactivos o agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que participa el sustrato diana. En la práctica de los procedimientos descritos en este documento, un conjunto de proteasas o porción catalíticamente activa de las mismas se pone en contacto con un polipéptido de captura de proteasas produciendo la formación de complejos estables del polipéptido de captura de proteasas con proteasas o porción catalíticamente activa de las mismas en el conjunto. En algunos ejemplos, el polipéptido de captura de proteasas se modifica para ser escindido por una proteasa que tiene una especificidad y/o actividad de sustrato predeterminada por un sustrato diana, por ejemplo, un sustrato diana que participa en una enfermedad o trastorno. El procedimiento puede comprender adicionalmente el cribado de los complejos para especificidad por sustrato para la secuencia de escisión del sustrato diana. En tales ejemplos, la proteasa identificada o seleccionada tiene una actividad y/o especificidad alterada hacia el sustrato diana. En un ejemplo, el complejo estable se forma por enlace covalente de una proteasa seleccionada con un polipéptido de captura de proteasas. Las proteasas seleccionadas o porción catalíticamente activa de las mismas se identifican o seleccionan del complejo en los procedimientos proporcionados en este documento. Los procedimientos proporcionados en este documento pueden incluir adicionalmente la etapa de separar las proteasas complejadas de los miembros de proteasas sin complejar del conjunto. En un ejemplo, el polipéptido de captura de proteasas está marcado para la detección o separación y la separación se efectúa por captura de complejos que contienen el polipéptido de captura de proteasas detectable y la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma. La captura puede efectuarse en suspensión, disolución o sobre un soporte sólido. En casos en los que la captura sea por un soporte sólido, el polipéptido de captura de proteasas está unido al soporte sólido, que puede efectuarse antes, durante o después de la puesta en contacto del polipéptido de captura de proteasas con el conjunto de proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas. El soporte sólido puede incluir, por ejemplo, un pocillo de una placa de 96 pocillos. En algunos ejemplos, el polipéptido de captura de proteasas está marcado con biotina. En otros ejemplos, el polipéptido de captura de proteasas puede marcarse con una marca His y la separación puede efectuarse por captura con un agente quelante metálico tal como, pero no se limita a, sulfato de níquel ($NiSO_4$), cloruro de cobalto ($CoCl_2$), sulfato de cobre ($CuSO_4$) y cloruro de cinc ($ZnCl_2$). El agente quelante metálico puede conjugarse con un soporte sólido tal como, por ejemplo, sobre perlas tales como perlas Sepharose o perlas magnéticas.

En los procedimientos descritos en este documento, el procedimiento puede incluir adicionalmente una etapa de amplificar la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en los complejos separados. En algunos ejemplos, la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en el complejo separado está expuesta sobre un fago, y la amplificación se efectúa infectando una célula huésped con el fago. Las células huésped pueden incluir una bacteria, por ejemplo, *E. coli*. La proteasa amplificada, tanto de medio de células bacterianas, periplasma bacteriano, sobrenadante de fagos como de proteína purificada, puede cribarse para especificidad y/o actividad hacia un sustrato diana. Normalmente, el sustrato diana es un polipéptido o secuencia de escisión en un polipéptido que participa en la etiología de una enfermedad o trastorno.

En este documento también se proporciona un procedimiento de multiplexación por el que el conjunto de proteasas se pone en contacto con una pluralidad de polipéptidos de captura de proteasas diferentes, que incluye formas modificadas de los mismos, en el que cada uno de los polipéptidos de captura de proteasas está marcado de forma que pueda detectarse de forma identificable. En tales procedimientos, al menos dos polipéptidos de captura de proteasas están marcados de forma identificable de forma que pueda formarse más de un complejo estable e identificarse más de una proteasa.

En los procedimientos proporcionados en este documento, los procedimientos también incluyen rondas sucesivas de cribado para optimizar la selección de proteasas en las que las proteasas se amplifican tras su identificación o selección en una primera ronda de los procedimientos de cribado en este documento para así producir un segundo conjunto de proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas. El segundo conjunto de proteasas se pone

en contacto con un polipéptido de captura de proteasas, que es el mismo o diferente del primer polipéptido de captura de proteasas, para producir un segundo conjunto de complejos estables. Las proteasas en el segundo conjunto de complejos estables se identifican o se seleccionan.

En los procedimientos proporcionados en este documento, el polipéptido de captura de proteasas es una serpina, un miembro de la familia de las alfa-macroglobulinas o un miembro de la familia p35. Una molécula de polipéptido tal usada en los procedimientos proporcionados en este documento forma un complejo estable por enlace covalente de una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma con el polipéptido de captura de proteasas.

En un aspecto de los procedimientos proporcionados en este documento se identifican proteasas que tienen una especificidad por sustrato deseada poniendo en contacto un conjunto de proteasas y/o porciones proteolíticamente activas de proteasas con un polipéptido de captura de proteasas para formar complejos estables del polipéptido de captura de proteasas con una proteasa tras la escisión del polipéptido de captura de proteasas. El polipéptido de captura de proteasas, o forma modificada del mismo, se selecciona para su uso en los procedimientos para los fines de ser escindido por una proteasa que tiene la especificidad por sustrato deseada. En los procedimientos, la proteasa o porción proteolíticamente activa de la misma se identifica para seleccionar una proteasa que tiene una especificidad por sustrato deseada.

El conjunto de proteasas usado en los procedimientos proporcionados en este documento es cualquier conjunto de proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas e incluyen miembros con al menos, aproximadamente o igual a 5, 10, 50, 100, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6 o más miembros diferentes. En algunos aspectos, las proteasas son serina y/o cisteína proteasas. En los procedimientos proporcionados en este documento, el conjunto de proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas están expuestas para ponerse en contacto con un polipéptido de captura de proteasas. En un ejemplo, la proteasa o porción proteolíticamente activa de la misma está expuesta sobre un soporte sólido, superficie celular, o sobre una superficie de un microorganismo. La proteasa puede exponerse sobre levadura, bacterias, un virus, un fago, un ácido nucleico, una molécula de ARNm o sobre ribosomas. Si la proteasa o porción proteolíticamente activa de la misma está expuesta sobre un microorganismo, el microorganismo incluye, pero no se limita a, *E. coli*, *S. cerevisiae* o un virus tal como un fago M13, fd o T7, o un baculovirus. En los procedimientos proporcionados en este documento, las proteasas o porciones proteolíticamente activas de las mismas se exponen en una biblioteca de exposición sobre fago y el conjunto de proteasas es una biblioteca de exposición sobre fago de proteasas. En algunas realizaciones, las proteasas se proporcionan en los conjuntos tales como por exposición, como porciones proteolíticamente activas de una proteasa de longitud completa. En algunos ejemplos, el contacto de un conjunto de proteasas con un polipéptido de captura de proteasas es en una mezcla homogénea.

En este documento se proporciona un procedimiento de selección de proteasas en el que al menos dos polipéptidos de captura de proteasas diferentes se ponen en contacto con el conjunto, pero en el que sólo uno de los polipéptidos de captura de proteasas está detectablemente marcado. El polipéptido de captura de proteasas que está detectablemente marcado permite la captura de complejos estables que contienen el polipéptido de captura de proteasas detectable y una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma. En algunos ejemplos de este procedimiento, el uno o varios polipéptidos de captura de proteasas que no están marcados detectablemente están presentes en exceso en la reacción en comparación con el polipéptido de captura de proteasas detectablemente marcado. En los procedimientos, la marca es cualquier marca para la detección de la misma, tal como una marca fluorescente o una marca de epítope tal como una marca His. En otros ejemplos, la marca detectable es biotina.

El conjunto de proteasas para el que se hace la selección en los procedimientos proporcionados en este documento incluye cualquier conjunto de proteasas. En algunos ejemplos, las proteasas son serina o cisteína proteasas. El conjunto de proteasas incluye aquellas que son miembros de la familia de las quimotripsinas y la subtilisina de serina proteasas o de las caspasas de la familia de la papaína de cisteína proteasas. Las proteasas incluyen cualquier proteasa, o porción catalíticamente activa de la misma, expuesta en la Tabla 7. En algunos ejemplos, la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma son conjuntos de las proteasas activador del plasminógeno de urocinasa (u-PA), las proteasas activador tisular del plasminógeno (t-PA), o las proteasas MT-SP1.

En un aspecto, los polipéptidos de captura de proteasas usados en los procedimientos proporcionados en este documento son serpinas, miembros de la familia p35, miembros de la familia de las alfa-macroglobulinas o cualquier forma modificada de las mismas. Un polipéptido de captura de proteasas usado en los procedimientos proporcionados en este documento incluye, pero no se limita a, inhibidor 1 del plasminógeno (PAI-1), antitrombina (AT3) o alfa 2-macroglobulina, o formas modificadas de los mismos. Formas modificadas de un polipéptido de captura de proteasas usado en los procedimientos proporcionados en este documento incluyen aquellas que contienen reemplazo, deleciones o sustituciones de aminoácidos en el sitio reactivo del polipéptido de captura de proteasas. En algunos ejemplos, la modificación es una cualquiera o más reemplazos de aminoácidos correspondientes a una secuencia de escisión de un sustrato diana. El sustrato diana puede ser cualquier proteína que participe en una etiología de una enfermedad o trastorno. Ejemplos de sustratos diana incluyen, pero no se limitan a, un VEGFR, una secuencia de escisión de t-PA, o una proteína del complemento. Por ejemplo, sustratos diana incluyen, pero no se limitan a, VEGFR2 o proteína del complemento C2. La secuencia de escisión de un sustrato diana incluye, pero no se limita a, cualquiera expuesta en cualquiera de SEC ID Nº: 389, 479 y 498. En

algunos aspectos, el polipéptido de captura de proteasas es una serpina y el uno o más reemplazos de aminoácidos están en el bucle del sitio reactivo del polipéptido de serpina. El uno o más reemplazos en el bucle del sitio reactivo (RSL) incluyen aquellos en una cualquiera o más de las posiciones P4-P2'. A modo de ejemplo de tales serpinas usadas en los procedimientos proporcionados en este documento se exponen algunas en cualquiera de SEC ID Nº: 497, 499, 610 y 611. En otro ejemplo, el polipéptido de captura de proteasas es una alfa 2-macroglobulina y el uno o más reemplazos de aminoácidos están en la región cebo del polipéptido. Las proteasas identificadas o seleccionadas en los procedimientos en este documento contra un polipéptido de captura de proteasas modificado pueden cribarse o seleccionarse para especificidad por sustrato alterada por el sustrato diana con respecto a un sustrato no diana. En tales ejemplos, el sustrato no diana incluye un sustrato de la proteasa molde correspondiente. Normalmente, la especificidad por sustrato de la proteasa identificada o seleccionada aumenta 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces, 500 veces o más.

Los procedimientos proporcionados en este documento incluyen aquellos que son iterativos en los que el procedimiento de identificación y/o selección de proteasas con una especificidad por sustrato deseada se repite o se realiza una pluralidad de veces. En tales procedimientos, una pluralidad de proteasas diferentes puede identificarse en la primera iteración, o la primera ronda, del procedimiento. En otros ejemplos, después de la primera iteración se genera y se prepara una pluralidad de proteasas basándose en las proteasas identificadas seleccionadas en la primera ronda de iteración. Adicionalmente, en algunos ejemplos, las secuencias de aminoácidos de proteasas seleccionadas identificadas en la primera ronda o iteración y/o en rondas sucesivas se comparan para identificar puntos calientes. Puntos calientes son aquellas posiciones que son reconocidas como un locus modificado en rondas múltiples tal como se produce en al menos 2, 3, 4, 5 o más proteasas identificadas, tal como en comparación con una proteasa natural o molde de un conjunto de proteasas modificadas usadas en el procedimiento.

En el procedimiento en este documento también se proporciona otra etapa de, después de identificar una proteasa o proteasas, preparar un segundo conjunto de proteasas, en el que una proteasa identificada usa un molde para hacer más mutaciones en la secuencia de proteasa o porción catalíticamente activa de la misma de forma que miembros del segundo conjunto (se basen en) contengan polipéptidos que tienen mutaciones de las proteasas identificadas y mutaciones adicionales; luego poner en contacto el segundo conjunto con un polipéptido de captura de proteasas que es tanto idéntico como diferente de la captura de proteasas usada para aislar la primera proteasa o proteasas, en la que la captura de proteasas se modifica para ser escindida por una proteasa que tiene la especificidad por sustrato deseada; e identificar proteasa(s) o porción (porciones) proteolíticamente activa(s) de una proteasa del conjunto en un complejo, por lo que la(s) proteasa(s) identificada(s) tiene(n) mayor actividad o especificidad hacia el sustrato deseado que la primera proteasa identificada. El segundo conjunto puede contener mutaciones aleatorias o dirigidas en comparación con la secuencia de aminoácidos de la(s) proteasa(s) molde(s) identificada(s) o porción proteolíticamente activa de una proteasa. Las mutaciones dirigidas incluyen, por ejemplo, posiciones de puntos calientes tales como las posiciones 30, 73, 89 y 155, basándose en la numeración de la quimotripsina, en una serina proteasa tal como u-PA.

En la práctica de los procedimientos, la reacción para formar complejos estables puede modularse controlando uno o más parámetros. Tales parámetros son cualquiera que altere la tasa o grado de reacción o eficiencia de la reacción tal como, pero no se limitan a, tiempo de reacción, temperatura, pH, fuerza iónica, concentración de bibliotecas y concentración de polipéptido de captura de proteasas.

Las reacciones pueden realizarse en presencia de un competidor de la reacción entre un polipéptido de captura de proteasas y una proteasa o porción proteolíticamente activa de la misma para así potenciar la selectividad de la(s) proteasa(s) identificada(s) o porción (porciones) proteolíticamente activa(s). Los competidores incluyen, por ejemplo, suero o plasma. Tal como suero humano o plasma humano, un extracto de células o de tejido, un fluido biológico tal como orina o sangre, una forma natural purificada o parcialmente purificada (u otra forma modificada) de la captura de proteasas. A modo de ejemplo de tales competidores es una forma natural purificada o parcialmente purificada de un polipéptido de captura de proteasas o unas o más variantes específicas de un polipéptido de captura de proteasas.

Se proporcionan procedimientos iterativos para desarrollar o seleccionar o identificar una proteasa o porción proteolíticamente activa de la misma con especificidad/selectividad y/o actividad por al menos dos secuencias de escisión. Los procedimientos incluyen las etapas de: a) poner en contacto un conjunto de proteasas y/o porciones proteolíticamente activas de proteasas con un primer polipéptido de captura de proteasas para formar, tras la escisión del polipéptido de captura de proteasas por la proteasa o porción proteolíticamente activa de la misma, complejos estables que contienen el polipéptido de captura de proteasas con una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en el conjunto, en el que la puesta en contacto se efectúa en presencia de un competidor; b) identificar o seleccionar proteasas o porciones proteolíticamente activas de las mismas que forman complejos con el primer polipéptido de captura de proteasas; c) poner en contacto proteasas o porción proteolíticamente activa de las mismas que forman complejos con el primer polipéptido de captura de proteasas con un segundo polipéptido de captura de proteasas en presencia de un competidor; y d) identificar o seleccionar proteasas o porciones proteolíticamente activas de las mismas que forman complejos con el primer polipéptido de captura de proteasas. Las dos secuencias de escisión pueden estar en un sustrato diana o pueden estar en dos sustratos diana diferentes. La proteasa identificada, seleccionada o desarrollada o porción proteolíticamente activa de la misma tiene

especificidad por sustrato y/o actividad de escisión por al menos dos secuencias de escisión diferentes en uno o dos sustratos diana diferentes. El primer y segundo polipéptidos de captura de proteasas pueden ser iguales o diferentes. Normalmente, el primer y segundo polipéptidos de captura de proteasas usados en el procedimiento son diferentes y cada uno se modifica para ser escindido por una proteasa que tiene la especificidad por sustrato predeterminada por sustratos diana diferentes. El procedimiento pueden incluir adicionalmente repetir las etapas a) y b) o a)-d) al menos una vez más hasta que se aísle una proteasa con una especificidad por sustrato deseada o predeterminada y actividad de escisión por al menos dos secuencias de reconocimiento. La especificidad por sustrato y la actividad de escisión normalmente son elevadas en comparación con una proteasa molde.

Los competidores para su uso en los procedimientos incluyen algo con lo que el polipéptido de captura de proteasas pueda interactuar, normalmente con menor estabilidad que una proteasa diana. Los competidores incluyen, pero no se limitan a, suero, plasma, suero humano o plasma humano, un extracto de células o de tejido, un fluido biológico tal como orina o sangre, una forma natural purificada o parcialmente purificada de la captura de proteasas y una o más variantes específicas de un polipéptido de captura de proteasas.

También se proporcionan procedimientos de selección de proteasas que incluyen las etapas de: a) poner en contacto un conjunto de proteasas o porciones proteolíticamente activas de las mismas con un primer polipéptido de captura de proteasas para formar, tras la escisión del polipéptido de captura de proteasas, complejos covalentes del polipéptido de captura de proteasas con cualquier proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en el conjunto; b) separar las proteasas complejadas del (de los) polipéptido(s) de captura de proteasas sin complejar; c) aislar o seleccionar o identificar las proteasas complejadas; d) generar un segundo conjunto de proteasas o porciones proteolíticamente activas de proteasas basándose en las proteasas seleccionadas; y e) repetir las etapas a) - c) poniendo en contacto el segundo conjunto de proteasas o porciones proteolíticamente activas de las mismas con un segundo polipéptido de captura de proteasas que es diferente del primer polipéptido de captura de proteasas para formar complejos; separar los complejos; y aislar, seleccionar o identificar proteasas complejadas. El primer y segundo polipéptidos de captura de proteasas pueden modificarse para contener dos secuencias de reconocimiento de sustratos diana diferentes, por lo que la proteasa identificada o seleccionada tiene especificidad y alta actividad de escisión por al menos dos secuencias de reconocimiento. Estos procedimientos pueden repetirse una pluralidad de veces. En estos procedimientos, el conjunto de proteasas o porciones proteolíticamente activas de las mismas puede ponerse en contacto con el primer y/o segundo polipéptidos de captura de proteasas en presencia de un competidor (véase antes).

En cualquiera de los procedimientos de selección de proteasas proporcionados en este documento, los conjuntos pueden contener proteasas modificadas. Las modificaciones en las proteasas pueden ser aleatorias o dirigidas o en una región diana del polipéptido.

También se proporcionan combinaciones que contienen un conjunto de proteasas y/o porciones proteolíticamente activas de las mismas; y al menos un polipéptido de captura de proteasas. Los componentes pueden proporcionarse por separado o como una mezcla. El polipéptido de captura de proteasas incluye, entre las serpinas, miembros de la familia p35, miembros de la familia de las alfa-macroglobulinas, formas modificadas de cada una, y mezclas de los mismos.

El conjunto de proteasas y/o porciones catalíticamente activas de las mismas puede proporcionarse en disolución o suspensión o en una fase sólida o exponerse de otro modo tal como sobre un soporte sólido (material de matriz) o en una biblioteca de exposición tal como, pero no se limita a, una biblioteca de exposición sobre fago, en la que los miembros muestran al menos una porción proteolíticamente activa de una proteasa.

Se proporcionan kits que contienen las combinaciones. Normalmente, los kits contienen los componentes envasados y, opcionalmente, reactivos e instrucciones adicionales para realizar los procedimientos.

También se describen procedimientos para modificar la especificidad por sustrato de una serina proteasa, tal como u-PA, modificando uno o más de los residuos seleccionados de 30, 73, 89 y 155 basándose en la numeración de la quimotripsina.

También se describen proteasas modificadas identificadas mediante los procedimientos en este documento. Las proteasas modificadas descritas en este documento presentan especificidad y/o actividad de sustrato alterada en virtud de la modificación identificada. Cualquiera de las modificaciones descritas en este documento identificadas usando el procedimiento de selección puede hacerse en una proteasa natural, cualquier variante alélica o de especies de la misma, o en cualquier otra variante de la proteasa. Además, en este documento también se describen proteasas modificadas que contienen 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más de identidad de secuencias con una proteasa natural, o variante alélica o de especies de la misma, siempre y cuando esté presente la modificación identificada en los procedimientos en este documento.

Entre tales proteasas están proteasas modificadas que incluyen serina proteasas modificadas en la familia de las quimotripsinas tales como polipéptidos del activador del plasminógeno urinario (u-PA), o fragmentos catalíticamente activos de los mismos que contienen una o más mutaciones en posiciones de puntos calientes seleccionadas de

entre las posiciones 30, 73, 89 y 155, basándose en la numeración de la quimotripsina, por lo que la especificidad por sustrato está alterada.

En este documento también se describen proteasas modificadas del activador del plasminógeno urinario (u-PA) identificadas en el procedimiento en este documento que presentan un aumento de la especificidad y/o actividad hacia un sustrato diana que participa en la etiología de una enfermedad o trastorno. Tales sustratos diana incluyen, pero no se limitan a, un VEGFR o un sustrato del activador tisular del plasminógeno (t-PA). Aquí también se describen serina proteasas modificadas o porciones catalíticamente activas de las mismas que escinden un sustrato de t-PA. En particular, entre tales proteasas están polipéptidos modificados del activador del plasminógeno urinario (u-PA) en los que el polipéptido de u-PA o porción catalíticamente activa del mismo contiene una o más modificaciones en posiciones seleccionadas de entre las posiciones 21, 24, *30, 39, 61(A),* 80, 82, 84, 89, 92, 156, 158, 159 y 187, basándose en la numeración de la quimotripsina. También se describen tales polipéptidos de u-PA modificados o porciones catalíticamente activas de los mismos que contienen una o más mutaciones seleccionadas de entre F21V, I24L, F30V, F30L, T39A, Y61(A)H, E80G, K82E, E84K, I89V, K92F, K156T, T158A, V159A y K187E. También se describen estos polipéptidos de u-PA modificados en los que el polipéptido de u-PA o porciones catalíticamente activas del mismo contienen dos o más mutaciones seleccionadas de entre F30V/Y61(a)H; F30V/K82E; F30V/K156T; F30V/K82E/V159A; F30V/K82E/T39A/V159A; F30V/K82F/T158A/V159A; F30V/Y61(a)H/K92E; F30V/K82E/V159A/E80G/I89V/K187E; y F30V/K82E/V159A/E80G/E84K/I89V/K187E.

También se describen serina proteasas modificadas o porciones catalíticamente activas de las mismas que escinden VEGFR, particularmente VEGFR-2. En particular, en este documento se describen polipéptidos modificados del activador del plasminógeno urinario (u-PA) y porciones catalíticamente activas de los mismos en los que el polipéptido de u-PA o porción catalíticamente activa del mismo contiene una o más modificaciones en las posiciones seleccionadas de entre las posiciones 38, 72, 73, 75, 132, 133, 137, 138, 155, 160 y 217, basándose en la numeración de la quimotripsina, por lo que la especificidad por sustrato para un VEGFR-2, o secuencia del mismo, está alterada. También se describen tales polipéptidos que contienen una o más mutaciones seleccionadas de entre V38D, R72G, L73A, L73P, S75P, F132L, GI33D, E137G, I138T, L155P, L155V, L155M, V160A y R217C. Estos polipéptidos pueden incluir adicionalmente una modificación en la posición 30 y/o posición 89, basándose en la numeración de la quimotripsina, tal como las modificaciones seleccionadas de entre F30I, F30T, F30L, F30V, F30G, F30M y I89V. También se describen estos polipéptidos de u-PA o porciones catalíticamente activas de los mismos que contienen una o más mutaciones, y en algunos casos dos o más mutaciones seleccionadas de entre L73A/189V; L73P; R217C; L155P; S75P/I89V/I138T; E137G; R72G/L155P; G133D; V160A; V38D; F132L/V160A; L73A/I89V/F30T; L73A/I89V/F30L; L73A/I89V/F30V; L73A/I89V/F30G; L73A/I89V/L155V; L73A/I89V/F30M; L73A/I89V/L155M; L73A/I89V/F30L/L155M; y L73A/I89V/F30G/L155M.

También se describen polipéptidos de u-PA modificado, en los que el polipéptido de u-PA o porción catalíticamente activa del mismo contiene una o más mutaciones seleccionadas de entre F30I, F30T, F30G y F30M.

En este documento también se describen polipéptidos de MT-SP1 modificados identificados por los procedimientos en este documento. Tales polipéptidos modificados incluyen cualquiera que tenga una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas de entre D23E, I41F, I41T, L52M, Y60(g)s, T65K, H71R, F93L, N95K, F97Y, F97L, T98P, F99L, A126T, V129D, P131S, I136T, I136V, H143R, T144I, I154V, N164D, T166A, L171F, P173S, F184(a)L, Q192H, S201I, Q209L, Q221(a)L, R230W, F234L y V244G, basándose en la numeración de la quimotripsina, en un polipéptido de MT-SP1 expuesto en SEC ID Nº: 253. En algunos ejemplos, las modificaciones son en una porción catalíticamente activa de una MT-SP1 que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 505. En otros ejemplos, las modificaciones son en un polipéptido de MT-SP1 que comprende además una modificación correspondiente a la modificación de C122S en un polipéptido de MT-SP1 expuesto en SEC ID Nº: 253, basándose en la numeración de la quimotripsina, por ejemplo, una MT-SP1 expuesta en SEC ID Nº: 507 ó 517. En particular, las modificaciones descritas en este documento son cualquiera seleccionada de entre I41F, F97Y, L171F y V244G. Los polipéptidos de MT-SP1 modificados descritos en este documento pueden incluir adicionalmente una o más modificaciones correspondientes a Q175R o D217V en un polipéptido de MT-SP1 expuesto en SEC ID Nº: 253. Tales modificaciones incluyen cualquiera seleccionada de entre I136T/N164D/T166A/F184(A)L/D217V; I41F; I41F/A126T/V244G; D23E/I41F/T98P/TI441; I41F/L171F/V244G; H143R/Q175R; I41F/L171F; R230W; I41F/I154V/V244G; I41F/L52M/V129D/Q221(A)L; F99L; F97Y/ I136V/Q192H/S201I; H71R/P131S/D217V; D217V; T65K/F93L/F97Y/D217V; I41T/P173S/Q209L; F97L/F234L;Q175R; N95K; y Y60(G)S. Cualquiera de los polipéptidos de MT-SP1 anteriormente modificados presenta modificaciones que aumentan una o ambas de la especificidad por una proteína del complemento C2 o actividad hacia una proteína del complemento C2.

También se describen composiciones farmacéuticas que contienen las proteasas modificadas que incluyen serina proteasas modificadas tales como los polipéptidos de u-PA modificados o polipéptidos de MT-SP1 modificados. Las composiciones farmacéuticas contienen excipientes farmacéuticamente aceptables, y pueden formularse por cualquier vía de administración adecuada que incluye, pero no se limita a, administración sistémica, oral, nasal, pulmonar, local y tópica. También se describen kits que contienen cualquiera de las composiciones farmacéuticas, un dispositivo para administración de la composición y, opcionalmente, instrucciones para la administración.

Se describen moléculas de ácidos nucleicos que codifican las proteasas modificadas que incluyen las proteasas u-

PA y las proteasas MT-SP1 y porciones catalíticamente activas de las mismas. También se describen vectores que contienen las moléculas de ácidos nucleicos y células que contienen las moléculas de ácidos nucleicos o vectores.

Se describen procedimientos de tratamiento de sujetos que tienen una enfermedad o afección tales como, pero no se limitan a, una enfermedad o afección seleccionada de entre trombosis arterial, trombosis venosa y tromboembolia, accidente cerebrovascular isquémico, trastornos adquiridos de la coagulación, coagulación intravascular diseminada, infección bacteriana y periodontitis, y afecciones neurológicas que se tratan por administración de t-PA, administrando las composiciones farmacéuticas que contienen las proteasas u-PA modificadas o porciones proteolíticamente activas de las mismas o que codifican moléculas de ácidos nucleicos o las células. Los procedimientos se efectúan administrando una molécula de ácido nucleico, una célula o una composición farmacéutica al sujeto.

También se describen procedimientos para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o afección que está mediada por un VEGFR, particularmente un VEGFR-2. Tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades angiogénicas, enfermedades oftálmicas tales como degeneración macular, enfermedades inflamatorias y diabetes, particularmente complicaciones de las mismas tales como retinopatías diabéticas. Los procedimientos se efectúan administrando una molécula de ácido nucleico o célula o composición que contiene o que codifica las proteasas u-PA modificadas que presentan especificidad por sustrato, particularmente elevada en comparación con la forma sin modificar, por VEGFR-2. Los procedimientos incluyen opcionalmente administrar otro agente para el tratamiento de la enfermedad o afección, tal como administrar un agente antitumoral en el que la enfermedad es cáncer.

También se describen procedimientos para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o afección que está mediada por una proteína del complemento, particularmente C2. Tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a, septicemia, artritis reumatoide (AR), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), esclerosis múltiple (EM), miastenia grave (MG), asma, enfermedad inflamatoria del intestino, lesión de tejido inflamatoria aguda mediada por inmunocomplejos (IC), enfermedad de Alzheimer (EA), lesión por isquemia-reperfusión y síndrome de Guillan-Barre. En algunos ejemplos, la lesión por isquemia-reperfusión se produce por un acontecimiento o tratamiento tal como, pero no se limita a, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, angioplastia, injerto de derivación de la arteria coronaria, derivación cardiopulmonar (DCP) y hemodiálisis. Los procedimientos se efectúan administrando una molécula de ácido nucleico o célula o composición que contiene o que codifica las proteasas MT-SP1 modificadas que presentan especificidad por sustrato, particularmente elevada en comparación con la forma sin modificar, por C2. En otros ejemplos, la enfermedad o afecciones resultan del tratamiento de un sujeto. Por ejemplo, el tratamiento puede producir lesión por isquemia-reperfusión mediada por complemento. Tales tratamientos incluyen, pero no se limitan a, angioplastia o injerto de derivación de la arteria coronaria. En tales ejemplos, una proteasa MT-SP1 modificada se administra antes del tratamiento de un sujeto. Los polipéptidos de MT-SP1 modificados pueden administrarse poniendo en contacto un fluido corporal o muestra de tejido *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

En este documento también se describen polipéptidos de serpina modificados usados en los procedimientos proporcionados en este documento. Tales polipéptidos de serpina modificados están modificados en su bucle del sitio reactivo en las posiciones correspondientes a las posiciones P4-P2' con una secuencia de escisión para un sustrato diana. Normalmente, el sustrato diana participa en la etiología de una enfermedad o trastorno. Tales sustratos diana incluyen, pero no se limitan a, sustrato de VEGFR, proteína del complemento o t-PA. Por ejemplo, sustratos diana incluyen VEGFR2 y proteína del complemento C2. A modo de ejemplo de serpinas modificadas en este documento se describen el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) modificado y antitrombina 3 (AT3). Serpinas modificadas a modo de ejemplo se exponen en cualquiera de SEC ID Nº: 497, 499, 610 y 611.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** representa el mecanismo de inhibición de una proteasa por una serpina y la generación de un complejo inhibido estable. Tras el contacto, una serpina **(I)** y la proteasa **(E)** forman inicialmente un complejo similar a Michaelis no covalente **(EI)**. Esto va seguido de escisión del enlace P1-P1' escindible y ataque nucleófilo por la serina catalítica de una proteasa en un carbonilo del bucle del sitio reactivo (RSL) de una serpina y formación de un producto intermedio de acil-enzima covalente **($EI^{\#}$)**. El producto inhibidor covalente cinéticamente capturado **(EI^{+})** es el resultado de la inserción de RSL, translocalización de proteasas, distorsión de sitios activos de proteasas y deformación de la estructura completa de la proteasa. La vía no inhibidora secundaria libera producto de escisión normal, serpina **(I*)** y proteasa reactiva **(E)**.

Descripción detallada

Esquema

A. Definiciones
B. Procedimiento para cribar proteasas
C. Polipéptidos de captura de proteasas

1. Serpinas: Estructura, función y expresión
2. Catálisis de proteasas, mecanismo inhibidor de serpinas y formación del producto intermedio de acil-enzima

a. Serpinas a modo de ejemplo

i. PAI-1
ii. Antitrombina (AT3)

3. Otros polipéptidos de captura de proteasas

a. p35
b. Alfa-macroglobulinas (aM)

4. Competidores de polipéptidos de captura de proteasas
5. Polipéptidos de captura de proteasas variantes

D. Proteasas

1. Proteasas candidatas

a. Clases de proteasas

i. Serina proteasas

(a) Activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA)
(b) Activador tisular del plasminógeno (t-PA)
(c) MT-SP1

ii. Cisteína proteasas

E. Proteasas modificadas y conjuntos para el cribado

1. Generación de proteasas variantes

a. Mutagénesis al azar
b. Mutagénesis dirigida

2. Formas quiméricas de proteasas variantes
3. Bibliotecas combinatorias y otras bibliotecas

a. Bibliotecas de exposición sobre fago
b. Bibliotecas de exposición sobre la superficie celular
c. Otras bibliotecas de exposición

F. Procedimientos para poner en contacto, aislar e identificar proteasas seleccionadas

1. Cribado iterativo
2. Proteasas seleccionadas a modo de ejemplo

G. Procedimientos de evaluación de la actividad y especificidad de la proteasa
H. Procedimientos de producción de ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de captura de proteasas (es decir, serpinas) o variantes de los mismos o proteasas/proteasas modificadas

1. Vectores y células
2. Expresión

a. Células procariotas
b. Células de levadura
c. Células de insecto
d. Células de mamífero
e. Plantas

3. Técnicas de purificación
4. Proteínas de fusión

5. Secuencias de nucleótidos

I. Preparación, formulación y administración de polipéptidos de proteasas seleccionados

1. Composiciones y administración
2. Expresión *in vivo* de proteasas seleccionadas y terapia génica

a. Administración de ácidos nucleicos

i. Vectores – episómicos e integrantes
ii. Cromosomas artificiales y otros procedimientos de administración de vectores no víricos
iii. Liposomas y otras formas encapsuladas y administración de células que contienen ácidos nucleicos

b. Administración *in vitro* y *ex vivo*
c. Administración sistémica, local y tópica

2. Terapias de combinación
3. Artículos de fabricación y kits

J. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento con polipéptidos de proteasas seleccionados

1. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento para polipéptidos de uPA seleccionados que escinden dianas de tPA

a. Enfermedades y afecciones trombóticas

i. Trombosis arterial
ii. Trombosis venosa y tromboembolia

(a) Accidente cerebrovascular isquémico

iii. Trastornos adquiridos de la coagulación

(a) Coagulación intravascular diseminada (CID)
(b) Infección bacteriana y periodontitis

b. Otras afecciones asociadas a tPA diana
c. Procedimientos de diagnóstico

2. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento para polipéptidos de proteasas seleccionados que escinden dianas de VEGF o VEGFR

a. Angiogénesis, cáncer y otras enfermedades o afecciones dependientes del ciclo celular
b. Terapias de combinación con proteasas seleccionadas que escinden VEGF o VEGFR

3. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento para polipéptidos de MT-SP1 seleccionados que escinden dianas de proteínas del complemento

a. Enfermedades inflamatorias inmunomediadas
b. Enfermedad neurodegenerativa
c. Enfermedad cardiovascular

K. Ejemplos

A DEFINICIONES

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la materia a la que pertenece la(s) invención (invenciones).

En el supuesto caso de que haya una pluralidad de definiciones para términos en este documento, prevalecen aquellos en esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección tal, se entiende que tales identificadores pueden cambiar y la información particular en internet puede ir y venir, pero puede encontrarse información equivalente buscando en internet. La referencia a la misma demuestra la disponibilidad y la diseminación pública de tal información.

Como se usa en este documento, una “captura de proteasas” o “polipéptido de captura de proteasas” se refiere a un sustrato que es escindido por una proteasa y que, tras la escisión, forma un complejo estable con la proteasa para así capturar las proteasas a medida que la proteasa pasa a un estado de transición real para formar un complejo enzimático, inhibiéndose así la actividad de las proteasas y capturándolas. Por tanto, las capturas de proteasas son inhibidores de proteasas. Las capturas de proteasas son polipéptidos o moléculas que incluyen residuos de aminoácidos que son escindidos por una proteasa de forma que tras la escisión se forma un complejo estable. El complejo es suficientemente estable para permitir la separación de los complejos de la captura sin reaccionar o de la captura que tiene interacciones menos estables con las proteasas. Las capturas de proteasas incluyen cualquier molécula, sintética, modificada o que se produzca naturalmente, que es escindida por la proteasa y, tras la escisión, forma un complejo con la proteasa para permitir la separación de la proteasa reaccionada o complejo de la captura sin reaccionar. A modo de ejemplo de tales capturas de proteasas son serpinas, serpinas modificadas, moléculas que presentan un mecanismo similar a serpinas tales como, por ejemplo, p35 y cualquier otra molécula que sea escindida por una proteasa y capture la proteasa como un complejo estable tal como, por ejemplo, alfa-2-macroglobulina. Como capturas de proteasas también están incluidas polipéptidos sintéticos que son escindidos por una proteasa (o porción proteolíticamente activa de la misma) y, tras la escisión, forman un complejo estable con la proteasa o porción proteolíticamente activa de la misma.

Como se usa en este documento, serpinas se refieren a un grupo de proteínas estructuralmente relacionadas que inhiben proteasas tras la escisión de su sitio reactivo por una proteasa produciendo la formación de un producto intermedio de acil-enzima estable y la captura de la proteasa en un complejo covalente estable. Las serpinas incluyen variantes alélicas y de especies y otras variantes, siempre y cuando la molécula de la serpina inhiba una proteasa formando un complejo covalente estable. Las serpinas también incluyen fragmentos truncados o contiguos de aminoácidos de un polipéptido de serpina de longitud completa que incluye mínimamente al menos una porción suficiente del bucle del sitio reactivo (RSL) para facilitar la inhibición de proteasas y la formación de un complejo covalente estable con la proteasa. Serpinas a modo de ejemplo se exponen en la Tabla 2 y/o tienen una secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquier de SEC ID Nº: 1-38, variantes alélicas o porciones truncadas de las mismas.

Como se usa en este documento, una serpina “mutante” o “variante” se refiere a una serpina que contiene modificaciones de aminoácidos, particularmente modificaciones en el bucle del sitio reactivo de la serpina. Las modificaciones pueden ser reemplazo, deleción o sustitución de uno o más aminoácidos correspondientes a las posiciones P_n-P_{15}-P_{14}-P_{13}....P_4-P_3-P_2-P_1-P_1'-P_2'-P_3'...P_n'. Normalmente, la serpina contiene reemplazos de aminoácidos en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más posiciones de aminoácidos en el bucle del sitio reactivo con respecto a una serpina natural. Lo más normalmente, las sustituciones son en uno o más aminoácidos correspondientes a las posiciones P4-P2'. Por ejemplo, para la serpina PAI-1 a modo de ejemplo expuesta en SEC ID Nº: 11 pueden modificarse las posiciones P4-P1' (VSARM) correspondientes a las posiciones de aminoácidos 366-370 en SEC ID Nº: 11. El Ejemplo 1 describe la modificación de los residuos de aminoácidos de VSARM a RRVRM o PFGRS.

Como se usa en este documento, un “enlace escindible” se refiere al enlace en un polipéptido escindido por una proteasa y se indica por el enlace formado entre la posición P1-P1' en la secuencia de escisión de un sustrato.

Como se usa en este documento, sitio reactivo se refiere a la porción de la secuencia de un sustrato diana que es escindida por una proteasa. Normalmente, un sitio reactivo incluye la secuencia del enlace escindible de P1-P1'.

Como se usa en este documento, bucle del sitio reactivo (RSL; también llamado bucle del centro reactivo, RCL) se refiere a una secuencia de aminoácidos en una molécula de serpina (normalmente 17 a 22 aminoácidos contiguos) que sirve de sitio de reconocimiento de la proteasa y generalmente contiene los únicos determinantes o determinantes primarios de la especificidad de la proteasa. La escisión de la secuencia de RSL y los cambios conformacionales de la misma son responsables de la captura de la proteasa por la molécula de serpina en un complejo covalente estable. Para los fines en este documento, uno cualquiera o más aminoácidos en el bucle RSL de una serpina pueden modificarse para corresponderse con las secuencias de escisión en una proteína diana deseada. Tales serpinas modificadas, o porciones de las mismas que contiene la secuencia de RSL variante, pueden usarse para seleccionar proteasas con especificidad por sustrato alterada.

Como se usa en este documento, reparto se refiere al procedimiento por el que las serpinas se reparten en un complejo de serpina-proteasa estable frente a serpinas escindidas. El motivo del reparto en serpinas se refiere a la naturaleza de la vía inhibidora, que resulta de una gran translocalización del bucle del sitio reactivo escindido a través de la superficie de la serpina. Si la proteasa tiene tiempo para disociarse (es decir, desacilar el complejo de enzima-proteasa) antes de adoptar la localización inhibida, entonces se produce el reparto. Por tanto, el resultado de una interacción serpina-proteasa dada depende de la razón de reparto entre las vías inhibidoras (k_4) y de sustrato (k_5) (tal como se representa en la Figura 1), que se representa por la estequiometría de inhibición (SI = 1 + k_5/k_4); inhibidores buenos tienen el valor de 1 debido a que la mayoría de las moléculas de serpina se reparten en la formación del complejo y k_5/k_4 es próximo a 0. Sin embargo, si el bucle RSL no se inserta suficientemente rápido en la proteasa, se produce el reparto y la reacción avanza directamente al producto escindido.

Como se usa en este documento, eficiencia catalítica o kcat/km es una medida de la eficiencia con la que una proteasa escinde un sustrato y se mide en condiciones en estado estacionario como es muy conocido para aquellos expertos en la materia.

Como se usa en este documento, la constante de velocidad de segundo orden de la inhibición se refiere a la constante de velocidad para la interacción de una proteasa con un inhibidor. Generalmente, la interacción de una proteasa con un inhibidor tal como una captura de proteasas, tal como una serpina, es una reacción de segundo orden proporcional al producto de la concentración de cada reactivo, el inhibidor y la proteasa. La constante de velocidad de segundo orden para la inhibición de una proteasa por un inhibidor de unión estrecho o irreversible o una captura de proteasas es una constante que, cuando se multiplica por la concentración de enzima y la concentración de inhibidor, da la tasa de inactivación de enzima por un inhibidor particular. La constante de velocidad para cada par de captura de proteasas y enzima refleja únicamente su interacción. Como una reacción de segundo orden, un aumento en la constante de velocidad de segundo orden significa que la interacción entre una proteasa seleccionada modificada y el inhibidor es más rápida en comparación con la interacción de un proteasa sin modificar y el inhibidor. Por tanto, un cambio en la constante de velocidad de segundo orden refleja un cambio en la interacción entre los componentes, la proteasa e/o inhibidor, de la reacción. Un aumento de la constante de velocidad de segundo orden cuando se criban proteasas puede reflejar una modificación seleccionada deseada en la proteasa.

Como se usa en este documento, producto intermedio de acil-enzima se refiere al producto intermedio covalente formado durante la primera etapa en la catálisis entre un sustrato y una serina esencial en el centro catalítico de una serina proteasa (normalmente Ser195, basándose en la numeración de la quimotripsina). La reacción avanza del siguiente modo: el -OH de la serina ataca el carbono del carbonilo en la posición P1 del sustrato, el nitrógeno de la histidina acepta el hidrógeno del -OH de la serina, y un par de electrones del doble enlace del oxígeno del carbonilo se mueve al oxígeno. Esto produce la generación de un producto intermedio tetraédrico negativamente cargado. Ahora se rompe el enlace que une el nitrógeno y el carbono en el enlace peptídico del sustrato. Los electrones covalentes que crean este enlace se mueven para atacar el hidrógeno de la histidina, rompiendo así la conexión. Los electrones que se movieron previamente del doble enlace del oxígeno del carbonilo regresan del oxígeno negativo para volver a crear el enlace produciendo la formación de un producto intermedio de acil-enzima covalente. El producto intermedio de acil-enzima se hidroliza por agua, produciendo la desacilación y la formación de un sustrato escindido y enzima libre.

Como se usa en este documento, un conjunto de proteasas se refiere a un conjunto que contiene al menos 10 proteasas diferentes y/o porciones proteolíticamente activas de las mismas, y que generalmente contiene al menos 50, 100, 500, 1000, 10^4, 10^5 o más miembros. Los conjuntos normalmente contienen proteasas (o porciones proteolíticamente activas de las mismas) que van a cribarse para especificidad por sustrato. En los conjuntos se incluyen proteasas que se producen naturalmente (o porciones proteolíticamente activas de las mismas) y/o proteasas modificadas (o porciones proteolíticamente activas de las mismas). Las modificaciones incluyen mutaciones al azar a lo largo de la longitud de las proteasas y/o modificaciones en regiones elegidas como diana o seleccionadas (es decir, mutaciones dirigidas). Las modificaciones pueden ser combinatorias y pueden incluir todas las permutaciones, por sustitución de todos los aminoácidos en un locus particular o en todos los loci o subconjuntos de las mismas. Los conjuntos pueden incluir proteasas de longitud completa o más cortas que sólo incluyen el dominio de proteasa. Las proteasas pueden incluir cualquier proteasa tal como serina proteasas y cisteína proteasas. El usuario determina el tamaño del conjunto y el conjunto particular. En otras realizaciones, el conjunto puede contener tan sólo 2 proteasas.

Como se usa en este documento, “conjuntos combinatorios” o “bibliotecas combinatorias” se refiere a un conjunto de polipéptidos de proteasas que tienen mutaciones de aminoácidos distintas y diversas en su secuencia con respecto a la secuencia de una secuencia de polipéptidos de la proteasa molde de partida. Las mutaciones representadas en el conjunto pueden ser a través de la secuencia del polipéptido o pueden ser en una región especificada o regiones de la secuencia de polipéptidos. Las mutaciones pueden hacerse al azar o pueden ser mutaciones elegidas como diana diseñadas empíricamente o racionalmente basándose en información estructural o funcional.

Como se usa en este documento, una “proteasa molde” se refiere a una proteasa que tiene una secuencia de aminoácidos que se usa para la mutagénesis de la misma. Una proteasa molde puede ser la secuencia de una proteasa natural, o una porción catalíticamente activa de la misma, o puede ser la secuencia de una proteasa variante, o porción catalíticamente activa de la misma, para la que se hacen mutaciones adicionales. Por ejemplo, una proteasa mutante identificada en los procedimientos de selección en este documento puede usarse como molde de partida para la mutagénesis adicional que va a usarse en rondas posteriores de selección.

Como se usa en este documento, mutación al azar se refiere a la introducción de uno o más cambios de aminoácidos a través de la secuencia de un polipéptido sin consideración o predisposición a la mutación. La mutagénesis al azar puede facilitarse por una variedad de técnicas conocidas para un experto en la materia que incluyen, por ejemplo, irradiación UV, procedimientos químicos y procedimientos de PCR (por ejemplo, PCR propensa a error).

Como se usa en este documento, una mutación dirigida se refiere a uno o más cambios de aminoácidos en una región especificada (o regiones) o una posición especificada (o posiciones) de un polipéptido. Por ejemplo, puede hacerse mutación elegida como diana de los aminoácidos en el sitio de unión a especificidad de una proteasa. La mutagénesis dirigida puede realizarse, por ejemplo, por mutagénesis dirigida a sitio o mutagénesis dirigida a muti-sitio usando técnicas recombinantes convencionales conocidas en la técnica.

Como se usa en este documento, un complejo estable entre una captura de proteasas y una proteasa o una porción proteolíticamente activa de la misma se refiere a un complejo que es suficientemente estable para separarse de proteasas que no forman complejos con la captura de proteasas (es decir, proteasas sin complejar). Tales complejos pueden formarse mediante cualquier interacción estable que incluye interacciones covalentes, iónicas e hidrófobas, pero son suficientemente estables bajo las condiciones de reacción para permanecer complejadas durante un tiempo suficiente para separar complejos para el aislamiento. Normalmente, tales interacciones, tales como entre serpinas y proteasas escindidas, son enlaces covalentes.

Como se usa en este documento, un “punto caliente” se refiere a una posición que está mutada en múltiples variantes que resultan de la selección de proteasas que presentan actividad y/o selectividad mejorada para la nueva secuencia de sustrato deseada. Pueden identificarse uno o más “puntos calientes” durante la selección de proteasas. Por tanto, tales posiciones son determinantes de la especificidad y/o selectividad por la proteasa y, por tanto, contribuyen a la especificidad por sustrato y también pueden producirse como determinantes de la especificidad y/o selectividad anchos a través del locus correspondiente en más de un miembro de una familia de proteasas tal como una familia de serina proteasas o una familia de proteasas particular tal como basándose en la numeración de la quimotripsina.

Como se usa en este documento, especificidad deseada con referencia a la especificidad por sustrato se refiere a especificidad de escisión por un sustrato predeterminado o preseleccionado o elegido como diana de otro modo.

Como se usa en este documento, “seleccionar” o variaciones gramaticales del mismo se refieren a coger o elegir una proteasa que está en el complejo con un polipéptido de captura de proteasas. Por tanto, para los fines en este documento, seleccionar se refiere a sacar la proteasa basándose en su asociación en complejos estables con un polipéptido de captura de proteasas. Generalmente, la selección puede facilitarse por captura de los complejos covalentes y, si se desea, la proteasa puede aislarse. Por ejemplo, la selección puede facilitarse marcando el polipéptido de captura de proteasas, por ejemplo, con un marcador, marca u otro resto detectable predeterminado para así identificar la proteasa basándose en su asociación en el complejo estable.

Como se usa en este documento, “identificar” y variaciones gramaticales del mismo se refiere al reconocimiento de o conocimiento de una proteasa en un complejo estable. Normalmente, en los procedimientos en este documento, la proteasa se identifica por su asociación en un complejo estable con un polipéptido de captura de proteasas que puede llevarse a cabo, por ejemplo, por amplificación (es decir, crecimiento en una célula huésped apropiada) de las proteasas unidas en el complejo seguido de secuenciación de ADN.

Como se usa en este documento, marcada para la detección o separación significa que la molécula, tal como un polipéptido de captura de proteasas, está asociada a una marca detectable, tal como un fluoróforo, o está asociada a una marca u otro resto tal como para la purificación o aislamiento o separación. Detectablemente marcada se refiere a una molécula, tal como un polipéptido de captura de proteasas, que está marcada para la detección o separación.

Como se usa en este documento, referencia a amplificación de una proteasa o porción proteolíticamente activa de una proteasa significa que la cantidad de la proteasa o porción proteolíticamente activa es elevada, tal como mediante aislamiento y clonación y expresión o, si la proteasa o porción proteolíticamente activa está expuesta sobre un microorganismo, el microorganismo se introduce en un huésped apropiado y crece o se cultiva de manera que se produzca más proteasa expuesta o porción proteolíticamente activa.

Como se usa en este documento, homogénea con referencia a una mezcla de reacción significa que los reactivos están en la fase líquida como una mezcla, que incluye como una disolución o suspensión.

Como se usa en este documento, la recitación que un conjunto de proteasas o porciones proteolíticamente activas de proteasas se “basa en” una proteasa particular significa que el conjunto se deriva de la proteasa particular, tal como por mutagénesis al azar o dirigida o diseño racional u otro esquema o protocolo de modificación, para producir un conjunto.

Como se usa en este documento, una enfermedad o afección que es tratada por la administración de t-PA se refiere a una enfermedad o afección para la que un experto en la materia administraría t-PA. Tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, afecciones fibrinolíticas tales como trombosis arterial, trombosis venosa y tromboembolia, accidente cerebrovascular isquémico, trastornos adquiridos de la coagulación, coagulación intravascular diseminada y precursores de la misma tales como infecciones bacterianas o víricas, periodontitis, y afecciones neurológicas.

Como se usa en este documento, una enfermedad o afección que está mediada por VEGFR-2 participa en la patología o etiología. Tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, afecciones inflamatorias y angiogénicas tales como cánceres, retinopatías diabéticas y trastornos oftálmicos que incluyen degeneración macular.

Como se usa en este documento, "proteasas", "proteinasas" y "peptidasas" se usan indistintamente para referirse a enzimas que catalizan la hidrólisis de enlaces peptídicos covalentes. Estas designaciones incluyen formas de zimógenos y formas mono, bi y multicatenarias de las mismas. Por claridad, la referencia a proteasa se refiere a todas las formas. Las proteasas incluyen, por ejemplo, serina proteasas, cisteína proteasas, proteasas aspárticas, treonina y metalo-proteasas dependiendo de la actividad catalítica de su sitio activo y mecanismo de escisión de enlaces peptídicos de un sustrato diana.

Como se usa en este documento, un zimógeno se refiere a una proteasa que se activa por escisión proteolítica que incluye escisión por maduración tal como escisión por activación y/o formación de complejos con otra(s) proteína(s) y/o cofactor(es). Un zimógeno es un precursor inactivo de una enzima proteolítica. Tales precursores son generalmente más grandes, aunque no necesariamente más grandes que la forma activa. Con referencia a las serina proteasas, los zimógenos se convierten en enzimas activas por escisión específica que incluye escisión catalítica y autocatalítica, o por unión de un co-factor activante que genera una enzima activa. Por tanto, un zimógeno es una proteína enzimáticamente inactiva que se convierte en una enzima proteolítica por la acción de un activador. La escisión puede efectuarse autocatalíticamente. Los zimógenos, generalmente, son inactivos y pueden convertirse en polipéptidos activos maduros por escisión catalítica o autocatalítica de la prorregión del zimógeno.

Como se usa en este documento, una "prorregión", "propéptido" o "prosecuencia" se refiere a una región o un segmento que se escinde para producir una proteína madura. Esto puede incluir segmentos que funcionan para suprimir la actividad enzimática enmascarando la maquinaria catalítica y, por tanto, previniendo la formación del producto intermedio catalítico (es decir, ocluyendo estéricamente el sitio de unión a sustrato). Una prorregión es una secuencia de aminoácidos posicionada en el extremo amino de un polipéptido biológicamente activo maduro y puede tener tan sólo algunos aminoácidos o puede ser una estructura multidominio.

Como se usa en este documento, una secuencia de activación se refiere a una secuencia de aminoácidos en un zimógeno que son el sitio requerido para la escisión por activación o escisión por maduración para formar una proteasa activa. La escisión de una secuencia de activación puede catalizarse autocatalíticamente o por componentes de activación.

La escisión por activación es un tipo de escisión por maduración en la que se produce un cambio conformacional requerido para la actividad. Esta es una vía de activación clásica, por ejemplo, para serina proteasas en las que una escisión genera un nuevo extremo N que interactúa con las regiones conservadas de la maquinaria catalítica tal como residuos catalíticos para inducir cambios conformacionales requeridos para la actividad. La activación puede producir la producción de formas multicatenarias de las proteasas. En algunos casos, las formas monocatenarias de la proteasa pueden presentar actividad proteolítica como una monocadena.

Como se usa en este documento, dominio se refiere a una parte de una molécula tal como proteínas o los ácidos nucleicos que codifican, que es estructuralmente y/o funcionalmente distinta de otras porciones de la molécula y es identificable.

Como se usa en este documento, un dominio de proteasa es la porción catalíticamente activa de una proteasa. Referencia a un dominio de proteasa de una proteasa incluye las formas mono, bi y multicatenarias de cualquiera de estas proteínas. Un dominio de proteasa de una proteína contiene todas las propiedades requeridas de esa proteína requeridas para su actividad proteolítica tal como, por ejemplo, su centro catalítico.

Como se usa en este documento, una porción catalíticamente activa o porción proteolíticamente activa de una proteasa se refiere al dominio de proteasa, o cualquier fragmento o porción del mismo, que retiene la actividad de proteasa. Significativamente, al menos *in vitro,* las formas monocatenarias de las proteasas y dominios catalíticos o porciones proteolíticamente activas de las mismas (normalmente truncaciones del extremo C) presentan actividad de proteasa.

Como se usa en este documento, un "ácido nucleico que codifica un dominio de proteasa o porción catalíticamente activa de una proteasa" se refiere a un ácido nucleico que sólo codifica el dominio de proteasa monocatenario enumerado o porción activa del mismo, y no las otras porciones contiguas de la proteasa como secuencia continua.

Como se usa en este documento, la recitación de que un polipéptido consiste esencialmente en el dominio de proteasa significa que la única porción del polipéptido es un dominio de proteasa o una porción catalíticamente activa del mismo. El polipéptido puede incluir opcionalmente y generalmente incluirá secuencias derivadas de no proteasa de aminoácidos.

Como se usa en este documento, "S1-S4" se refiere a residuos de aminoácidos que forman los sitios de unión para los residuos de P1-P4 de un sustrato (véase, por ejemplo, Schecter y Berger (1967) Biochem Biophys Res Commun

27:157-162). Cada uno de S1-S4 contiene uno, dos o más residuos que pueden ser no contiguos. Estos sitios se enumeran secuencialmente del extremo N del sitio de reconocimiento al sitio de proteolisis, denominado en lo sucesivo el enlace escindible.

Como se usa en este documento, los términos “P1-P4” y “P1'-P4”' se refieren a los residuos en un péptido de sustrato que interactúan específicamente con los residuos S1-S4 y los residuos S1'-S4', respectivamente, y son escindidos por la proteasa. P1-P4 se refieren a las posiciones de residuo en el lado del extremo N del sitio de escisión; P1'-P4' se refieren a las posiciones de residuo en el lado del extremo C del sitio de escisión. Los residuos de aminoácidos se marcan de los extremos N a C de un sustrato de polipéptido (Pi, ..., P3, P2, P1, P1', P2', P3', ..., Pj). Los subsitios de unión respectivos se marcan (Si,..., S3, S2, S1, S1', S2', S3',..., Sj). La escisión se cataliza entre P1 y P1'.

Como se usa en este documento, un “sitio de unión” se refiere al residuo o residuos que interactúan con un aminoácido específico o aminoácidos en un sustrato. Un “sitio de especificidad” es un sitio de unión que contribuye con más energía que los otros (el sitio de unión más importante o dominante). Normalmente, la etapa de unión precede a la formación del estado de transición que es necesario para que se produzca el procedimiento catalítico. Los aminoácidos S1-S4 y S1'-S4' representan el sitio de unión a la secuencia del sustrato y facilitan el reconocimiento del sustrato por la interacción con aminoácidos en P1-P4 y P1'-P4' de un sustrato de péptido, polipéptido o proteína, respectivamente. Si una proteasa interactúa con un sustrato o no es una función de los aminoácidos en las posiciones de S1-S4 y S1'-S4'. Si los aminoácidos en uno cualquiera o más de los subsitios S1, S2, S3, S4, S1', S2', S3' y S4' interactúan con o reconocen uno cualquiera o más de los aminoácidos en los sitios P1, P2, P3, P4, P1', P2', P3' y P4' en un sustrato, entonces la proteasa puede escindir el sustrato. Un sitio de unión posiciona un aminoácido diana con una proteasa de manera que se logra la catálisis de un enlace peptídico y escisión de un sustrato. Por ejemplo, las serina proteasas normalmente reconocen los sitios P4-P2' en un sustrato; otras proteasas pueden tener reconocimiento extendido más allá de P4-P2'.

Como se usa en este documento, aminoácidos que “contribuyen a la especificidad por sustrato extendida” se refiere a aquellos residuos en la hendidura del sitio activo, además del sitio de especificidad. Estos aminoácidos incluyen los residuos S1-S4, S1'-S4' en una proteasa.

Como se usa en este documento, sitios de interacción secundarios están fuera de la hendidura del sitio activo. Éstos pueden contribuir al reconocimiento de sustratos y a la catálisis. Estos aminoácidos incluyen aminoácidos que pueden contribuir con segundas y terceras interacciones de capas con un sustrato. Por ejemplo, los bucles en la estructura de una proteasa que rodean los aminoácidos S1-S4, S1'-S4' desempeñan una función en el posicionamiento de los aminoácidos en P1-P4, P1'-P4' en el sustrato, registrándose así el enlace escindible en el sitio activo de una proteasa.

Como se usa en este documento, sitio activo de una proteasa se refiere al sitio de unión a sustrato en el que se produce la catálisis del sustrato. La estructura y propiedades químicas del sitio activo permiten el reconocimiento y la unión del sustrato y posterior hidrólisis y escisión del enlace escindible en el sustrato. El sitio activo de una proteasa contiene aminoácidos que contribuyen al mecanismo catalítico de la escisión de péptidos, además de aminoácidos que contribuyen al reconocimiento de secuencias del sustrato, tal como aminoácidos que contribuyen a la especificidad por sustrato de unión extendida.

Como se usa en este documento, una “tríada catalítica” o “residuos de sitio activo” de una serina o cisteína proteasa se refiere a una combinación de aminoácidos, normalmente tres aminoácidos, que está en el sitio activo de una serina o cisteína proteasa y contribuye al mecanismo catalítico de la escisión de péptidos. Generalmente, una tríada catalítica se encuentra en serina proteasas y proporciona un nucleófilo activo y catálisis ácida/básica. La tríada catalítica de serina proteasas contiene tres aminoácidos, que en quimotripsina son Asp^{102}, His^{57} y Ser^{195}. Estos residuos son críticos para la eficiencia catalítica de una serina proteasa.

Como se usa en este documento, el “sitio de reconocimiento de sustrato” o “secuencia de escisión” se refiere a la secuencia reconocida por el sitio activo de una proteasa que es escindido por una proteasa. Normalmente, por ejemplo, para una serina proteasa, una secuencia de escisión está constituida por los aminoácidos en P1-P4 y P1'-P4' en un sustrato en el que la escisión se produce después de la posición P1. Normalmente, una secuencia de escisión para una serina proteasa tiene seis residuos de longitud para corresponderse con la especificidad por sustrato extendida de muchas proteasas, pero puede ser más larga o más corta dependiendo de la proteasa. Por ejemplo, el sitio de reconocimiento de sustrato o la secuencia de escisión de MT-SP1 requerida para la autocatálisis es RQARVV en la que R está en la posición P4, Q está en la posición P3, A está en la posición P2 y R está en la posición P1. La escisión en MT-SP1 se produce después de la posición R seguida de la secuencia VVGG.

Como se usa en este documento, sustrato diana se refiere a un sustrato que se escinde específicamente en su sitio de reconocimiento de sustrato por una proteasa. Mínimamente, un sustrato diana incluye los aminoácidos que constituyen la secuencia de escisión. Opcionalmente, un sustrato diana incluye un péptido que contiene la secuencia de escisión y cualquier otro aminoácido. Una proteína de longitud completa, variante alélica, isoforma o cualquier porción de la misma, que contiene una secuencia de escisión reconocida por una proteasa, es un sustrato diana

para esa proteasa. Adicionalmente, un sustrato diana incluye un péptido o proteína que contiene un resto adicional que no afecta la escisión del sustrato por una proteasa. Por ejemplo, un sustrato diana puede incluir un péptido de cuatro aminoácidos o una proteína de longitud completa unida químicamente a un resto fluorogénico.

Como se usa en este documento, escisión se refiere a la rotura de enlaces peptídicos por una proteasa. El motivo del sitio de escisión para una proteasa implica residuos del extremo N y C con respecto al enlace escindible (los sitios sin cebar y cebados, respectivamente, definiéndose el sitio de escisión para una proteasa ... P3-P2-P1-P1'-P2'-P3' ..., y la escisión se produce entre los residuos P1 y P1'). Normalmente, la escisión de un sustrato es una escisión activadora o una escisión inhibidora. Una escisión activadora se refiere a la escisión de un polipéptido de una forma inactiva a una forma activa. Esto incluye, por ejemplo, la escisión de un zimógeno en una enzima activa, y/o escisión de un factor de procrecimiento en un factor de crecimiento activo. Por ejemplo, MT-SP1 puede auto-activarse escindiendo un sustrato diana en la secuencia P1-P4 de RQAR. Una escisión activadora también es la escisión por la que una proteína se escinde en una o más proteínas que por sí mismas tienen actividad. Por ejemplo, la escisión activadora se produce en el sistema de complemento, que es una cascada irreversible de acontecimientos de escisión proteolítica cuya terminación produce la formación de múltiples moléculas efectoras que estimulan la inflamación, facilitan la fagocitosis de antígenos y lisan algunas células directamente.

Como se usa en este documento, una escisión inhibidora es la escisión de una proteína en uno o más productos de degradación que no son funcionales. La escisión inhibidora produce la disminución o reducción de una actividad de una proteína. Normalmente, una reducción de una actividad de una proteína reduce la vía o proceso por el que participa la proteína. En un ejemplo, la escisión de una cualquiera o más proteínas diana tal como, por ejemplo, un VEGFR, que es una escisión inhibidora produce la reducción o inhibición concomitante de una cualquiera o más funciones o actividades del sustrato diana. Por ejemplo, para la escisión de un VEGFR, las actividades que pueden inhibirse incluyen, pero no se limitan a, unión a ligando, actividad de cinasa o actividad angiogénica tal como actividad angiogénica *in vivo* o *in vitro.* Para ser inhibidora, la escisión reduce la actividad al menos aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99,9% o más en comparación con una forma nativa de la proteína. La escisión en porcentaje de una proteína que se requiere para que la escisión sea inhibidora varía entre proteínas, pero puede determinarse ensayando una actividad de la proteína.

Como se usa en este documento, un polipéptido de proteasa es un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos correspondiente a una cualquiera de las proteasas candidatas, o proteasas variantes de las mismas descritas en este documento.

Como se usa en este documento, una “proteasa modificada” o “muteína proteasa” se refiere a un polipéptido de proteasa (proteína) que tiene una o más modificaciones en la secuencia primaria en comparación con una proteasa natural o molde. La una o más mutaciones pueden ser uno o más reemplazos de aminoácidos (sustituciones), inserciones, deleciones y cualquier combinación de las mismas. Un polipéptido de proteasa modificado incluye aquellos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más posiciones modificadas. Una proteasa modificada puede ser una proteasa de longitud completa, o puede ser una porción catalíticamente activa de la misma de una proteasa de longitud completa modificada en tanto que la proteasa modificada sea proteolíticamente activa. Generalmente, estas mutaciones cambian la especificidad y actividad de las proteasas naturales o molde para la escisión de uno cualquiera o más sustratos diana deseados o predeterminados. Además de contener modificaciones en regiones que alteran la especificidad por sustrato de una proteasa, una proteasa modificada también puede tolerar otras modificaciones en regiones que no son esenciales para la especificidad por sustrato de una proteasa. Por tanto, una proteasa modificada normalmente tiene el 60%, 70%, 80 %, 85%, 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más de identidad de secuencias con una secuencia de aminoácidos correspondiente de una proteasa natural o estructural. Una proteasa de longitud completa modificada o una porción catalíticamente activa de la misma de una proteasa modificada puede incluir proteasas que son proteínas de fusión en tanto que la propia fusión no altere la especificidad por sustrato de una proteasa.

Como se usa en este documento, numeración de la quimotripsina se refiere a la numeración de aminoácidos de un polipéptido de quimotripsina maduro de SEC ID Nº: 391. El alineamiento de una proteasa de la familia de las quimotripsinas (es decir, u-PA, t-PA, MT-SP1, y otros), que incluye el dominio de proteasa, puede hacerse con quimotripsina. En un caso tal, a los aminoácidos de la proteasa que se corresponden con los aminoácidos de la quimotripsina se les da la numeración de los aminoácidos de la quimotripsina. Un experto en la materia puede determinar posiciones correspondientes por tal alineamiento usando alineamientos manuales o usando los numerosos programas de alineamiento disponibles (por ejemplo, BLASTP). Las posiciones correspondientes también pueden basarse en alineamientos estructurales, por ejemplo, usando alineamientos simulados por ordenador de la estructura de proteínas. La recitación de que los aminoácidos de un polipéptido se corresponden con los aminoácidos en una secuencia desvelada se refiere a los aminoácidos identificados tras el alineamiento del polipéptido con la secuencia desvelada para maximizar la identidad u homología (en la que los aminoácidos conservados están alineados) usando un algoritmo de alineamiento convencional tal como el algoritmo GAP. Por ejemplo, tras el alineamiento de u-PA con el aminoácido del polipéptido de quimotripsina maduro, C168 se alinea en la secuencia del precursor de u-PA expuesta en SEC ID Nº: 191 con el aminoácido C1 del polipéptido de quimotripsina maduro. Por tanto, el aminoácido C168 en u-PA también es C1 basándose en la numeración de la quimotripsina. Usando un patrón de numeración de la quimotripsina tal, el aminoácido L244 en la secuencia de u-PA

del precursor expuesta en SEC ID Nº: 191 es el mismo que L73 basándose en la numeración de la quimotripsina y el aminoácido I260 es el mismo que I89 basándose en la numeración de la quimotripsina. En otro ejemplo, tras el alineamiento del dominio de la serina proteasa MT-SP1 (correspondiente a los aminoácidos 615 a 855 en SEC ID Nº: 253) con quimotripsina madura, V en la posición 615 en MT-SP1 se facilita por la numeración de la quimotripsina de V16. Aminoácidos posteriores se enumeran consiguientemente. Por tanto, un F en la posición de aminoácido 708 de MT-SP1 de longitud completa (SEC ID Nº: 253) se corresponde con F99 basándose en la numeración de la quimotripsina. Si existe un residuo en una proteasa, pero no está presente en la quimotripsina, el residuo de aminoácido se facilita por una notación de una letra. Por ejemplo, los residuos en quimotripsina que son parte de un bucle con el aminoácido 60 basado en la numeración de la quimotripsina, pero que están insertados en la secuencia de MT-SP1 en comparación con la quimotripsina, se denominan en lo sucesivo, por ejemplo, Asp60b o Arg60c.

Como se usa en este documento, especificidad por un sustrato diana se refiere a una preferencia para la escisión de un sustrato diana por una proteasa en comparación con otro sustrato, denominado en lo sucesivo un sustrato no diana. La especificidad se refleja en la constante de velocidad de segundo orden o constante de especificidad (k_{cat}/K_m), que es una medida de la afinidad de una proteasa por su sustrato y la eficiencia de la enzima.

Como se usa en este documento, una constante de especificidad para la escisión es (k_{cat}/K_m), en la que K_m es la constante de Michaelis-Menten ([S] a la mitad de $V_{máx}$) y K_{cat} es $V_{máx}/[E_T]$ en la que E_T es la concentración de enzima final. Los parámetros k_{cat}, K_m y k_{cat}/K_m pueden calcularse representando la inversa de la concentración del sustrato frente a la inversa de la velocidad de escisión del sustrato, y ajustando a la ecuación de Lineweaver-Burk (1/velocidad = $(K_m/V_{máx})(1/[S]) + 1/V_{máx}$; en la que $V_{máx}=[E_T]k_{cat}$). Cualquier procedimiento para determinar la tasa de aumento de la escisión con el tiempo en presencia de diversas concentraciones de sustrato puede usarse para calcular la constante de especificidad. Por ejemplo, un sustrato está ligado a un resto fluorogénico que se libera tras la escisión por una proteasa. Determinando la tasa de escisión a diferentes concentraciones de enzima, k_{cat} puede determinarse para una proteasa particular. La constante de especificidad puede usarse para determinar las preferencias específicas de sitio de un aminoácido en uno cualquiera o más de los sitios S1-S4 de una proteasa para un aminoácido P1-P4 concomitante en un sustrato usando procedimientos convencionales en la materia, tales como una biblioteca combinatoria de cribado posicional (PS-SCL). Adicionalmente, la constante de especificidad también puede usarse para determinar la preferencia de una proteasa por un sustrato diana con respecto a otro sustrato.

Como se usa en este documento, una relación de especificidad por sustrato es la relación de las constantes de especificidad y puede usarse para comparar especificidades de dos o más proteasas o una proteasa por dos sustratos más. Por ejemplo, la especificidad por sustrato de una proteasa por sustratos competentes o de proteasas competentes por un sustrato puede compararse comparando k_{cat}/K_m. Por ejemplo, una proteasa que tiene una constante de especificidad de 2×10^6 M^{-1} s^{-1} para un sustrato diana y 2×10^4 $M^{-1}s^{-1}$ para un sustrato no diana es más específica por el sustrato diana. Usando las constantes de especificidad de antes, la proteasa tiene una relación de especificidades por sustrato de 100 por la proteasa diana.

Como se usa en este documento, la preferencia por un sustrato diana puede expresarse como una relación de especificidades por sustrato. El valor particular de la relación que refleja una preferencia es una función de los sustratos y proteasas en cuestión. Una relación de especificidades por sustrato que es mayor a 1 significa una preferencia por un sustrato diana y una especificidad por sustrato inferior a 1 significa una preferencia por un sustrato no diana. Generalmente, una relación de al menos o aproximadamente 1 refleja una diferencia suficiente para que una proteasa se considere un agente terapéutico candidato.

Como se usa en este documento, especificidad alterada se refiere a un cambio en la especificidad por sustrato de una proteasa modificada o seleccionada en comparación con una proteasa natural o molde de partida. Generalmente, el cambio en la especificidad es un reflejo del cambio en la preferencia de una proteasa modificada por un sustrato diana en comparación con un sustrato natural de la proteasa molde (denominado en lo sucesivo en este documento un sustrato no diana). Normalmente, las proteasas modificadas o proteasas seleccionadas proporcionadas en este documento presentan un aumento de la especificidad por sustrato por uno cualquiera o más secuencias de escisión predeterminadas o deseadas de una proteína diana en comparación con la especificidad por sustrato de una proteasa molde. Por ejemplo, una proteasa modificada o proteasa seleccionada que tiene un relación de especificidades por sustrato de 100 para un sustrato diana frente a un sustrato no diana presenta un aumento de 10 veces en la especificidad en comparación con una proteasa estructural con un relación de especificidades por sustrato de 10. En otro ejemplo, una proteasa modificada que tiene un relación de especificidades por sustrato de 1 en comparación con una relación de 0,1 presenta un aumento 10 de veces en la especificidad por sustrato. Para presentar el aumento de especificidad en comparación con una proteasa molde, una proteasa modificada tiene 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 50 veces, 100 veces, 200 veces, 300 veces, 400 veces, 500 veces o una especificidad por sustrato mayor por uno cualquiera de más de los sustratos diana predeterminados.

Como se usa en este documento, “selectividad” puede usarse indistintamente con especificidad cuando se refiere a la capacidad de una proteasa para elegir y escindir un sustrato diana de entre una mezcla de sustratos competentes. El aumento de selectividad de una proteasa por un sustrato diana en comparación con cualquier uno o más

sustratos diana puede determinarse, por ejemplo, comparando las constantes de especificidad de escisión del sustratos diana por una proteasa. Por ejemplo, si una proteasa tiene una constante de especificidad de escisión de 2 x 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ para un sustrato diana y 2 x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$ para cualquier otro de más sustratos, la proteasa es más selectiva por el primer sustrato diana.

Como se usa en este documento, actividad se refiere a una actividad o actividades funcionales de un polipéptido o porción del mismo asociado a una proteína de longitud completa (completa). Las actividades funcionales incluyen, pero no se limitan a, actividad biológica, actividad catalítica o enzimática, antigenicidad (capacidad para unirse a o competir con un polipéptido para unirse a un anticuerpo anti-polipéptido), inmunogenicidad, capacidad para formar multímeros, y la capacidad para unirse específicamente a un receptor o ligando para el polipéptido.

Como se usa en este documento, actividad catalítica o actividad de escisión se refiere a la actividad de una proteasa como se evalúa en ensayos proteolíticos *in vitro* que detectan la proteolisis de un sustrato seleccionado. La actividad de escisión puede medirse evaluando la eficiencia catalítica de una proteasa.

Como se usa en este documento, actividad hacia un sustrato diana se refiere a la actividad de escisión y/o actividad funcional, u otra medición que refleja la actividad de una proteasa en o hacia un sustrato diana. La actividad de escisión puede medirse evaluando la eficiencia catalítica de una proteasa. Para los fines en este documento, una actividad es elevada si una proteasa presenta mayor proteolisis o escisión de un sustrato diana y/o modula (es decir, activa o inhibe) una actividad funcional de una proteína de sustrato diana con respecto a la ausencia de la proteasa.

Como se usa en este documento, serina proteasa o serina endopeptidasas se refiere a una clase de peptidasas que se caracteriza por la presencia de un residuo de serina en el centro activo de la enzima. Las serina proteasas participan en una amplia gama de funciones en el cuerpo, que incluyen coagulación de la sangre, inflamación, además de enzimas digestivas en procariotas y eucariotas. El mecanismo de escisión por “serina proteasas” se basa en el ataque nucleófilo de un enlace peptídico elegido como diana por una serina. Las moléculas de cisteína, treonina o agua asociadas a aspartato o metales también pueden desempeñar esta función. Las cadenas laterales alineadas de serina, histidina y aspartato forman una tríada catalítica común a la mayoría de las serina proteasas. El sitio activo de las serina proteasas tiene forma de una hendidura a la que se une el sustrato de polipéptido. Serina proteasas a modo de ejemplo incluyen activador del plasminógeno urinario (u-PA) expuesto en SEC ID Nº: 433 y MT-SP1 expuesta en SEC ID Nº: 253, y porciones catalíticamente activas de los mismos, por ejemplo, el dominio de proteasa MT-SP1 (también llamado la cadena B) expuesto en SEC ID Nº: 505.

Como se usa en este documento, una proteína humana es una codificada por una molécula de ácido nucleico, tal como ADN, presente en el genoma de un ser humano que incluye todas las variantes alélicas y variaciones conservativas de la misma. Una variante o modificación de una proteína es una proteína humana si la modificación se basa en la secuencia natural o prominente de una proteína humana.

Como se usa en este documento, los residuos de α-aminoácidos que se producen naturalmente son los residuos de aquellos 20 α-aminoácidos encontrados en la naturaleza que se incorporan en la proteína por el reconocimiento específico de la molécula de ARNt cargada con su codón de ARNm relacionado en seres humanos.

Como se usa en este documento, aminoácidos que se producen no naturalmente se refieren a aminoácidos que no están genéticamente codificados.

Como se usa en este documento, ácidos nucleicos incluyen ADN, ARN y análogos de los mismos que incluyen ácidos nucleicos de péptido (PNA) y mezclas de los mismos. Los ácidos nucleicos pueden ser mono o bicatenarios. Cuando se refiere a sondas o cebadores, que están opcionalmente marcados, tal como con una marca detectable, tal como una marca fluorescente o radiomarca, se contemplan moléculas monocatenarias. Tales moléculas tienen normalmente una longitud tal que su diana es estadísticamente única o de bajo número de copias (normalmente inferior a 5, generalmente inferior a 3) para sondar o cebar una biblioteca. Generalmente, una sonda o cebador contiene al menos 14, 16 ó 30 nucleótidos contiguos de secuencia complementaria a o idéntica a un gen de interés. Las sondas y cebadores pueden tener 10, 20, 30, 50, 100 o más ácidos nucleicos de longitud.

Como se usa en este documento, un péptido se refiere a un polipéptido que tiene 2 a 40 aminoácidos de longitud.

Como se usa en este documento, los aminoácidos que se producen en las diversas secuencias de aminoácidos proporcionadas en este documento se identifican según sus abreviaturas conocidas de tres letras o de una letra (Tabla 1). Los nucleótidos que se producen en los diversos fragmentos de ácido nucleico se designan con las designaciones convencionales de una sola letra usadas rutinariamente en la materia.

Como se usa en este documento, un “aminoácido” es un compuesto orgánico que contiene un grupo amino y un grupo ácido carboxílico. Un polipéptido contiene dos o más aminoácidos. Para los fines en este documento, los aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, aminoácidos no naturales y análogos de aminoácidos (es decir, aminoácidos en los que el carbono α tiene una cadena lateral).

Como se usa en este documento, “residuo de aminoácido” se refiere a un aminoácido formado tras la digestión química (hidrólisis) de un polipéptido en sus enlaces peptídicos. Se supone que los residuos de aminoácidos descritos en este documento están en la forma isomérica “L”. Los residuos en la forma isomérica “D”, que se designan así, pueden estar sustituidos por cualquier residuo de L-aminoácido en tanto que el polipéptido retenga la propiedad funcional deseada. NH_2 se refiere al grupo amino libre presente en el extremo amino de un polipéptido. COOH se refiere al grupo carboxi libre presente en el extremo carboxilo de un polipéptido. De acuerdo con la nomenclatura convencional de polipéptidos descrita en J. Biol. Chem., 243: 3552-3559 (1969), y adoptada por 37 del C.F.R. apartados 1.821-1.822, las abreviaturas para los residuos de aminoácidos se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1- Tabla de correspondencia

SÍMBOLO		
1 letra	**3 letras**	**AMINOÁCIDO**
Y	Tyr	Tirosina
G	Gly	Glicina
F	Phe	Fenilalanina
M	Met	Metionina
A	Ala	Alanina
S	Ser	Serina
I	Ile	Isoleucina
L	Leu	Leucina
T	Thr	Treonina
V	Val	Valina
P	Pro	Prolina
K	Lys	Lisina
H	His	Histidina
Q	Gln	Glutamina
E	Glu	Ácido glutámico
Z	Glx	Glu y/o Gln
W	Trp	Triptófano
R	Arg	Arginina
D	Asp	Ácido aspártico
N	Asn	Asparaginas
B	Asx	Asn y/o Asp
C	Cys	Cisteína
X	Xaa	Desconocido u otro

Debe observarse que todas las secuencias de residuos de aminoácidos representadas en este documento por las fórmulas tienen una orientación de izquierda a derecha en la dirección convencional del extremo amino al extremo carboxilo. Además, la frase “residuo de aminoácido” se define ampliamente para incluir los aminoácidos enumerados en la Tabla de correspondencia (Tabla 1) y aminoácidos modificados y usuales, tales como aquellos citados en 37 del C.F.R. apartados 1.821-1.822. Además, debe observarse que un guión al principio o al final de una secuencia de residuos de aminoácidos indica un enlace peptídico a otra secuencia de uno o más residuos de aminoácidos, a un grupo terminal amino tal como NH_2 o a un grupo terminal carboxilo tal como COOH.

Como se usa en este documento, “aminoácidos que se producen naturalmente” se refieren a los 20 L-aminoácidos que se producen en polipéptidos.

Como se usa en este documento, “aminoácido no natural” se refiere a un compuesto orgánico que tiene una estructura similar a un aminoácido natural, pero que se ha modificado estructuralmente para imitar la estructura y reactividad de un aminoácido natural. Por tanto, los aminoácidos que se producen no naturalmente incluyen, por ejemplo, aminoácidos o análogos de aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos que se producen naturalmente e incluyen, pero no se limitan a, los D-isoestereómeros de aminoácidos. Aminoácidos no naturales a modo de ejemplo

se describen en este documento y son conocidos para aquellos expertos en la materia.

Como se usa en este documento, una mezcla isocinética es una en la que las relaciones molares de los aminoácidos se han ajustado basándose en sus velocidades de reacción informadas (véase, por ejemplo, Ostresh y col., (1994) Biopolymers 34:1681).

Como se usa en este documento, una construcción de ADN es una molécula de ADN mono o bicatenaria, lineal o circular, que contiene segmentos de ADN combinados y yuxtapuestos de un modo no encontrado en la naturaleza. Las construcciones de ADN existen como resultado de la manipulación humana, e incluyen clones y otras copias de moléculas manipuladas.

Como se usa en este documento, un segmento de ADN es una parte de una molécula de ADN mayor que tiene atributos especificados. Por ejemplo, un segmento de ADN que codifica un polipéptido especificado es una parte de una molécula de ADN mayor tal como un plásmido o fragmento de plásmido que, cuando se lee de la dirección 5' a 3', codifica la secuencia de aminoácidos del polipéptido especificado.

Como se usa en este documento, el término ortólogo significa un polipéptido o proteína obtenido a partir de una especie que es el homólogo funcional o un polipéptido o proteína de una especie diferente. Las diferencias de secuencias entre los ortólogos son el resultado de especiación.

Como se usa en este documento, el término polinucleótido significa un polímero mono o bicatenario de desoxirribonucleótidos o bases de ribonucleótidos leído del extremo 5' al 3'. Los polinucleótidos incluyen ARN y ADN, y pueden aislarse de fuentes naturales, sintetizarse *in vitro* o prepararse a partir de una combinación de moléculas naturales y sintéticas. La longitud de una molécula de polinucleótido se facilita en este documento en términos de nucleótidos (abreviados “nt”) o pares de bases (abreviado “pb”). El término nucleótidos se usa para moléculas mono y bicatenarias en las que el contexto lo permite. Si el término se aplica a moléculas bicatenarias, se usa para denotar la longitud completa y se entenderá que es equivalente al término pares de bases. Se reconocerá por aquellos expertos en la materia que las dos cadenas de un polinucleótido bicatenario pueden diferenciarse ligeramente en longitud y que los extremos de las mismas pueden estar biselados; por tanto, todos los nucleótidos dentro de un molécula de polinucleótido bicatenario pueden no estar emparejados. Tales extremos sin emparejar no superarán, en general, los 20 nucleótidos de longitud.

Como se usa en este documento, “similitud” entre dos proteínas o ácidos nucleicos se refiere a la relación entre la secuencia de aminoácidos de las proteínas o las secuencias de nucleótidos de los ácidos nucleicos. La similitud puede basarse en el grado de identidad y/u homología de secuencias de residuos y los residuos contenidos en ellas. Los procedimientos para evaluar el grado de similitud entre proteínas o ácidos nucleicos son conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, en un procedimiento de evaluar la similitud de secuencias, dos secuencias de aminoácidos o de nucleótidos se alinean de un modo que da un nivel máximo de identidad entre las secuencias. “Identidad” se refiere al grado al que las secuencias de aminoácidos o de nucleótidos son invariantes. El alineamiento de secuencias de aminoácidos, y hasta cierto grado de secuencias de nucleótidos, también puede tener en cuenta diferencias conservativas y/o sustituciones frecuentes en aminoácidos (o nucleótidos). Las diferencias conservativas son aquellas que preservan las propiedades fisicoquímicas de los residuos implicados. Los alineamientos pueden ser globales (alineamiento de las secuencias comparadas con respecto a la longitud completa de las secuencias y que incluyen todos los residuos) o locales (alineamiento de una parte de las secuencias que sólo incluye la región o regiones más similares).

La “identidad” por sí misma tiene un significado reconocido en la técnica y puede calcularse usando técnicas publicadas (véase, por ejemplo*:* Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, Nueva York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, Nueva York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Parte I, Griffin, A.M., y Griffin, H.G., eds., Humana Press, Nueva Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; y Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M Stockton Press, Nueva York, 1991). Aunque existen varios procedimientos para medir la identidad entre dos polinucleótidos o polipéptidos, el término “identidad” es muy conocido para los expertos (Carillo, H. & Lipton, D., SIAM J Applied Math 48:1073 (1988)).

Como se usa en este documento, homólogo (con respecto a secuencias de ácidos nucleicos y/o aminoácidos) significa aproximadamente superior o igual al 25% de homología de secuencias, normalmente superior o igual al 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% o 95% de homología de secuencias; el porcentaje preciso puede especificarse si fuera necesario. Para los fines en este documento, los términos “homología” e “identidad” se usan frecuentemente indistintamente, a menos que se indique de otro modo. En general, para la determinación del porcentaje de homología o identidad, las secuencias se alinean de manera que se obtenga el apareamiento de mayor orden (véase, por ejemplo: Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, Nueva York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, Nueva York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Parte I, Griffin, A.M., y Griffin, H.G., eds., Humana Press, Nueva Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; y Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M Stockton Press, Nueva York, 1991; Carillo y col. (1988) SIAM J Applied Math

48:1073). Por homología de secuencias, el número de aminoácidos conservados se determina por programas de algoritmos de alineamiento convencionales y pueden usarse con penalizaciones por hueco por defecto establecidas por cada proveedor. Las moléculas de ácidos nucleicos sustancialmente homólogas se hibridarían normalmente a rigurosidad moderada o a alta rigurosidad a lo largo de la longitud del ácido nucleico de interés. También se contemplan moléculas de ácidos nucleicos que contienen codones degenerados en lugar de codones en la molécula de ácido nucleico de hibridación.

Si dos moléculas cualesquiera tienen o no secuencias de nucleótidos o secuencias de aminoácidos que son "idénticas" u "homólogas" al menos el 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o el 99% puede determinarse usando algoritmos informáticos conocidos tales como el programa "FASTA" usando, por ejemplo, los parámetros por defecto como en Pearson y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (otros programas incluyen el paquete informático GCG (Devereux, J., y col., Nucleic Acids Research 12(1):387 (1984)), BLASTP, BLASTN; FASTA (Atschul, S.F., y col., J Molec Biol 215:403 (1990)); Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, ed., Academic Press, San Diego, 1994, y Carillo y col. (1988) SIAM J Applied Math 48:1073). Por ejemplo, puede usarse la función BLAST de la base de datos del Centro nacional sobre información biotecnológica para determinar la identidad. Otros programas comercialmente o públicamente disponibles incluyen el programa de DNAStar "MegAlign" (Madison, WI) y el programa "Gap" del Grupo de informática genética de la Universidad de Wisconsin (UWG) (Madison WI). La homología o la identidad en porcentaje de proteínas y/o moléculas de ácidos nucleicos puede determinarse, por ejemplo, comparando la información de secuencias usando un programa informático GAP (por ejemplo, Needleman y col. (1970) J. Mol. Biol. 48:443, como se revisa por Smith y Waterman ((1981) Adv. Appl. Math. 2:482). Brevemente, el programa GAP define la similitud como el número de símbolos alineados (es decir, nucleótidos o aminoácidos) que son similares dividido entre el número total de símbolos en la más corta de las dos secuencias. Los parámetros por defecto para el programa GAP pueden incluir: (1) una matriz de comparación unaria (que contiene un valor de 1 para identidades y 0 para no identidades) y la matriz de comparación ponderada de Gribskov y col. (1986) Nucl. Acids Res. 14:6745, como se describe por Schwartz y Dayhoff, eds., ATLAS OF PROTEIN SEQUENCE AND STRUCTURE; National Biomedical Research Foundation, pág. 353-358 (1979); (2) una penalización de 3,0 para cada hueco y una penalización adicional de 0,10 para cada símbolo en cada hueco; y (3) sin penalización para huecos extremos.

Por tanto, como se usa en este documento, el término "identidad" u "homología" representa una comparación entre un polipéptido o polinucleótido de prueba y uno de referencia. Como se usa en este documento, el término "idéntico al menos el 90%" se refiere a las identidades en porcentaje del 90 al 99,99 con respecto a la secuencia de ácidos nucleicos o aminoácidos del polipéptido. La identidad a un nivel del 90% o más es indicativa del hecho de que, suponiendo fines de ejemplificación, se compara una longitud de polipéptidos de prueba y de referencia de 100 aminoácidos. No más del 10% (es decir, 10 de 100) de los aminoácidos en el polipéptido de prueba se diferencian de los del polipéptido de referencia. Pueden hacerse comparaciones similares entre polinucleótidos de prueba y de referencia. Tales diferencias pueden representarse como mutaciones puntuales al azar distribuidas sobre la longitud completa de un polipéptido, o pueden agruparse en una o más localizaciones de longitud variable hasta la máxima permisible, por ejemplo, 10/100 diferencias de aminoácidos (aproximadamente el 90% de identidad). Las diferencias se definen como sustituciones, inserciones o deleciones de ácidos nucleicos o de aminoácidos. Al nivel de homologías o identidades superiores a aproximadamente el 85-90%, el resultado debería ser independiente del programa y el conjunto de parámetros del hueco; tales altos niveles de identidad pueden evaluarse fácilmente frecuentemente por alineamiento manual sin basarse en software.

Como se usa en este documento, una secuencia alineada se refiere al uso de homología (similitud e/o identidad) para alinear posiciones correspondientes en una secuencia de nucleótidos o de aminoácidos. Normalmente, dos o más secuencias que están relacionadas el 50% o más de identidad están alineadas. Un conjunto alineado de secuencias se refiere a 2 o más secuencias que están alineadas en posiciones correspondientes y puede incluir alinear secuencias derivadas de ARN tales como EST y otros ADNc, alineados con la secuencia de ADN genómico.

Como se usa en este documento, "cebador" se refiere a una molécula de ácido nucleico que puede actuar de punto de iniciación de la síntesis de ADN dirigida con molde bajo condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de cuatro nucleósido trifosfatos diferentes y un agente de polimerización tal como ADN polimerasa, ARN polimerasa o transcriptasa inversa) en un tampón apropiado y a una temperatura adecuada. Se apreciará que ciertas moléculas de ácidos nucleicos pueden servir de "sonda" y de "cebador". Sin embargo, un cebador tiene un grupo hidroxilo en 3' para la extensión. Un cebador puede usarse en una variedad de procedimientos que incluyen, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), transcriptasa inversa (RT)-PCR, PCR de ARN, LCR, PCR múltiplex, PCR de mango de sartén, PCR de captura, PCR de expresión, RACE en 3' y 5', PCR *in situ*, PCR mediada por ligación y otros protocolos de amplificación.

Como se usa en este documento, "par de cebadores" se refiere a un conjunto de cebadores que incluyen un cebador en 5' (en la dirección 5') que se hibrida con el extremo 5' de una secuencia que va a amplificarse (por ejemplo, por PCR) y un cebador en 3' (en la dirección 3') que se hibrida con el complemento del extremo 3' de la secuencia que va a amplificarse.

Como se usa en este documento, "se hibrida específicamente" se refiere a hibridar, por emparejamiento de bases

complementarias, una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido) con una molécula de ácido nucleico diana. Aquellos expertos en la materia son familiares con los parámetros *in vitro* e *in vivo* que afectan la hibridación específica tales como longitud y composición de la molécula particular. Los parámetros particularmente relevantes para la hibridación *in vitro* incluyen adicionalmente temperatura de hibridación y de lavado, composición del tampón y concentración de sales. Las condiciones de lavado a modo de ejemplo para eliminar moléculas de ácidos nucleicos no específicamente unidas a alta rigurosidad son 0,1 x SSPE, 0,1% de SDS, 65ºC, y a rigurosidad media son 0,2 x SSPE, 0,1% de SDS, 50ºC. En la técnica se conocen condiciones de rigurosidad equivalentes. El experto puede ajustar fácilmente estos parámetros para lograr la hibridación específica de una molécula de ácido nucleico con una molécula de ácido nucleico diana apropiada para una aplicación particular.

Como se usa en este documento, sustancialmente idéntico a un producto significa suficientemente similar de manera que la propiedad de interés sea suficientemente invariable de manera que el producto sustancialmente idéntico pueda usarse en lugar del producto.

Como se usa en este documento, también se entiende que los términos “sustancialmente idéntico” o “similar” varían con el contexto como es entendido por aquellos expertos en la materia relevante.

Como se usa en este documento, una variante alélica o variación alélica se refiere a cualquiera de las dos o más formas alternativas de un gen que ocupa el mismo locus cromosómico. La variación alélica se produce naturalmente mediante mutación, y puede producir polimorfismo fenotípico dentro de las poblaciones. Las mutaciones de genes pueden ser silenciosas (sin cambio en el polipéptido codificado), o pueden codificar polipéptidos que tienen secuencia de aminoácidos alterada. El término “variante alélica” también se usa en este documento para denotar una proteína codificada por una variante alélica de un gen. Normalmente, la forma de referencia del gen codifica una forma natural y/o forma predominante de un polipéptido de una población o miembro de referencia único de una especie. Normalmente, las variantes alélicas, que incluyen variantes entre dos especies y entre especies, normalmente tienen al menos el 80%, 90% de identidad o mayor de aminoácidos con una forma natural y/o predominante de la misma especie; el grado de identidad depende del gen y si la comparación es entre especies o intraespecie. Generalmente, las variantes alélicas intraespecie tienen al menos aproximadamente el 80%, 85%, 90% o el 95% de identidad o mayor con una forma natural y/o predominante que incluye el 96%, 97%, 98%, 99% de identidad o mayor con una forma natural y/o predominante de un polipéptido. La referencia a una variante alélica en este documento se refiere generalmente a variaciones de proteínas entre miembros de la misma especie.

Como se usa en este documento, “alelo”, que se usa indistintamente en este documento con “variante alélica”, se refiere a formas alternativas de un gen o porciones del mismo. Los alelos ocupan el mismo locus o posición en cromosomas homólogos. Si un sujeto tiene dos alelos idénticos de un gen, se dice que el sujeto es homocigótico para ese gen o alelo. Si un sujeto tiene dos alelos diferentes de un gen, se dice que el sujeto es heterocigótico para el gen. Los alelos de un gen específico pueden diferenciarse entre sí en un único nucleótido o varios nucleótidos, y pueden incluir sustituciones, deleciones e inserciones de nucleótidos. Un alelo de un gen también puede ser una forma de un gen que contiene una mutación.

Como se usa en este documento, variantes de especies se refieren a variantes en polipéptidos entre diferentes especies, que incluyen especies de mamíferos diferentes tales como ratón y ser humano.

Como se usa en este documento, una variante de corte y empalme se refiere a una variante producida por procesamiento diferencial de un transcrito primario de ADN genómico que produce más de un tipo de ARNm.

Como se usa en este documento, modificación es en referencia a la modificación de una secuencia de aminoácidos de un polipéptido o una secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico e incluye deleciones, inserciones y reemplazos de aminoácidos y nucleótidos, respectivamente. Los procedimientos de modificación de un polipéptido son rutina para aquellos expertos en la materia, tal como usando metodologías de ADN recombinante.

Como se usa en este documento, un peptidomimético es un compuesto que imita la conformación y ciertas características estereoquímicas de la forma biológicamente activa de un péptido particular. En general, los peptidomiméticos se diseñan para imitar ciertas propiedades deseables de un compuesto, pero no las propiedades no deseables, tales como flexibilidad, que conducen a una pérdida de una conformación biológicamente activa y a la rotura de enlaces. Los peptidomiméticos pueden prepararse a partir de compuestos biológicamente activos reemplazando ciertos grupos o enlaces que contribuyen a las propiedades no deseables con bioisosteros. Los bioisosteros son conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, el bioisostero de metileno CH2S se ha usado como un reemplazo de amida en análogos de encefalina (véase, por ejemplo, Spatola (1983) pág. 267-357 en Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins, Weinstein, Ed. volumen 7, Marcel Dekker, Nueva York). La morfina, que puede administrarse por vía oral, es un compuesto que es un peptidomimético del péptido endorfina. Para los fines en este documento, los péptidos cíclicos están incluidos entre los peptidomiméticos ya que son polipéptidos en los que uno o más enlaces peptídicos están sustituidos con un mimético.

Como se usa en este documento, un polipéptido que comprende un porcentaje especificado de aminoácidos expuestos en un polipéptido de referencia se refiere a la proporción de aminoácidos idénticos contiguos compartidos entre un polipéptido y un polipéptido de referencia. Por ejemplo, una isoforma que comprende el 70% de los

aminoácidos expuestos en un polipéptido de referencia que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: XX, que enumera 147 aminoácidos, significa que el polipéptido de referencia contiene al menos 103 aminoácidos contiguos expuestos en la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: XX.

Como se usa en este documento, el término promotor significa una parte de un gen que contiene secuencias de ADN que proporcionan la unión de ARN polimerasa y la iniciación de la transcripción. Las secuencias del promotor se encuentran comúnmente, pero no siempre, en la región no codificante 5' de genes.

Como se usa en este documento, el polipéptido o proteína aislado o purificado o porción biológicamente activa del mismo está sustancialmente libre de material celular u otras proteínas contaminantes de la célula o tejido del que se deriva la proteína, o sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetizan químicamente. Puede determinarse que las preparaciones están sustancialmente libres si aparecen libres de impurezas fácilmente detectables como se ha determinado por procedimientos convencionales de análisis tales como cromatografía en capa fina (CCF), electroforesis en gel y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), usados por aquellos expertos en la materia para evaluar tal pureza, o son suficientemente puras de forma que más purificación no alteraría detectablemente las propiedades físicas y químicas, tales como actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Los procedimientos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente químicamente puros son conocidos para aquellos expertos en la materia. Sin embargo, un compuesto sustancialmente químicamente puro puede ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, más purificación podría aumentan la actividad específica del compuesto.

El término sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de proteínas en las que la proteína se separa de los componentes celulares de las células de las que se aísla o se produce recombinantemente. En una realización, el término sustancialmente libre de material celular incluye preparaciones de proteínas de proteasa que tienen menos de aproximadamente el 30% (en peso seco) de proteínas de no proteasas (también denominadas en este documento proteína contaminante), generalmente menos de aproximadamente el 20% de proteínas de no proteasas o 10% de proteínas de no proteasas o menos de aproximadamente el 5% de proteínas de no proteasas. Si la proteína de proteasa o porción activa de la misma se produce recombinantemente, también está sustancialmente libre de medio de cultivo, es decir, el medio de cultivo representa menos de aproximadamente o el 20%, 10% o el 5% del volumen de la preparación de la proteína de proteasa.

Como se usa en este documento, el término sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos incluye preparaciones de proteínas de proteasa en las que la proteína se separa de precursores químicos u otros productos químicos que participan en la síntesis de la proteína. El término incluye preparaciones de proteínas de proteasa que tienen menos de aproximadamente el 30% (en peso seco), 20%, 10%, 5% o menos de precursores químicos o productos químicos o componentes de no proteasa.

Como se usa en este documento, sintético, con referencia a, por ejemplo, una molécula sintética de ácido nucleico o un gen sintético o un péptido sintético se refiere a una molécula de ácido nucleico o molécula de polipéptido que se produce por procedimientos recombinantes y/o por procedimientos de síntesis química.

Como se usa en este documento, producción por medios recombinantes usando procedimientos de ADN recombinante significa el uso de los procedimientos muy conocidos de la biología molecular para expresar proteínas codificadas por ADN clonado.

Como se usa en este documento, vector (o plásmido) se refiere a elementos discretos que se usan para introducir un ácido nucleico heterólogo en células para tanto expresión como replicación de las mismas. Los vectores normalmente permanecen episómicos, pero pueden diseñarse para efectuar la integración de un gen o porción del mismo en un cromosoma del genoma. También se contemplan vectores que son cromosomas artificiales tales como cromosomas artificiales de levadura y cromosomas artificiales de mamífero. La selección y el uso de tales vehículos son muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

Como se usa en este documento, un vector de expresión incluye vectores que pueden expresar ADN que está operativamente ligado a secuencias reguladoras tales como regiones del promotor que pueden efectuar la expresión de tales fragmentos de ADN. Tales segmentos adicionales pueden incluir secuencias del promotor y del terminador, y opcionalmente pueden incluir uno o más orígenes de replicación, uno o más marcadores de selección, un potenciador, una señal de poliadenilación y similares. Los vectores de expresión se derivan generalmente de ADN de plásmido y vírico, o pueden contener elementos de ambos. Por tanto, un vector de expresión se refiere a un ADN recombinante o construcción de ARN tal como un plásmido, un fago, virus recombinante u otro vector que, tras la introducción en una célula huésped apropiada, produce zca expresión del ADN clonado. Los vectores de expresión apropiados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia e incluyen aquellos que son replicables en células eucariotas y/o células procariotas y aquellos que permanecen episómicos o aquellos que se integran en el genoma de la célula huésped.

Como se usa en este documento, vector también incluye “vectores de virus” o “vectores víricos”. Los vectores víricos son virus manipulados por ingeniería que están operativamente ligados a genes exógenos para transferir (como

vehículos o lanzaderas) los genes exógenos en células.

Como se usa en este documento, un adenovirus se refiere a cualquiera de un grupo de virus que contienen ADN que producen conjuntivitis e infecciones del tracto respiratorio superior en seres humanos. Como se usa en este documento, ADN desnudo se refiere a ADN libre de histona que puede usarse para vacunas y terapia génica. El ADN desnudo es el material genético que pasa de célula a célula durante un procedimiento de transferencia de genes llamado transformación. En la transformación, el ADN purificado o desnudo es recogido por la célula receptora que dará a la célula receptora una nueva característica o fenotipo.

Como se usa en este documento, operablemente u operativamente ligado cuando se refiere a segmentos de ADN significa que los segmentos están dispuestos de manera que funcionan coordinados para sus fines previstos, por ejemplo, la transcripción se inicia en el promotor y avanza por el segmento codificante al terminador.

Como se usa en este documento, secuencia de unión a proteína se refiere a una secuencia de proteínas o de péptidos que puede unirse específicamente a otras secuencias de proteínas o de péptidos, generalmente a un conjunto de secuencias de proteínas o de péptidos o a una secuencia de proteínas o de péptidos particular.

Como se usa en este documento, marca de epítope se refiere a un estiramiento corto de residuos de aminoácidos correspondientes a un epítope para facilitar el posterior análisis bioquímico e inmunológico de la proteína o péptido marcado con epítope. El marcado con epítope se logra añadiendo la secuencia de la marca de epítope a una secuencia codificante de proteínas en un vector de expresión apropiado. Las proteínas marcadas con epítope pueden purificarse por afinidad usando anticuerpos altamente específicos producidos contra las marcas.

Como se usa en este documento, la secuencia de unión a metal se refiere a una secuencia de proteínas o de péptidos que puede unirse específicamente a iones metálicos, generalmente a un conjunto de iones metálicos o a un ión metálico particular.

Como se usa en este documento, el término evaluar pretende incluir la determinación cuantitativa y cualitativa en el sentido de obtener un valor absoluto para la actividad de una proteasa, o un dominio de la misma, presente en la muestra, y también de obtener un índice, relación, porcentaje, valor visual u otro valor indicativo del nivel de actividad. La evaluación puede ser directa o indirecta, y la especie química detectada en realidad no necesita ser por supuesto el propio producto de proteolisis pero puede ser, por ejemplo, un derivado del mismo o alguna otra sustancia. Por ejemplo, la detección de un producto de escisión de una proteína del complemento tal como por SDS-PAGE y tinción de proteínas con azul de Coomasie.

Como se usa en este documento, actividad biológica se refiere a las actividades *in vivo* de un compuesto o respuestas fisiológicas que resultan tras la administración *in vivo* de un compuesto, composición u otra mezcla. Por tanto, la actividad biológica engloba efectos terapéuticos y actividad farmacéutica de tales compuestos, composiciones y mezclas. Las actividades biológicas pueden observarse en sistemas *in vitro* diseñados para probar o usar tales actividades. Por tanto, para los fines en este documento, una actividad biológica de una proteasa es su actividad catalítica en la que se hidroliza un polipéptido.

Como se usa en este documento, equivalente, cuando se refiere a dos secuencias de ácidos nucleicos, significa que las dos secuencias en cuestión codifican la misma secuencia de aminoácidos o proteínas equivalentes. Si se usa equivalente con referencia a dos proteínas o péptidos significa que las dos proteínas o péptidos tienen sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos con sólo sustituciones de aminoácidos que no alteran sustancialmente la actividad o función de la proteína o péptido. Si equivalente se refiere a una propiedad, la propiedad no necesita estar presentes al mismo grado (por ejemplo, dos péptidos pueden presentar diferentes tasas del mismo tipo de actividad enzimática), pero las actividades son normalmente sustancialmente las mismas. Complementarias, cuando se refiere a dos secuencias de nucleótidos, significa que las dos secuencias de nucleótidos pueden hibridarse, normalmente con menos del 25%, 15% o el 5% de desapareamientos, entre nucleótidos opuestos. Si fuera necesario se especificaría el porcentaje de complementariedad. Normalmente, las dos moléculas se seleccionan de forma que se hibriden en condiciones de alta rigurosidad.

Como se usa en este documento, un agente que modula la actividad de una proteína o expresión de un gen o ácido nucleico tanto disminuye o aumenta como altera de otro modo la actividad de la proteína o, de algún modo, regula por incremento o por disminución o altera de otro modo la expresión del ácido nucleico en una célula.

Como se usa en este documento, un efecto farmacéutico o efecto terapéutico se refiere a un efecto observado tras la administración de un agente previsto para el tratamiento de una enfermedad o trastorno o para la mejora de los síntomas de la misma.

Como se usa en este documento, “modular” y “modulación” o “alterar” se refieren a un cambio de una actividad de una molécula tal como una proteína. Actividades a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, actividades biológicas tales como transducción de señales. La modulación puede incluir un aumento en la actividad (es decir, regulación por incremento o actividad agonista), una disminución en la actividad (es decir, regulación por

disminución o inhibición) o cualquier otra alteración en una actividad (tal como un cambio en la periodicidad, frecuencia, duración, cinética u otro parámetro). La modulación puede depender del contexto y la modulación se compara normalmente con un estado designado, por ejemplo, la proteína natural, la proteína en un estado constitutivo o la proteína como se expresa en un tipo de célula designado o afección.

Como se usa en este documento, inhibir e inhibición se refieren a una reducción en una actividad con respecto a la actividad sin inhibir.

Como se usa en este documento, una composición se refiere a cualquier mezcla. Puede ser una disolución, suspensión, líquido, polvo, pasta, acuosa, no acuosa o cualquier combinación de los mismos.

Como se usa en este documento, una combinación se refiere a cualquier asociación entre dos o más artículos. La combinación puede ser dos o más artículos separados tales como dos composiciones o dos conjuntos, puede ser una mezcla de los mismos tales como una única mezcla de los dos o más artículos, o cualquier variación de los mismos. Los elementos de una combinación están generalmente funcionalmente asociados o relacionados. Un kit es una combinación envasada que opcionalmente incluye instrucciones para el uso de la combinación o elementos de la misma.

Como se usa en este documento, “enfermedad o trastorno” se refiere a una afección patológica en un organismo resultante de una causa o afección que incluyen, pero no se limitan a, infecciones, afecciones adquiridas, afecciones genéticas, y caracterizados por síntomas identificables. Las enfermedades y trastornos de interés en este documento son aquellos que implican activación de complemento, que incluyen aquellos mediados por activación de complemento y aquellos en los que la activación del complemento desempeña una función en la etiología o patología. Las enfermedades y trastornos también incluyen aquellos que se producen por la ausencia de una proteína tal como una inmunodeficiencia, y de interés en este documento son aquellos trastornos en los que no se produce la activación del complemento debido a una deficiencia en una proteína del complemento.

Como se usa en este documento, “tratar” un sujeto con una enfermedad o afección significa que los síntomas del sujeto están parcialmente o totalmente aliviados, o permanecen estáticos tras el tratamiento. Por tanto, el tratamiento engloba profilaxis, terapia y/o cura. La profilaxis se refiere a prevenir una posible enfermedad y/o una prevención del empeoramiento de síntomas o progresión de una enfermedad. El tratamiento también engloba cualquier uso farmacéutico de un interferón modificado y composiciones proporcionadas en este documento.

Como se usa en este documento, un agente terapéutico, pauta terapéutica, radioprotector o agente quimioterapéutico significan fármacos y farmacoterapias convencionales que incluyen vacunas que son conocidas para aquellos expertos en la materia. Los agentes radioterapéuticos son muy conocidos en la técnica.

Como se usa en este documento, tratamiento significa cualquier modo en el que los síntomas de una afección, trastorno o enfermedad u otra indicación mejoran o se alteran beneficiosamente de otro modo.

Como se usa en este documento, efecto terapéutico significa un efecto resultante del tratamiento de un sujeto que altera, normalmente mejora, los síntomas de una enfermedad o afección o que cura una enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de una composición, molécula o compuesto que produce un efecto terapéutico tras la administración a un sujeto.

Como se usa en este documento, el término “sujeto” se refiere a un animal, que incluye un mamífero tal como un ser humano.

Como se usa en este documento, un paciente se refiere a un sujeto humano.

Como se usa en este documento, mejora de los síntomas de una enfermedad o trastorno particular por un tratamiento, tal como por administración de una composición farmacéutica u otro agente terapéutico, se refiere a cualquier disminución, tanto permanente como temporal, duradera o transitoria, de los síntomas que pueden atribuirse a o asociarse a la administración de la composición o agente terapéutico.

Como se usa en este documento, prevención o profilaxis se refiere a procedimientos en los que se reduce el riesgo de desarrollar enfermedad o afección.

Como se usa en este documento, una cantidad eficaz es la cantidad de un agente terapéutico necesaria para prevenir, curar, mejorar, detener o detener parcialmente un síntoma de una enfermedad o trastorno.

Como se usa en este documento, la administración de una proteasa, tal como una proteasa modificada, se refiere a cualquier procedimiento en el que la proteasa se pone en contacto con su sustrato. La administración puede efectuarse *in vivo* o *ex vivo* o *in vitro.* Por ejemplo, para administración *ex vivo,* un fluido corporal tal como sangre se extrae de un sujeto y se pone en contacto fuera del cuerpo con la proteasa de no complemento modificada. Para administración *in vivo*, la proteasa modificada puede introducirse en el cuerpo, tal como por vías locales, tópicas,

sistémicas y/u otras vías de introducción. La administración *in vitro* engloba procedimientos tales como procedimientos de cultivo celular.

Como se usa en este documento, forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica.

Como se usa en este documento, una formulación de dosificación unitaria se refiere a una formulación para administración directa.

Como se usa en este documento, un “artículo de fabricación” es un producto que se hace y se vende. Como se usa en toda la presente solicitud, el término pretende englobar polipéptidos de proteasas modificados y ácidos nucleicos contenidos en los artículos de envasado.

Como se usa en este documento, fluido se refiere a cualquier composición que puede fluir. Por tanto, los fluidos engloban composiciones que están en forma de semisólidos, pastas, disoluciones, mezclas acuosas, geles, lociones, cremas y otras composiciones tales.

Como se usa en este documento, un “kit” se refiere a una combinación de un polipéptido de proteasa modificado o molécula de ácido nucleico proporcionado en este documento y otro artículo para un fin que incluye, pero no se limita a, administración, diagnóstico y evaluación de una actividad o propiedad biológica. Los kits incluyen opcionalmente instrucciones para su uso.

Como se usa en este documento, un extracto o lisado celular se refiere a una preparación o fracción que se prepara a partir de un célula lisada o rota.

Como se usa en este documento, animal incluye cualquier animal tal como, pero no se limita a, primates que incluyen seres humanos, gorilas y monos; roedores tales como ratones y ratas; aves tal como pollos; rumiantes tales como cabras, vacas, ciervos, ovejas; ovino tal como cerdos y otros animales. Animales no humanos excluyen seres humanos como el animal contemplado. Las proteasas proporcionadas en este documento son de cualquier fuente, animal, vegetal, procariota y fúngica. La mayoría de las proteasas son de origen animal, que incluyen de origen mamífero.

Como se usa en este documento, un control se refiere a una muestra que es sustancialmente idéntica a la muestra de prueba, excepto que no está tratada con un parámetro de prueba o, si es una muestra de plasma, puede ser de un voluntario normal no afectado con la afección de interés. Un control también puede ser un control interno.

Como se usa en este documento, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, referencia a compuesto que comprende “un dominio extracelular”“ incluye compuestos con uno o una pluralidad de dominios extracelulares.

Como se usa en este documento, los intervalos y cantidades pueden expresarse como “aproximadamente” un valor o intervalo particular. Aproximadamente también incluye la cantidad exacta. Por tanto, “aproximadamente 5 bases” significa “aproximadamente 5 bases” y también “5 bases”.

Como se usa en este documento, “opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia posteriormente descrito se produce o no se produce, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, un grupo opcionalmente sustituido significa que el grupo está sin sustituir o está sustituido.

Como se usa en este documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácido y otros compuestos están, a menos que se indique de otro modo, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (véase, (1972) Biochem. 11:1726).

B. PROCEDIMIENTO PARA EL CRIBADO PROTEASAS

Se proporcionan procedimientos para cribar proteasas con propiedades alteradas, particularmente especificidad y selectividad por sustrato. Los procedimientos también proporcionan proteasas alteradas tales que presentan actividad sustancialmente invariable o con actividad suficiente para un uso terapéutico. Los procedimientos proporcionados en este documento pueden emplearse con cualquier procedimiento para la modificación de proteasas y el diseño de proteasas modificadas. Tales procedimientos incluyen procedimientos al azar para producir bibliotecas, el uso de bibliotecas existentes y también procedimientos de evolución dirigida

Se ha empleado una variedad de esquemas de selección para identificar proteasas que tienen especificidad/selectividad por sustrato alterada, pero cada uno tiene limitaciones. Los procedimientos proporcionados en este documento vencen tales limitaciones. Generalmente, los esquemas de selección incluyen aquellos que 1) seleccionan la unión de proteasas o 2) seleccionan la catálisis de proteasas. Ejemplos de

estrategias que aprovechan la unión de proteasas incluyen, por ejemplo, el uso de análogos de estado de transición (TSA) y aquellos que emplean sustratos suicida de moléculas pequeñas. Un TSA es un compuesto estable que imita las características electrónicas y estructurales del estado de transición de una proteasa: reacción de sustrato. La interacción más fuerte entre una proteasa y el sustrato normalmente se produce en el estado de transición de una reacción. Un TSA se emplea como sustrato modelo para seleccionar proteasas con alta afinidad de unión. Un TSA nunca es un mimético perfecto de un estado de transición verdadero y sus síntesis son difíciles (Bertschinger y col. (2005) en Phage display in Biotech. and Drug Discovery (Sidhu S, ed), pág. 461-491). Una estrategia tal ha identificado variantes de proteasa con especificidad por sustrato alterada, pero tales proteasas presentan generalmente actividad reducida debido a que un requisito para la catálisis de proteasas no es parte del esquema de selección.

En una estrategia alternativa se han usado sustratos suicida de moléculas pequeñas (también llamados inhibidores basados en mecanismo) para seleccionar proteasas basándose en la unión. Tales sustratos suicida normalmente son inhibidores de moléculas pequeñas que se unen covalentemente al sitio activo de una enzima. Estos sustratos suicida contienen un electrófilo reactivo que reacciona con enzimas nucleófilas para formar un enlace covalente. La escisión de un enlace peptídico natural por la proteasa no se requiere para esta reacción. Normalmente, tales inhibidores producen electrófilos reactivos sólo tras la unión con la enzima correcta y realizando etapas catalíticas normales (véase, por ejemplo, Bertschinger y col. (2005) en Phage display in Biotech. and Drug Discovery (Sidhu S, ed), pág. 461-491). En muchos casos, el inhibidor del sustrato imita la conformación del primer estado de transición que participa en la catálisis, pero no permite la completitud del ciclo catalítico. Como resultado, el uso de tales inhibidores selecciona eficazmente la fuerte unión en lugar de la catálisis y produce la selección de enzima inactivas con disociación alterada del sustrato (Droge y col. (2006) ChemBioChem, 7:149-157). Por tanto, debido a su tamaño y a la falta de necesidad de la escisión del sustrato, no se repite la interacción de una proteasa con un sustrato de proteína natural.

También se ha intentado una estrategia de selección de proteasas que selecciona la catálisis en lugar de la unión (véase, por ejemplo, Heinis y col. (2001), Protein Engineering, 14: 1043-1052). Una de las principales limitaciones en el ensayo para la catálisis es que los productos de reacción difunden rápidamente después de completarse la reacción dificultando el aislamiento de la enzima catalíticamente activa. Por consiguiente, las estrategias que seleccionan la catálisis se basan en anclar el sustrato y la enzima a fago de forma que estén en estrecha proximidad. Por ejemplo, se ha usado la proteína calmodulina como agente de inmovilización (Demartis (1999) J Mol. Biol., 286:617-633). Los sustratos de reacción no están covalentemente anclados a enzimas de fago marcadas con calmodulina usando derivados de péptidos de unión a calmodulina. Tras la catálisis, el fago que expone el producto de reacción se aísla del fago no catalíticamente activo usando reactivos de afinidad anti-producto. Sin embargo, como el sustrato está unido a la partícula de fago, la reacción de catálisis puede impedirse. Por tanto, estos y otros procedimientos de selección de proteasas sufren limitaciones y no identifican proteasas con especificidad alterada y sustancialmente invariable con suficiente actividad para aplicaciones terapéuticas. Los procedimientos proporcionados en este documento tratan estas limitaciones.

En este documento se proporcionan procedimientos de selección de proteasas para identificar proteasas y/o proteasa variantes con especificidad por sustrato alterada, optimizada o mejorada. Tales proteasas se identifican para la optimización y el uso como proteasas terapéuticas que pueden escindirse e inactivar (o activar) dianas de proteína deseadas tales como, por ejemplo, dianas de proteína que participan en la etiología de una enfermedad o trastorno. En los procedimientos para el cribado de proteasas proporcionados en este documento, las proteasas candidatas son capturadas como complejos intermedios estables de la reacción enzimática de proteasas, y luego se identifican. Los complejos intermedios estables son normalmente complejos covalentes u otros complejos que permiten la separación de los mismos de moléculas no complejadas. Tales productos intermedios incluyen, por ejemplo, un producto intermedio de acil-enzima que permite la captura y en última instancia la identificación de las proteasas que tienen una especificidad por sustrato seleccionada o predeterminada. La captura (atrapamiento) de la proteasa se efectúa poniendo en contacto un conjunto de proteasas con un polipéptido de captura de proteasas que es escindido por la proteasa y, tras la escisión, forma el complejo estable. A modo de ejemplo de tales polipéptidos de captura de proteasas son serpinas, alta-2-macroglobulina y otras moléculas tales. El polipéptido de captura de proteasas puede producirse naturalmente y/o puede modificarse para seleccionar un sustrato diana particular.

En la práctica de los procedimientos, los conjuntos de proteasas, normalmente proteasas modificadas o mutantes y/o conjuntos de proteasas naturales, se ponen en contacto con un polipéptido de captura de proteasas que reacciona con la proteasa tras la escisión del sustrato para formar el complejo que contiene el producto intermedio atrapado. Estos procedimientos pueden usarse para identificar proteasas que tienen una especificidad/selectividad por sustrato deseada. Para lograr la identificación de proteasas que tienen una especificidad/selectividad por sustrato deseada, la secuencia de aminoácidos del enlace escindible, y/o secuencias de alrededor en el sitio reactivo tales como la secuencia del bucle reactivo o secuencia análoga, pueden modificarse en el polipéptido de captura de proteasas para imitar la secuencia de escisión del sustrato de un sustrato diana deseado.

La reacción de cribado se realiza poniendo en contacto un conjunto de proteasas con el polipéptido de captura de proteasas en condiciones en las que se forman complejos estables, normalmente complejos covalentes. Los complejos son de estabilidad suficiente para permitir su separación de otros complejos menos estables y

polipéptidos de captura de proteasas sin reaccionar.

Los polipéptidos de captura de proteasas pueden marcarse de forma identificable o marcarse por afinidad para facilitar la identificación de complejos. Por ejemplo, el marcado de los polipéptidos de captura de proteasas, tales como por un resto fluorescente, marca de afinidad u otro agente de marcado tal facilita el aislamiento del complejo de proteasa-inhibidor y la identificación de la proteasa seleccionada. Las proteasas seleccionadas pueden analizarse para actividad para evaluar la eficiencia proteolítica y especificidad por sustrato. Las proteasas identificadas o seleccionadas también pueden identificarse, tal como por secuenciación u otro protocolo de identificación, incluyendo procedimientos de espectrometría de masas, o por otros procedimientos de marcado para identificar proteasas seleccionadas en los complejos.

Los procedimientos proporcionados en este documento también incluyen etapas opcionales de cribado iterativo de forma que el procedimiento pueda realizarse una vez, o pueda realizarse en múltiples rondas en proteasas de una especificidad/selectividad y/o actividad de escisión deseada o predeterminada. Por ejemplo, la selección de proteasas puede incluir modificar al azar o empíricamente o sistemáticamente la proteasa seleccionada (en regiones elegidas como diana y/o a lo largo de la longitud) y repetir (en una, dos, tres, cuatro o más rondas) el procedimiento de poner en contacto las proteasas junto con uno o más polipéptidos de captura de proteasas.

Los procedimientos proporcionados en este documento pueden multiplexarse, tal como incluyendo dos o más polipéptidos de captura de proteasas diferencialmente marcados o diferencialmente identificables.

En los procedimientos proporcionados en este documento no es necesario que el polipéptido de captura de proteasas presente el 100% o incluso una eficiencia muy alta en la reacción de complejación en tanto que al menos un porcentaje detectable, normalmente al menos el 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más, pueda formar un complejo estable que pueda separarse o identificarse de otro modo de entre complejos menos estables o polipéptidos de captura de proteasas sin reaccionar. Por tanto, pueden seleccionarse proteasas en las que el reparto se produce en la reacción en la que hay el 100% de inhibición por el polipéptido de captura de proteasas tal como, por ejemplo, el 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 90%, 95%, 99% o más de inhibición de reacción catalizada por proteasa. En los procedimientos proporcionados en este documento, la rigurosidad de la selección y otros parámetros pueden modularse, tal como controlando el tiempo de reacción, temperatura, pH, fuerza iónica y/o biblioteca y concentraciones de sustrato. Las limitaciones de la especificidad también pueden modularse durante la selección incluyendo competidores tales como, por ejemplo, competidores específicos que contienen una secuencia de escisión del sustrato no deseada o clases más anchas de competidores tales como, por ejemplo, plasma humano.

Los procedimientos proporcionados en este documento también pueden realizarse poniendo en contacto un conjunto de proteasas con un polipéptido de captura de proteasas o mezclas de diferentes polipéptidos de captura de proteasas tal como multiplexando. Si se usa una pluralidad de diferentes polipéptidos de captura de proteasas, cada polipéptido de captura de proteasas puede marcarse individualmente y de forma distinta de manera que pueda detectarse de forma identificable. Un procedimiento tal permite el aislamiento y la identificación de múltiples proteasas de un conjunto de proteasas en una única reacción.

Los procedimientos proporcionados en este documento permiten cribar conjuntos de proteasas de una vez para identificar aquellos que tiene una especificidad por sustrato deseada o predeterminada. Los conjuntos de proteasas incluyen cualquier conjunto de proteasas, que incluye conjuntos de diversas proteasas naturales, proteasas modificadas, mezclas de las mismas, y también porciones proteolíticamente activas de las mismas. Puede emplearse cualquier conjunto. Los conjuntos también pueden prepararse como un conjunto de proteasas mutantes, o porciones proteolíticamente activas de las mismas que contienen la mutación. Tales conjuntos incluyen conjuntos combinatorios en los que los miembros en el conjunto contienen diversas mutaciones. La mutación puede ser aleatoria a lo largo de la longitud de una proteasa (o porción catalíticamente activa de la misma) o puede elegirse como diana para una posición o región particular tal como, por ejemplo, el sitio de unión de especificidad de la proteasa. Los procedimientos proporcionados en este documento pueden identificar y descubrir residuos de no contacto que previamente no se ha apreciado que participan como determinantes de la especificidad (es decir, residuos enterrados). Por tanto, los procedimientos de tecnología de selección de proteasas proporcionados en este documento pueden usarse para crear proteasas con especificidades y actividades completamente nuevas y/o para optimizar la especificidad o actividad de un indicio de proteasa existente.

C. POLIPÉPTIDOS DE CAPTURA DE PROTEASAS

Un polipéptido de captura de proteasas usado en los procedimientos proporcionados en este documento es un polipéptido o una porción de polipéptido que contiene un sitio reactivo que sirve de sustrato para una proteasa que tras la escisión produce la formación de un complejo intermedio de proteasa-sustrato que es estable. Generalmente, un polipéptido de captura de proteasas tal es uno que requiere la escisión de un enlace escindible (P1-P1') por la proteasa para proporcionar la generación de un complejo de sustrato-proteasa capturado. El complejo estable es normalmente un complejo irreversible formado por las estrechas interacciones entre la proteasa y el polipéptido de captura de proteasas, tal como debido a enlaces covalentes, iónicos, hidrófobos, u otros enlaces estrechos. Como

tal, el complejo es generalmente estable durante horas, días, semanas o más permitiendo así el aislamiento del complejo. En un ejemplo, el complejo intermedio estable puede ser un producto intermedio de acil-enzima que se forma tras la reacción de una serina o cisteína proteasa con un polipéptido de captura de proteasas. Más normalmente, tras la escisión del polipéptido de captura de proteasas, un cambio conformacional rápido en el complejo distorsiona la proteasa y previene la desacilación del complejo de acil-enzima. Por tanto, la inmunoadsorción de proteasas con polipéptidos de captura de proteasas permite la selección de la etapa limitante de la velocidad de la catálisis (es decir, escisión del enlace P1-P1' y acilación de la enzima), mientras que al mismo tiempo se forman complejos muy estrechos (es decir, covalentes) que se aíslan fácilmente a partir de mezclas de conjuntos.

Normalmente, tales polipéptidos de captura de proteasas son grandes (superiores a 100 aminoácidos), conteniendo proteínas de un único dominio una secuencia de sitio reactivo reconocida por una proteasa. Generalmente, la secuencia de escisión de sitio reactivo es parte de un bucle reactivo más grande que es flexible, está expuesto y es largo para hacer que sea un sustrato diana (Otlewski y col. (2005) The EMBO J. 24: 1303-1310); sin embargo, mientras que la captura de proteasas contiene una secuencia de sitio reactivo que puede escindirse por una proteasa, imitándose así la escisión del sustrato, puede usarse en los procedimientos proporcionados en este documento. Por tanto, cualquier polipéptido grande o polipéptido sintéticamente producido que contenga un enlace escindible escindido por una proteasa que produce el atrapamiento de una proteasa en un complejo estable a largo plazo puede usarse en los procedimientos proporcionados en este documento. A modo de ejemplo de tales polipéptidos de captura de proteasas son serpinas, tales como cualquiera descrita en este documento. Otros polipéptidos de captura de proteasas también pueden usarse en los procedimientos proporcionados en este documento, tales como cualquiera cuyo mecanismo de acción sea similar a aquellos de moléculas de serpina. Éstos incluyen, por ejemplo, moléculas similares a serpina sintéticas o recombinantemente generadas, o polipéptidos que contienen fragmentos contiguos o secuencias de una molécula de serpina que incluye una porción suficiente de un bucle del sitio reactivo de una molécula de serpina. Además, pueden usarse otros inhibidores de proteasa cuyo mecanismo de inhibición sea similar al de las serpinas tales como, por ejemplo, la proteína p35 de baculovirus que inhibe caspasas (Xu y col. (2001) Nature, 410:494-497; Otlewski y col. (2005) The EMBO J. 24: 1303-1310). Otros polipéptidos de captura de proteasas incluyen cualquiera que atrape una proteasa en un complejo estable que pueda ser fácilmente aislado tal como, pero no se limita a, alfa-2-macroglobulina.

1. SERPINAS: Estructura, función y expresión

Las serpinas (inhibidores de serina proteasas) son inhibidores de proteasas que son moléculas de proteína grandes (aproximadamente 330-500 aminoácidos) en comparación con otros inhibidores de serina proteasas que tienen normalmente aproximadamente menos de 60 aminoácidos. La superfamilia de las serpinas es la mayor y la más ampliamente distribuida de los inhibidores de proteasas. Hasta la fecha se han identificado más de 1.500 miembros de la familia de las serpinas en una variedad de animales, poxvirus, plantas, bacterias y arqueas (Law y col. (2006) Genome Biology, 7:216) diferentes, habiéndose estudiado hasta ahora más de cincuenta serpinas humanas diferentes. La mayoría de las serpinas humanas se encuentran en la sangre, en la que funcionan en un amplio intervalo de funciones reguladoras que incluyen, por ejemplo, cascadas inflamatorias, de complemento, de coagulación y fibrinolíticas. Las serpinas también funcionan intracelularmente para realizar funciones citoprotectoras tales como, por ejemplo, regular la liberación inapropiada de proteasas citotóxicas. Aunque la mayoría de las serpinas tiene una función inhibidora sobre la actividad de proteasa, algunas serpinas realizan otras funciones no inhibidoras tales como, pero no se limitan a, transporte de hormonas, globulina de unión a corticosteroides y regulación de la tensión arterial (Silverman y col. (2001) JBC, 276: 33293-33296). Entre las serpinas no inhibidoras están las globulinas de unión a esteroides y la albúmina de huevo. Normalmente, las serpinas inhiben la acción de serina proteasas, aunque se ha identificado que varias serpinas son inhibidores de cisteína proteasas similares a papaína o caspasas (Whisstock y col. (2005) FEBS Journal, 272: 4868-4873).

La identidad de secuencias entre los miembros de la familia de las serpinas es débil; sin embargo, sus estructuras están altamente conservadas. Por ejemplo, los miembros de la familia de las serpinas comparten aproximadamente el 30% de homología de secuencias de aminoácidos con la serpina alfa-1-antitripsina y tienen una estructura terciaria conservada. Estructuralmente, las serpinas están constituidas por tres hojas β (A, B y C) y 8-9 hélices α (A-I) que están organizadas en un dominio de barril β superior y un dominio helicoidal inferior. Los dos dominios están unidos por puentes por la hoja β de cinco cadenas, que es la principal característica estructural de las serpinas (Huntington y col. (2003), J. Thrombosis and Haemostasis, 1: 1535-1549). Las serpinas son proteínas metaestables de forma que sólo son parcialmente estables en su forma activa; requieren que la proteasa adopte una conformación completamente estable. Un bucle, llamado el bucle del sitio reactivo (RSL), es responsable de la conformación alterada de la molécula de serpina. El RSL es un estiramiento expuesto de aproximadamente 17 residuos de aminoácidos que sobresale por la parte superior de la molécula en una región entre las hojas β A y C. El RSL sirve de sitio de reconocimiento de la proteasa, y generalmente contiene los únicos determinantes de especificidad de la proteasa. La forma más estable de la estructura de la serpina es la forma escindida por RSL. Tras la escisión de la proteasa, la porción del extremo amino del RSL se inserta en el centro de la hoja β A para hacer la cadena cuatro de la hoja β de seis cadenas. Este cambio conformacional se llama la transición “estresada” a “relajada” (o S a R). Esta transformación se caracteriza por un aumento en la estabilidad térmica de la molécula debido a la reorganización de

la hoja β A de cinco cadenas a una forma antiparalela de seis cadenas (Lawrence y col. (2000), J Biol. Chem., 275: 5839-5844). En otras palabras, la estructura nativa de las serpinas es equivalente a un producto intermedio latente que sólo se convierte en una estructura más estable tras la escisión de la proteasa (Law y col. (2006) Genome Biology, 7:216).

Normalmente, las serpinas eligen como diana serina proteasas, aunque algunas serpinas inhiben las cisteína proteasas usando un mecanismo similar. El bucle RSL determina qué proteasas son elegidas como diana para la inhibición ya que proporciona un pseudo-sustrato para la proteasa diana. En efecto, la especificidad inhibidora de una serpina particular está mediada por la secuencia de RSL, que es la región más variable entre serpinas (Travis y col. (1990) Biol. Chem. Hoppe Seyler, 371: 3-11). El RSL imita la secuencia de reconocimiento de sustrato de una proteasa y así contiene un sitio reactivo numerado ...P_n-P_3-P_2-P_1'-P_2'-P_3'-P'_n... en la que el sitio reactivo es el enlace escindible entre P_1 y P_1'. Para la α1-antitripsina madura, la escisión en el enlace P1-P1' se produce en el enlace Met_{358}-Ser_{359} (correspondiente a los aminoácidos Met_{382} y Ser_{389} de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 1). El sitio de unión correspondiente para los residuos en la proteasa son ... S_n-S_3-S_2-S_1-S_1', S_2', S_3', S_n'-... En los procedimientos proporcionados en este documento, la modificación de la secuencia de RSL se hace para seleccionar proteasas de una biblioteca de exposición que muestra especificidad por sustrato alterada, como se trata más adelante en detalle.

2. Catálisis de proteasas, mecanismo inhibidor de serpinas y formación de producto intermedio de acil-enzima

Los procedimientos de selección de proteasas proporcionados en este documento explotan la capacidad de los polipéptidos para capturar proteasas tal como se ejemplifica por serpinas para identificar proteasas con especificidad por sustrato alterada. Los mecanismos de catálisis de proteasas diferencian ligeramente entre las clases de enzimas proteolíticas: serina, cisteína, aspárticas, treonina o metalo-proteasas. Por ejemplo, las serina peptidasas tienen un residuo de serina que participa en el centro activo, las aspártico tienen dos ácidos aspárticos en el centro catalítico, las peptidasas de tipo cisteína tienen un residuo de cisteína, las peptidasas de tipo treonina tienen un residuo de treonina y las metalo-peptidasas usan un ión metálico en el mecanismo catalítico. Generalmente, aquellas familias de proteasas que forman productos intermedios covalentes son la diana de los procedimientos de selección de proteasas proporcionados en este documento. Éstos incluyen, por ejemplo, miembros de la familia de las serina y cisteína proteasas. Como un ejemplo de serina proteasas, la primera etapa en la catálisis es la formación de un producto intermedio de acil-enzima entre el sustrato y la serina en el centro catalítico de la proteasa. La formación de este producto intermedio covalente avanza por un producto intermedio de estado de transición tetraédrico negativamente cargado y luego se escinde el enlace peptídico P1-P1' del sustrato. Durante la segunda etapa o desacilación, el producto intermedio de acil-enzima se hidroliza por una molécula de agua para liberar el péptido y para restaurar el hidroxilo de Ser de la enzima. La desacilación, que también implica la formación de un estado de transición tetraédrico, avanza por la vía de reacción inversa de acilación. Para la desacilación, una molécula de agua es el nucleófilo de ataque en lugar del residuo de Ser. El residuo de His en el centro catalítico de una serina proteasa proporciona una base general y acepta el grupo OH de la Ser reactiva.

Las serpinas inhiben la reacción de catálisis de tanto las serina como las cisteína proteasas diana usando la transición S a R como se menciona anteriormente. Su mecanismo de acción es único entre inhibidores de proteasas, destruyendo el sitio activo de la proteasa antes de que progrese la desacilación, impidiéndose así irreversiblemente la proteolisis tras la formación del producto intermedio de acil-enzima (Otlewski y col. (2005) The EMBO Journal, 24: 1303). El modelo cinético de la reacción de una serpina con una proteasa es idéntico al de la proteolisis de un sustrato (véase, por ejemplo, Figura 1; Zhou y col. (2001) J. Biol. Chem., 276: 27541-27547). Tras la interacción con una proteasa diana, la serpina forma inicialmente un complejo similar a Michaelis no covalente mediante interacciones de residuos en el RSL que flanquea el enlace escindible P1-P1' (Silverman y col. (2001), J. Biol. Chem., 276: 33293-33296). El residuo de serina (para serina proteasas) en el sitio activo de la proteasa ataca el enlace P1-P1', facilitando la escisión del enlace peptídico y la formación de un enlace éster covalente entre el residuo de serina y el carbonilo de esqueleto del residuo P1. Después de escindirse el RSL, el RSL se inserta en la hoja β A de la molécula de serpina. El primer residuo en insertarse es P14 (es decir, el aminoácido 345 en la α1-antitripsina madura que se corresponde con la posición de aminoácido T369 en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 1), y va seguido de la región bisagra flexible (P15-P9) del RSL (Buck y col. (2005) Mol. Biol. Evol., 22: 1627-1634). La inserción del RSL transporta la proteasa covalentemente unida con él, produciendo un cambio conformacional de la proteasa caracterizado por un sitio activo distorsionado (véase la Figura 1), además de una transición de la serpina a un estado “relajado”. El cambio conformacional de la proteasa altera la tríada catalítica del sitio activo de forma que la cadena lateral de P1 se elimina del sitio S1. El resultado neto de las transposiciones conformacionales es atrapar el producto intermedio de acil-enzima (Silverman y col. (2001), J. Biol. Chem., 276: 33293-33296).

La formación de una acil-enzima es importante para la interacción de serpina y, por tanto, las serpinas son normalmente específicas para clases de proteasas que tienen productos intermedios de acil-enzima en la catálisis. Entre esas clases de proteasas están predominantemente los miembros de la familia de las serina proteasas que incluyen aquellos en la superfamilia de las quimotripsinas y aquellos en la superfamilia de la subtilisinas de proteasas, que se describen más abajo en más detalle. Adicionalmente, las serpinas también son reactivas contra

cisteína proteasas que incluyen, por ejemplo, aquellas en la familia de la papaína y la familia de las caspasas de serina proteasas. Normalmente, las serpinas no inhiben proteasas de las familias metalo-, treonina, o aspártico. Por ejemplo, las interacciones de serpinas con metaloproteasas no producen un producto intermedio atrapado covalente, pero en su lugar la metaloproteasa escinde el inhibidor sin formación de ningún complejo (Li y col. (2004) Cancer Res. 64: 8657-8665).

Por tanto, aunque la mayoría de las serpinas inhiben las serina proteasas de la familia de las quimotripsinas, existen inhibidores de clase cruzada que inhiben las cisteína proteasas. Entre los inhibidores de clase cruzada están la serpina vírica CrmA y PI9 (SERPINB9), que ambas inhiben las caspasas 1, y SCCA1 (SERPINB3) que inhibe cisteína proteasas similares a papaína que incluyen las catepsinas L, K y S. El mecanismo de inhibición mediada por serpinas de serina proteasas parece que también se adapta a cisteína proteasas. Sin embargo, la diferencia es que el producto intermedio cinéticamente atrapado es un tioléster en vez de un oxiéster, como es el caso para las serina proteasas (Silverman y col. (2001) J. Biol. Chem., 276:33293-33296). La existencia de un enlace de tipo tioléster covalente estable es soportada por la detección de un complejo estable de SDS entre SCCA1 y la catepsina S (Silverman y col. (2001) J Biol. Chem., 276:33293-33296; Schick y col. (1998) Biochemistry, 37:5258-5266).

El par serpina-proteasa es altamente estable durante semanas hasta años dependiendo del par de serpina-proteasa; sin embargo, la disociación se producirá eventualmente para dar los productos de proteolisis normal (es decir, la serpina escindida y la proteasa activa; véase, por ejemplo, Zhou y col. (2001) J. Biol. Chem., 276: 27541-27547). Además, si el bucle RSL no se inserta lo suficientemente rápido en la proteasa, la reacción avanza directamente hacia el producto escindido. Este fenómeno se llama reparto y refleja la existencia de una vía ramificada que puede producirse que conduce tanto a un complejo inhibidor estable o reposición de la serpina en un sustrato tal como se representa en la Figura 1 como a la formación de un complejo inhibido frente a la vía no inhibidora (Lawrence y col. (2000), J. Biol. Chem., 275: 5839-5844). El reparto de una serpina puede modularse cambiando residuos en el bucle RSL, particularmente en la región bisagra del RSL que inicia la inserción de bucles (es decir, P14), o alterando la proteasa para la que interactúa óptimamente la serpina. Por ejemplo, la actividad inhibidora de la serpina inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) se diferencia entre las proteasas uPA, tPA y trombina, con una preferencia elegida como diana por uPA y tPA. Además, la variación del bucle RSL en, por ejemplo, la posición P14 de la región bisagra altera la preferencia elegida como diana de PAI-1: la mutación en aminoácidos cargados (es decir, Arg, Lys, Asp, Glu) reduce la actividad inhibidora de PAI-1 en cada uno de uPA, tPA y trombina; la mutación en aminoácidos neutros (es decir, His, Tyr, Gln, Asn) o en Gly que carece de una cadena lateral produce una actividad inhibidora reducida 10-100 veces de PAI-1 a tPA y trombina con respecto a uPA; y la mutación en aminoácidos hidrófobos no cambia la actividad inhibidora de PAI-1 con respecto a PAI-1 natural (Lawrence y col. (2000), J. Biol. Chem., 275: 5839-5844).

Un factor importante en el éxito de la inhibición mediada por serpina de la catálisis de proteasas es la longitud del bucle RSL, que debe ser una longitud precisa para garantizar que la serpina y la proteasa interactúen de una forma que proporcione el apalancamiento entre el cuerpo de la serpina y la proteasa para permitir el desplazamiento de la serina catalítica del sitio activo y la deformación de la proteasa (Zhou y col. (2001) J. Biol. Chem., 276: 27541-27547; Huntington y col. (2000) Nature, 407:923-926). En efecto, la proteasa es aplastada contra el cuerpo de la serpina. La mayoría de las serpinas tienen un RSL que tiene 17 residuos de longitud, aunque sólo se han identificado algunas con bucles de 16 residuos (es decir, a2-antiplasmina, inhibidor C1 y CrmA). Una serpina variante de α2-antiplasmina que tiene un bucle de 18 residuos también se ha identificado en un paciente con un trastorno por hemorragia, aunque esta variante no es una serpina inhibidora funcional (Zhou y col. (2001) J. Biol. Chem., 276: 27541-27547). Por tanto, el mecanismo inhibidor de las serpinas puede contener un acortamiento, pero no un alargamiento, del RSL (Zhou y col. (2001) J. Biol. Chem., 276: 27541-27547). Además de una conservación de la longitud del bucle entre los miembros de la familia de las serpinas, los RSL de serpinas también retienen generalmente una composición de región bisagra conservada (P15-P9) y normalmente no contienen residuos de P cargados ni voluminosos.

a. Serpinas a modo de ejemplo

Las serpinas usadas en los procedimientos proporcionados en este documento pueden ser cualquier polipéptido de serpina que incluye, pero no se limita a, polipéptidos recombinantemente producidos, polipéptidos sintéticamente producidos y serpinas extraídas de células, tejidos y sangre. Las serpinas también incluyen variantes alélicas y polipéptidos de diferentes especies que incluyen, pero no se limitan a, animales de origen humano y no humano, poxvirus, plantas, bacterias y arqueas. Normalmente, una variante alélica o de especies de una serpina se diferencia de una serpina nativa o natural aproximadamente o al menos el 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o el 99%. Las serpinas humanas incluyen cualquier serpina proporcionada en este documento (por ejemplo, en la Tabla 2 más adelante), isoformas de variantes alélicas, moléculas sintéticas de ácidos nucleicos, proteínas aisladas de tejidos humanos, células o sangre, y formas modificadas de cualquier polipéptido de serpina humana. Las serpinas también incluyen fragmentos de polipéptidos truncados, siempre y cuando esté presente una porción suficiente del bucle RSL para mediar en la interacción con una proteasa y formación de un producto intermedio de acil-enzima covalente.

TABLA 2: Serpinas a modo de ejemplo							
	Serpina	**Nombre de la proteína**	**Apodo**	**Función**	**Nº de acc**	**Polipéptido Maduro (aa)**	**SEC ID Nº**
Serpinas inhibidoras extracelulares	SERPINA1	Alfa-1-antitripsina	AIAT	Inhibe elastasa	P01009	25-418	1
	SERPINA2	Proteína relacionada con alfa-1-antitripsina	A1AU	Puede ser un pseudogen	P20848	22-420	2
	SERPINF2	Alfa-2-antiplasmina	A2AP	Inhibe plasmina y tripsina	P08697	40-491	3
	SERPINA3	Alfa-1-antiquimotripsina	AAC T	Inhibe catepsina G neutrófila y quimasa de los mastocitos	P01011	24-423	4
	SERPINC1	Antitrombina-III	ANT3	Regula la cascada de la coagulación de la sangre; inhibidor de trombina y del factor Xa	P01008	33-464	5
	SERPIND1	Cofactor II de heparina	HEP2	Regula la cascada de la coagulación de la sangre; inhibidor de trombina	P05546	20-499	6
	SERPING1	Inhibidor de la proteasa del plasma C1	IC1	Regulación de la activación del complemento, coagulación de la sangre, fibrinólisis y la generación de cininas; inhibidor de la Cl esterasa	P05155	23-500	7
	SERPINA5	Inhibidor de las serina proteasas del plasma, inhibidor de proteínas C	IPSP, PAI-3	Inhibe proteína C activada y activadores de plasminógeno	P05154	20-406	8
	SERPINA4	Kalistatina	KAIN, PI4	Inhibe actividades amidolíticas y de quininogenasa de la calicreína de tejido humano	P29622	21-427	9
	SERPINII	Neuroserpina	NEUS, PII2	Formación o reorganización de conexiones sinápticas y plasticidad sináptica; inhibidor de tPA, uPA y plasmina	Q99574	17-410	10

(continuación)

TABLA 2: Serpinas a modo de ejemplo

	Serpina	Nombre de la proteína	Apodo	Función	Nº de acc	Polipéptido Maduro (aa)	SEC ID Nº
	SERPINE1	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno	PAI1	Regulación de la fibrinólisis; inhibidor de trombina, uPA, tPA y plasmina	P05121	24-402	11
	SERPIN12	Inhibidor de serina proteasas derivadas de mioepitelio	PII4	Inhibición de metástasis de cáncer	075830	19-405	12
	SERPINA10	Inhibidor de proteasas dependientes de la proteína Z	ZP1	Inhibe el factor Z y XI	Q9UK55	22-444	13
	SERPINE2	Proteasa nexina I, precursor de la nexina derivado de la glía	PI7, GDN, PN-1	Inhibición de uPA y tPA	P07093	20-398	14
Intracelular inhibidoras Serpinas	SERPINB1	Inhibidor de elastasa de leucocitos, inhibidor de elastasa neutrófila de monocitos	ILEU	Inhibición de proteasa neutrófila	P30740	1-379	15
	SERPINB2	Inhibidor 2 del activador del plasminógeno	PAI2	Activador del plasminógeno de tipo tejido, señalización intracelular; inhibición de uPA	P05120	1-415	16
	SERPINB6	Inhibidor de trombina placentaria	PT16	Inhibe trombina	P35237	1-376	17
	SERPINB10	Bomapin	SB10, P110	Hematopoyesis, inhibición de trombina y tripsina	P48595	I-397	18
	SERPINB11	Epipin	SB11		Q96P15	I-392	19
	SERPINB12	Yukopin	SB12	Inhibe tripsina y plasmina	Q96P63	1-405	20
	SERPINAB13	Headpin	SB13, P113	Proliferación o diferenciación de queratinocitos, inhibición de las catepsinas L y K	Q9UIV8	1-391	21

(continuación)

TABLA 2: Serpinas a modo de ejemplo

	Serpina	Nombre de la proteína	Apodo	Función	Nº de acc	Polipéptido Maduro (aa)	SEC ID Nº
	SERPINB3	Antígeno 1 de carcinoma de células escamosas	SCC1	Modula la respuesta inmunitaria hacia tumores, inhibición de las catepsinas L, K, S y V, y papaína	P29508	1-390	22
	SERPINB4	Antígeno 2 de carcinoma de células escamosas	SCC2	Modula la respuesta inmunitaria hacia tumores, inhibición de la catepsina G y quimasa	P48594	1-390	23
	SERPINB7	Megsina	SPB7	Maduración de megacariocitos	075635	1-390	24
	SERPINB8	Antiproteinasa 8 citoplásmica	SPB8, PI8	Inhibición de furina	P50452	1-374	25
	SERPINB9	Antiproteinasa 9 citoplásmica	SPB9, PI9	Inhibidor de granzima B	P50453	1-376	26
	SERPINB6	Inhibidor 6 de proteinasa, inhibidor de trombina placentaria	PI6, PTI	Inhibición de catepsina G, inhibe trombina	P35237	1-376	27
Serpinas no inhibidoras	SERPINA8	Angiotensinógeno	ANG T	Regulación de la tensión arterial, precursor de hormonas	P01019	34-485	28
	SERPINA6	Globulina de unión a corticosteroides	CBG	Vehículo de hormonas (glucocorticoides y progestinas), unión a cortisol	P08185	23-405	29
	SERPINH1	Proteína de choque térmico de 47 kDa	HS47	Chaperona molecular para colágeno	P29043	18-417	30
	SERPINF1	Factor derivado de epitelio pigmentario	PEDF	Induce diferenciación neuronal en células de retinoblastoma; inhibidor de angiogénesis	P36955	20-418	31
	SERPINB5	Maspina	MAS P	Supresor de tumores, evita metástasis	P36952	1-375	32
	SERPINH2	Proteína 2 de unión a colágeno	SIH2	Chaperona molecular para colágeno	P50454	19-418	33
	SERPINA7	Proteína de unión a tiroxina	THB G	Transporte de la hormona tiroides, unión a tiroxina	P05543	21-415	34

(continuación)

TABLA 2: Serpinas a modo de ejemplo							
	Serpina	**Nombre de la proteína**	**Apodo**	**Función**	**Nº de acc**	**Polipéptido Maduro (aa)**	**SEC ID Nº**
	SERPINA9	Proteína del transcrito 1 expresado en linfocitos B del centro germinal	GCET 1	Mantenimiento de linfocitos B sin tratamiento previo	Q86WD7	24-417	35
	SERPINA12	Vaspina		Adipocitocina sensibilizada a insulina	Q8IW75	21-414	36
	SERPINA11				Q86U17	20-422	37
	SERPINA13				Q6UXR4	22-307	38

Normalmente, una serpina usada en los procedimientos proporcionados en este documento es una serpina inhibidora, o fragmento de la misma, que puede formar un producto intermedio de acil-enzima covalente entre la serpina y la proteasa. Generalmente, una serpina tal se usa para seleccionar proteasas normalmente elegidas como diana por la serpina cuando están próximo a producirse la inhibición completa de la proteasa y el reparto se minimiza entre el complejo inhibidor y el sustrato de serpina escindido. La Tabla 3 representa ejemplos de serina proteasas y sus inhibidores de serpina relacionados. Se espera que tales pares de serpina/proteasa tengan una alta constante de asociación o constante de velocidad de segundo orden de inhibición y bajo o ningún reparto en un complejo no inhibidor. Por ejemplo, el principal inhibidor fisiológico de t-PA es la serpina PAI-1, una glicoproteína de aproximadamente 50 kD (Pannekoek y col. (1986) EMBO J., 5:2539-2544; Ginsberg y col., (1980) J. Clin. Invest., 78:1673-1680; y Carrell y col. In: Proteinase Inhibitors, Ed. Barrett, A.J. y col., Elsevier, Ámsterdam, páginas 403-420 (1986). En los procedimientos proporcionados en este documento también pueden usarse otros pares de serpina/proteasa, sin embargo, incluso cuando las constantes de asociación son inferiores y el reparto es mayor. Por ejemplo, aunque las constantes de asociación de otras serpinas, tales como el inhibidor de la Cl esterasa y alfa-2-antiplasmina con tPA, sean órdenes de magnitud inferiores a los de PAI-1 (Ranby y col. (1982) Throm. Res., 27:175-183; Hekman y col. (1988) Arch. Biochem. Biophys., 262:199-210), estas serpinas inhiben tPA (véase, por ejemplo, Lucore y col. (1988) Circ. 77:660-669).

TABLA 3:

Serina Proteasa	**Inhibidor de serpina relacionado**
Proteína C activada	Inhibidor PAI-1 de la proteína C
C1 esterasa	Inhibidor de la C1 esterasa
Catepsina G	Alfa-1-antitripsina Alfa-1-antiquimotripsina
Quimasa	Alfa-1-antiquimotripsina
Quimotripsina	Alfa-1-antiquimotripsina Alfa-2-antiplasmina Contrapsina
Factores de coagulación (VIIa, Xa, XIa, XIIa)	Antitrombina III Inhibidor de la C1 esterasa
Elastasa	Alfa-1-antitripsina
Calicreína	Inhibidor de la C1 esterasa Alfa-1-antitripsina
Plasmina	Alfa-2-antiplasmina
Trombina	Antitrombina III Cofactor II de la heparina
tPA	PAI-1, PAI-2, PAI-3
Tripsina	Alfa-1-antitripsina Proteína regulada por hormona del crecimiento
Proteasa similar a tripsina	Proteasa nexina I
u-PA	PAI-1, PAI-2, PAI-3

Por tanto, generalmente, una serpina usada para la selección de una proteasa en los procedimientos proporcionados en este documento da un producto de reacción en el que el 80%, 90%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o el 100% del producto de reacción es la formación del complejo inhibidor. En algunos casos, sin embargo, el aumento del reparto entre una serpina y proteasa puede producirse en los procedimientos proporcionados en este documento, tal como si la serpina usada en el procedimiento no eligiera óptimamente como diana la proteasa. Por tanto, en los procedimientos proporcionados en este documento, una serpina puede usarse para seleccionar una proteasa en la que la reacción resultante conduce al o a aproximadamente el 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75% o más de un complejo inhibidor estable y el resto del producto es un sustrato de serpina escindido. Factores que pueden alterarse para optimizar la selección de proteasas en las que se produce el reparto incluyen, por ejemplo, aumento de la concentración de serpina y aumento del tiempo de reacción. En algunos casos, otras serpinas no inhibidoras, o mutantes de las mismas como se trata más adelante, pueden usarse en los procedimientos proporcionados en este documento, mientras que la proteasa diana para la selección puede interactuar con el sustrato de serpina para dar un complejo inhibidor covalente que puede capturarse.

i. PAI-1

A modo de ejemplo de serpinas usadas en los procedimientos de selección de proteasas es el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), o variantes del mismo. El PAI-1 es el principal inhibidor del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y urocinasa o activador del plasminógeno urinario (u-PA), que son proteasas que participan en la fibrinólisis debido a la activación de plasminógeno. El PAI-1 tiene una constante de velocidad de segundo orden para t-PA y u-PA de aproximadamente 2×10^7 $M^{-1}s^{-1}$. El PAI-1 participa en invasión tumoral, fibrinólisis, migración celular, remodelación de tejido, involución de tejido, ovulación, inflamación, invasión de trofoblastos y transformación maligna (Salonen y col. (1988) J Biol. Chem., 264: 6339-6343). El PAI-1 se produce principalmente por el endotelio,

pero también es secretado por otros tipos de tejido tales como, por ejemplo, tejido adiposo. Otros inhibidores del activador del plasminógeno relacionados incluyen PAI-2 y PAI-3. El PAI-2, por ejemplo, también es un inhibidor de u-PA y t-PA, pero es secretado por la placenta y normalmente sólo está presente en altas cantidades durante el embarazo.

El PAI-1 es una glicoproteína monocatenaria que tiene una secuencia de precursor expuesta en SEC ID Nº: 11, que incluye una secuencia señal de 23 aminoácidos que cuando se escinde produce una secuencia madura de 379 aminoácidos. Como las otras serpinas, el PAI-1 hace una transición de una forma latente a una forma activa tras la escisión por una proteasa en su sitio reactivo P1-P1' localizado en Arg^{346}-Met^{347} (es decir, correspondiente a los aminoácidos Arg^{369} y Met^{370} de una secuencia de precursor expuesta en SEC ID Nº: 11), produciendo así la formación de un complejo covalente estable y la inactivación de la proteasa unida. Sin embargo, a diferencia de otras serpinas, el PAI-1 adopta una transición latente produciendo espontáneamente una forma intacta inactiva altamente estable, pero covalentemente intacta, por lo que los residuos P15 a P4 del RSL se insertan en la hoja β A para formar cuatro cadenas de la hoja β (es decir, s4A), y los residuos P3 a P10' forman un bucle extendido en la superficie de la molécula (De Taeye y col. (2003) J Biol. Chem., 278: 23899-23905). Por tanto, el PAI-1 activo es relativamente inestable a 37ºC, presentando una semivida de sólo 2,5 horas antes de la conversión espontánea en una conformación latente. Sin embargo, esta forma latente puede reactivarse por desnaturalización tal como por desnaturalización con dodecilsulfato de sodio, cloruro de guanidinio y urea (Declerek y col. (1992) J. Biol. Chem., 267: 11693-11696) y calor (Katagiri y col. (1988) Eur J. Biochem., 176: 81-87). La forma activa de PAI-1 también se estabiliza por la interacción con vitronectina. Se ha identificado que el PAI-1 mutante no puede experimentar una conversión a una conformación latente y, por tanto, es estable a temperatura y pH elevados durante periodos de tiempo prolongados (véase, por ejemplo, Berkenpas y col. (1995) The EMBO J., 14:2969-2977).

Las modificaciones de serina proteasas (es decir, t-PA o u-PA) y/o de la serpina inhibidora (es decir, PAI-1) se han hecho para modular o alterar las constantes de velocidad secundarias de la inhibición de manera que hagan proteasas resistentes a la inhibición por su inhibidor de serpina relacionado, o variante del mismo, tal como para su uso en aplicaciones terapéuticas en las que se desea la actividad de la proteasa natural (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº de serie 5.866.413; 5.728.564; 5.550.042; 5.486.602; 5.304.482).

ii. Antitrombina (AT3)

Otra serpina a modo de ejemplo, o variante de la misma, para su uso en los procedimientos en este documento es la antitrombina (AT3). La AT3 también es un miembro de la familia de las serpinas e inactiva varias enzimas que incluyen, por ejemplo, aquellas del sistema de coagulación tales como, pero no se limitan a, factor X, factor IX, factor II (trombina), factor VII, factor XI y factor XII. Normalmente, la antitrombina se encuentra predominantemente en la sangre en la que, por ejemplo, previene o inhibe la coagulación bloqueando la función de la trombina. La actividad de AT3 aumenta la presencia de uno o más cofactores, normalmente heparina. Tras la interacción con heparina, la AT3 experimenta una transposición conformacional que implica la expulsión del bucle de la estructura de la serpina y la exposición de P1, produciendo un estructura de AT3 que tiene una conformación expuesta accesible a proteasas. Además, la heparina pueden unirse tanto a la proteasa como al inhibidor, acelerando así el mecanismo inhibidor (Law y col. (2006) Genome Biology, 7(216): 1-11).

La secuencia génica para AT3 codifica un ADN que se extiende siete exones que codifica una proteína precursora expuesta en SEC ID Nº: 5. La escisión de la secuencia señal correspondiente a los aminoácidos 1-32 de la secuencia expuesta en SEC ID Nº: 5 produce una proteína madura de 432 aminoácidos que tiene un peso molecular de aproximadamente 58.000 dalton. Seis de los aminoácidos son cisteínas, que producen la formación de tres enlaces disulfuro intramoleculares. Las posiciones P4-P2' en el RSL de AT3 contienen los residuos de aminoácidos IAGRSL (SEC ID Nº: 478), que se corresponden con los aminoácidos 422-427 en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 5, en la que la escisión en el sitio reactivo P1-P1' se produce entre los aminoácidos Arg^{425}-Ser^{426}.

3. Otros polipéptidos de captura de proteasas

En la técnica se conocen o pueden identificarse polipéptidos de captura de proteasas adicionales que presentan un mecanismo de inhibición similar a las serpinas (por ejemplo, escisión del sustrato diana por una proteasa que produce un producto intermedio estable y un cambio conformacional en la estructura de la proteasa). Tales polipéptidos de captura de proteasas se contemplan para su uso en los procedimientos proporcionados en este documento. A modo de ejemplo de un polipéptido de captura de proteasas tal es p35. Además, en los procedimientos proporcionados en este documento puede usarse cualquier otra molécula que sea escindida por una proteasa que produce el atrapamiento de una proteasa en un complejo estable de larga duración.

a. p35

Por ejemplo, la proteína p35 del baculovirus (SEC ID Nº: 473), que es un inhibidor de caspasa de amplio espectro, puede inhibir caspasas de este modo (Xu y col. (2001) Nature 410:494-497; Xu y col. (2003) J. Biol. Chem. 278(7):5455-5461). La escisión del enlace P_1-P_1' de p35 (en el sitio de escisión de caspasa $DQMD^{87}$) por caspasas

produce un producto intermedio de tioéster covalente entre el segmento amino del bucle de p35 (Asp87) y el residuo de cisteína de la tríada catalítica de caspasa (Cys350 en la caspasa 8). Tras la formación del enlace tioéster, la proteasa experimenta un cambio conformacional que permite que el segmento amino del bucle escindido se entierre en la caspasa, mientras que el extremo N de p35 que contiene un residuo Cys en la posición 2 se inserta en el sitio activo de la caspasa, bloqueando así la accesibilidad del disolvente del residuo His 317 a la caspasa 8. Por tanto, la inaccesibilidad a la molécula de agua hidrolítica previene la posterior hidrólisis del enlace tioéster.

Inhibidores de caspasa vírica similares, además de p35, incluyen, pero no se limitan a, p49 (SEC ID Nº: 491) y la el gen de la viruela vacuna CrmA de serpina (SEC ID Nº: 492). El inhibidor de p49 presenta un mecanismo de inhibición de caspasa similar al de p35 en el que se forma un enlace tioéster estable con el sitio activo de la caspasa tras la escisión de la secuencia de reconocimiento de la caspasa p49 $TVTD^{94}$.

Sustratos diana para el cribado usando los procedimientos proporcionados en este documento pueden incluir un polipéptido del inhibidor de la caspasa vírica tal como polipéptido de p35, p49 o CrmA. Los procedimientos de modificación del bucle RSL de serpinas proporcionados en este documento pueden adaptarse fácilmente a la modificación de polipéptidos del inhibidor de la caspasa vírica. Por ejemplo, el sitio diana para la escisión en el RSL de p35 puede modificarse de manera que se seleccionen proteasas que tienen una reactividad o especificidad alterada por un sustrato diana. En p35 natural, el reconocimiento de caspasa se encuentra en las posiciones de aminoácidos 84-87 ($DQMD^{87}$).

Por tanto, las modificaciones a los polipéptidos del inhibidor de la caspasa vírica pueden incluir modificaciones que alteran la secuencia de escisión y/o residuos de aminoácidos de alrededor. Por ejemplo, tales polipéptidos del inhibidor de la caspasa modificados tales como, por ejemplo, un polipéptido de p35, p49 o CrmA, pueden diseñarse para imitar la secuencia de escisión de un sustrato diana deseado tal como, por ejemplo, un sustrato diana que participa en la etiología de una enfermedad o trastorno. Cualquier modificación en la secuencia del bucle RSL de un polipéptido del inhibidor de la caspasa vírica puede hacerse en los procedimientos proporcionados en este documento.

Los polipéptidos del inhibidor de la caspasa vírica tales como un polipéptido de p35, p49 o CrmA usados en los procedimientos proporcionados en este documento pueden ser cualquier polipéptido del inhibidor de la caspasa vírica que incluye, pero no se limita a, polipéptidos recombinantemente producidos, polipéptidos sintéticamente producidos y polipéptido de p35 o p49 producido por procedimientos de purificación de baculovirus. Los polipéptidos del inhibidor de la caspasa vírica también incluyen variantes alélicas de polipéptidos tales como variantes de polipéptidos de p35, p49 o CrmA.

b. Alfa-macroglobulinas (aM)

La familia de las alfa-macroglobulinas (aM) de proteasas incluyen inhibidores de proteasas tales como el inhibidor de proteasas a modo de ejemplo alfa-2-macroglobulina (a2M; SEC ID Nº: 490), y se contemplan para su uso como captura de proteasas en los procedimientos proporcionados en este documento. Las moléculas de aM inhiben todas las clases de proteasas. Las capturas de proteasas aM se caracterizan por un mecanismo de inhibición similar que implica la escisión de una región cebo del inhibidor por una proteasa. La región cebo es un segmento que es susceptible a la escisión proteolítica y que, tras la escisión, inicia un cambio conformacional en la molécula de aM produciendo el colapso de la estructura alrededor de la proteasa. Para la secuencia de a2M a modo de ejemplo expuesta en SEC ID Nº: 490, la región cebo se corresponde con los aminoácidos 690-728. En el complejo estable de aM-proteasa resultante, el sitio activo de la proteasa está estéricamente protegido, disminuyendo así el acceso a sustratos de proteasa normal. Normalmente, la proteasa atrapada sigue siendo activa contra sustratos de péptidos pequeños, pero pierde su capacidad para interactuar con sustratos de proteínas grandes o inhibidores. Además, las moléculas de aM se caracterizan por la presencia de un tioléster reactivo que inactiva la capacidad inhibidora haciendo reaccionar el tioléster con aminas. Además, el cambio conformacional que se produce tras la escisión de la región cebo expone un dominio de unión al receptor del extremo COOH conservado (RBD). La exposición de la secuencia del RBD facilita la eliminación del complejo de aM-proteasa de la circulación.

4. Competidores de captura de proteasas

Los competidores pueden usarse en los procedimientos proporcionados en este documento para modular las limitaciones de la especificidad y selectividad de una proteasa seleccionada por un sustrato diana. Los competidores pueden ponerse en contacto con la proteasa, o conjuntos de la misma, en cualquier momento, tal como antes o después de poner en contacto la proteasa con el polipéptido de captura de proteasas deseado, o el competidor y el polipéptido de captura de proteasas deseado pueden ponerse en contacto con la proteasa simultáneamente. Los competidores pueden ser competidores específicos o competidores amplios.

Se diseñan competidores específicos que imitan un sustrato no diana predeterminado y así actúan de posibles fuera de diana predeterminadas. Normalmente, tales competidores no están marcados, de manera que no seleccionan los complejos de proteasa estables que forman. Además, tales competidores se añaden en gran exceso, normalmente exceso molar, con respecto al polipéptido de captura de proteasas diseñado usado en el esquema de selección, de

forma que los competidores se unen a las proteasas no deseadas en el conjunto. En un ejemplo de competición específica, dos polipéptidos de captura de proteasas diferentes, cada uno diseñado para imitar diferente reconocimiento de sustrato, se ponen en contacto con un conjunto de proteasas en el que sólo uno de los polipéptidos de captura de proteasas está marcado detectablemente. Por ejemplo, un competidor puede incluir un polipéptido de captura de proteasas que está diseñado para que su sitio reactivo imite la secuencia de escisión de un sustrato no diana. Por tanto, un competidor tal como una serpina puede diseñarse para tener sus residuos del RSL P4-P1' sustituidos por la secuencia de escisión de un sustrato no diana predeterminado. El competidor puede usarse en procedimientos en combinación con un polipéptido de captura de proteasas tal como, por ejemplo, otro polipéptido de serpina cuya secuencia de RSL se ha modificado para contener aminoácidos en las posiciones P4-P1' que imitan la secuencia de escisión de un sustrato diana deseado o predeterminado, y que está marcado para el aislamiento del mismo. Por tanto, ambos polipéptidos de captura de proteasas seleccionan proteasas que presentan selectividad por la secuencia de escisión diana o no diana, pero sólo aquellos complejos de proteasa estables que presentan la especificidad por sustrato diana deseada y que están detectablemente marcados pueden aislarse de la reacción. Otros ejemplos de competidores específicos incluyen, por ejemplo, el polipéptido de captura de proteasas nativo para el que el sitio reactivo se ha modificado en los procedimientos proporcionados en este documento. El Ejemplo 6 ejemplifica una estrategia tal en la que una serpina AT3 purificada de plasma se usa como competidor contra la serpina modificada $AT3^{SLGR-KI}$.

Los competidores amplios también pueden usarse en los procedimientos proporcionados en este documento para limitar la especificidad y selectividad de proteasas seleccionadas. Ejemplos de competidores amplios incluyen, por ejemplo, plasma humano o suero humano que contiene una variedad de inhibidores de proteasas naturales. Alternativamente puede generarse una amplia biblioteca de moléculas pequeñas de polipéptidos de captura de proteasas en la que cada posición P2, P3 o P4 está hecha para que sea diferente tal como, por ejemplo, una biblioteca Acxxx-Thiaphine.

5. Polipéptidos de captura de proteasas variantes

Los polipéptidos de captura de proteasas que han sido modificados en su sitio reactivo para tener una secuencia de escisión alterada pueden usarse en los procedimientos proporcionados en este documento para seleccionar proteasas con un sustrato diana deseado o predeterminado. Por tanto, las capturas de proteasas se modifican en la región de su secuencia que sirve de sitio de escisión reconocido de una proteasa de manera que se seleccionen proteasas que tienen una reactividad o especificidad alterada por un sustrato diana. Por ejemplo, las serpinas pueden modificarse para tener una secuencia de escisión alterada en o alrededor del enlace escindible en el bucle RSL. En otro ejemplo, a2M puede modificarse en su región cebo para tener una secuencia de escisión alterada. Tales capturas de proteasas modificadas pueden diseñarse para imitar la secuencia de escisión de un sustrato diana deseado tal como, por ejemplo, un sustrato diana que participa en la etiología de una enfermedad o trastorno.

Cualquier modificación en la secuencia del bucle RSL de una molécula de serpina puede prepararse en los procedimientos proporcionados en este documento. En la siguiente Tabla 4 se exponen los alineamientos de secuencias de RSL de serpinas naturales a modo de ejemplo. En la siguiente tabla, los números que designan las posiciones P15 a P5' son con respecto a una molécula de α1-antitripsina madura (correspondiente a los aminoácidos 367- 387 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 1). La identidad de las secuencias del bucle RSL son conocidas para aquellos expertos en la materia y/o puede determinarse por alineamientos tales como por alineamiento con serpinas como se exponen en la siguiente Tabla 4.

TABLA 4: ALINEAMIENTO DE LA SECUENCIA DEL BUCLE RSL*

SERPINA	Secuencia del bucle RSL					SEC ID Nº
	$_{343}P_{15}$	P_{10}	P_4	P_1P_1'	$P_5'_{363}$	
Serpina 1B de *Manduca sexta*	EGAEAAAANAFGIVPKSLILY					397
Serpina 1K de *Manduca sexta*	EGAEAAAANAFKITTYSFHFV					398
α1-Antiquimotripsina	EGTEASAATAVKITLLSALVE					399
Antitrombina-III	EGSEAAASTAVVIAGRSLNPN					400
PAI-II	EGTEAAAGTGGVMTGRTGHGG					401
α1-antitripsina	KGTEAAGAMFLEAIPMSIPPE					402
PAI-I	SGTVASSSTAVIVSARMAPEE					403
PAI-III	SGTRAAAATGTIFTFRSARLN					404
Albúmina de huevo	AGREVVGSAEAGVDAASVSEE					405

* adaptada de Ye y col. (2001) Nature Structural Biology 8: 979

Por tanto, las secuencias de aminoácidos dentro del bucle RSL de una serpina correspondiente a uno cualquiera o más de los aminoácidos en el sitio reactivo de una serpina (es decir, uno cualquiera o más de los aminoácidos correspondientes a las posiciones P15 a P5' tal como se exponen, por ejemplo, en la Tabla 4 anterior) pueden modificarse. Normalmente, los aminoácidos que son parte de la región de bisagra de la secuencia del bucle RSL no están modificadas (es decir, los aminoácidos correspondientes a las posiciones P15-P9). En un ejemplo, uno o más aminoácidos en la posición P1 y/o P1' se modifican correspondientemente a aquellos aminoácidos que flanquean el enlace escindible. En otro ejemplo se modifican uno cualquiera o más de los aminoácidos correspondientes a las posiciones de sitio reactivo P4-P2'. Por ejemplo, P4-P1' de PAI-1 es VSARM (SEC ID Nº: 378), en la que la escisión se produce entre los aminoácidos R (PI) y M (P1'). La modificación de cualquiera o más de los aminoácidos de la secuencia VSARM puede hacerse para modificar la secuencia de escisión de PAI-I para seleccionar proteasas con especificidad alterada. El Ejemplo I ejemplifica la modificación de PAI-I en el que la secuencia VSARM en el bucle del sitio reactivo se modifica para ser RRARM (SEC ID Nº: 379). En otro ejemplo, el bucle del sitio reactivo de la secuencia VSARM puede modificarse a la PFGRS del sustrato de péptido eficiente conocido (SEC ID Nº: 389). Tal PAI-1 mutante a modo de ejemplo se expone en SEC ID Nº: 610 y 611.

En otro ejemplo, las modificaciones pueden hacerse en el RSL de antitrombina III (AT3). Por ejemplo, P4-P1' de AT3 es IAGRSL (SEC ID Nº: 478), en la que la escisión se produce entre los aminoácidos R (PI) y S (P1'). La modificación de uno cualquiera o más de los aminoácidos de la secuencia IAGRSL puede hacerse para modificar la secuencia de escisión de AT3 para seleccionar proteasas con especificidad alterada. Los Ejemplos 6 y 7 ejemplifican la modificación de AT3 en la que la secuencia IAGRSL en el bucle del sitio reactivo se modifica para ser RRVRKE (SEC ID Nº: 498). En otro ejemplo, la secuencia de aminoácidos IAGRSL en el bucle del sitio reactivo puede modificarse a SLGRKI (SEC ID Nº: 479). Se hicieron otros polipéptidos de AT3 modificados que contienen el reemplazo de la secuencia de aminoácidos IAGRSL con la secuencia de aminoácidos SKGRSL (SEC ID Nº: SO1) o la secuencia de aminoácidos PRFKII (SEC ID Nº: 503). Tales moléculas de AT3 mutantes a modo de ejemplo se exponen en cualquiera de SEC ID Nº: 497, 499, 500 y 502.

Alternativamente, y si fuera necesario, la modificación en una cualquiera o más de las posiciones de aminoácidos P4-P2' puede hacerse de una en una, de dos en dos, de tres en tres, etc., y la serpina modificada resultante puede probarse por separado en rondas sucesivas de selección de manera que se optimice para proteasas que presentan especificidad y/o selectividad por sustrato en cada una de las posiciones modificadas.

En la mayoría de los casos, los residuos de aminoácidos que sustituyen residuos de aminoácidos en el bucle del sitio reactivo de una serpina natural, o secuencia análoga en otra captura de proteasas, se eligen basándose en secuencias de escisión en un sustrato diana deseado. Una proteína de sustrato diana es una que normalmente participa en una patología en la que la escisión de la proteína diana en una secuencia de sustrato dada sirve de tratamiento para la patología (véanse, por ejemplo, las publicaciones de patente de EE.UU. nº US 2004/0146938, US2006/0024289, US2006/0002916, y la solicitud provisional nº de serie 60/729.817). Por ejemplo, la proteína diana puede ser una que participa en artritis reumatoide (es decir, TNFR), septicemia (es decir, proteína C), tumorigenicidad (es decir, un receptor del factor de crecimiento tal como VEGFR) o inflamación (es decir, una proteína del complemento). Un sustrato diana también puede ser una proteína vírica de forma que, tras la escisión de la proteína vírica, los virus no podrían infectar células. La siguiente Tabla 5 expone a modo de ejemplo sustratos diana.

TABLA 5: Sustratos diana a modo de ejemplo

Diana	Indicación	Clase de molécula
IL-5/IL-5R	Asma	Citocina
IL-1/IL-1R	Asma, inflamación, trastornos reumáticos	Citocina
IL-13/IL-13R	Asma	Citocina
IL-12/IL-12R	Trastornos inmunológicos	Citocina
IL-4/IL-4R	Asma	Citocina
TNF/TNFR	Asma, enfermedad de Crohn, infección por el VIH, inflamación, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino	Citocina
CCR5/CXCR4	Infección por el VIH	GPCR
gp120/gp41	Infección por el VIH	Proteína de fusión
CD4	Infección por el VIH	Inmunorreceptor
Hemaglutinina	Infección por gripe	Proteína de fusión

(continuación)

TABLA 5: Sustratos diana a modo de ejemplo

Diana	Indicación	Clase de molécula
Proteína de fusión de RSV	Infección por RSV	Proteína de fusión
B7/CD28	Trastorno de injerto frente a huésped, artritis reumatoide, rechazo de trasplante, diabetes mellitus	Inmunorreceptor
IgE/IgER	Trastorno de injerto frente a huésped, rechazo de trasplante	Receptor de anticuerpo
CD2, CD3, CD4, CD40	Trastorno de injerto frente a huésped, rechazo de trasplante, psoriasis	Inmunorreceptor
IL-2/ IL-2R	Trastornos autoinmunitarios, trastornos de injerto frente a huésped, artritis reumatoide	Citocina
VEGF, FGF, EGF, TGF	Cáncer	Factor de crecimiento
HER2/Neu	Cáncer (es decir, cáncer de mama)	Receptor de factores de crecimiento
CCR1	Esclerosis múltiple	GPCR
CXCR3	Esclerosis múltiple, artritis reumatoide	GPCR
CCR2	Aterosclerosis, artritis reumatoide	GPCR
Src	Cáncer, osteoporosis	Cinasa
Akt	Cáncer	Cinasa
Bcl-2	Cáncer	Proteína-proteína
BCR-Abl	Cáncer	Cinasa
GSK-3	Diabetes	Cinasa
Cdk-2/cdk-4	Cáncer	Cinasa
EGFR	Cáncer de pulmón, mama, vejiga, próstata, colorrectal, riñón, cabeza y cuello	
VEGFR-1, VEGFR-2	Cáncer de cuello	Receptor de factores de crecimiento
Complemento	Enfermedades inflamatorias	Inmunomoléculas

Los sitios de escisión dentro de proteínas diana son conocidos o pueden identificarse fácilmente. Los sitios de escisión dentro de las proteínas diana se identifican por los siguientes criterios: 1) se localizan en la superficie expuesta de la proteína; 2) se localizan en regiones que carecen de estructura secundaria (es decir, no en hojas P de hélices), como se ha determinado por estructura atómica de algoritmos de predicción de estructura (estas regiones tienden a ser bucles sobre la superficie de proteínas o tallo sobre receptores de la superficie celular); 3) se localizan en sitios que es probable que inactiven (o activen) la proteína, basándose en su función conocida. Las secuencias de escisión tienen, por ejemplo, cuatro residuos de longitud (es decir, posiciones P1-P4) para coincidir con la especificidad por sustrato extendida de proteasas, pero pueden ser más largas o más cortas. Por ejemplo, los residuos de aminoácidos P4-P1 para una secuencia de escisión en el factor de complemento C2 son SLGR (SEC ID Nº: 431), pero también pueden representarse como la secuencia P4-P2' de SLGRKI (SEC ID Nº: 479), en la que la escisión se produce entre la posición P1 y P1' (es decir, entre R/K). Por tanto, uno cualquiera o más residuos dentro de una secuencia de escisión, que incluyen uno cualquiera o más de los residuos P4-P2', que incluyen P4-P1, pueden introducirse en un polipéptido de captura de proteasas tal como en el RSL de una serpina para generar un polipéptido de captura de proteasas mutantes.

Las secuencias de escisión pueden identificarse en un sustrato diana mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase, por ejemplo, la solicitud de EE.UU. publicada nº US 2004/0146938). En un ejemplo, la escisión de un sustrato diana se determina incubando el sustrato diana con cualquier proteasa conocida por escindir el sustrato. Tras la incubación con la proteasa, la proteína diana puede separarse por SDS-PAGE y pueden identificarse

productos degradativos por tinción con un colorante de proteínas tal como azul brillante de Coomassie. Los fragmentos proteolíticos pueden secuenciarse para determinar la identidad de las secuencias de escisión, por ejemplo, la secuencia de escisión de P4-P2' de 6 aminoácidos y, en particular, los residuos de la secuencia de escisión de P4-P1 de cuatro aminoácidos. La Tabla 6 identifica secuencias de escisión correspondientes a las posiciones P4-P1 para sustratos diana a modo de ejemplo.

TABLA 6: Secuencia de escisión para sustratos diana a modo de ejemplo (residuos P4-P1)

Diana	**Secuencia de escisión**
TNF-α	AEAK(406)
TNF-R1	ENVK (407); GTED (408)
TNF-R2	SPTR (409); VSTR (410); STSF (411)
HER-2	KFPD (412); AEQR (413)
EGFR	KYAD (414); NGPK (415)
VEGFR-1	SSAY (416); GTSD (417)
VEGFR-2	AQEK (418); RIDY (419); VLKD (480); LVED (481); WFKD (482); RIYD (483); KVGR (484); RVRK (485); RKTK (486); KTKK (487); TKKR (488); RRVR (489)
C3	REFK (420); GLAR (421); RLGR (422); AEGK (423); QHAR (424); LPSR (425); SLLR (426); LGLA (427); LSVV (428)
C4	HRGR (429)
C2	GATR (430); SLGR (431); VFAK (432)

Por tanto, la modificación de un RSL de una serpina, o secuencia análoga en otras capturas de proteasas, puede modificarse a cualquier secuencia de escisión deseada o predeterminada de un sustrato diana. En un ejemplo, la secuencia de escisión seleccionada puede ser una que es una secuencia de escisión particularmente eficiente de t-PA. Una secuencia de escisión tal es, por ejemplo, PFGRS (SEC ID Nº: 389; véase, por ejemplo, Ding y col. (1995) PNAS, 92:7627-7631). Por tanto, por ejemplo, puede seleccionarse una proteasa para la que tiene una especificidad por sustrato alterada que se hace para replicar la especificidad por sustrato de t-PA. Como t-PA es un agente terapéutico frecuentemente usado para el tratamiento de trastornos fibrinolíticos, una proteasa seleccionada tal puede optimizarse para ser un agente terapéutico de t-PA alternativo, a la vez que se minimizan los efectos secundarios no deseables frecuentemente asociados a terapias de t-PA (es decir, sangrado excesivo).

En otro ejemplo, una secuencia de escisión para una proteína del complemento puede elegirse como diana como una secuencia de escisión predeterminada o deseada para la selección de una proteasa usando los procedimientos proporcionados en este documento. Una proteasa seleccionada para tener especificidad por sustrato elevada contra una cualquiera o más de las proteínas del complemento sería un candidato terapéutico para el tratamiento de trastornos y enfermedades asociados a inflamación tal como, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y lupus, trastornos cardíacos, y otros trastornos inflamatorios tales como septicemia y lesión por isquemia-reperfusión (véase, por ejemplo, la solicitud provisional nº de serie 60/729.817). El Ejemplo 6 a Ejemplos 15 ejemplifican la selección de una proteasa MT-SP1 contra una molécula de serpina AT3 modificada por reemplazos de sus residuos P4-P2' nativos IAGRSL (SEC ID Nº: 478) con una secuencia de escisión de las proteínas del complemento C2 (es decir, SLGRKI, SEC ID Nº: 479). La modificación o reemplazo de residuos de aminoácidos por la secuencia de escisión SLGRKI, o productos intermedios de la misma tal como se describen más adelante, puede hacerse en cualquier polipéptido de captura de proteasas, tal como cualquier polipéptido de serpina, para la selección de cualquier proteasa candidata si así se desea.

En un ejemplo adicional, una secuencia de escisión puede seleccionarse en un VEGFR, tal como en la región de tallo de un VEGFR, de forma que el VEGFR se inactive tras la escisión por una proteasa que tiene especificidad por la secuencia de escisión. Ejemplos de secuencias de escisión en un VEGFR se describen en este documento y se exponen en las solicitudes de EE.UU. publicadas relacionadas nº de serie US20060024289 y US20060002916. Por ejemplo, el RSL de una serpina, o secuencia análoga en otras capturas de proteasas tales como la región de “cebo” en alfa-2-macroglobulina, puede modificarse para tener una cualquiera o más de las posiciones de aminoácidos P4-P2' sustituidas con la secuencia de escisión de un VEGFR. En un ejemplo, los residuos de aminoácidos en una serpina nativa pueden modificarse para contener las posiciones P4-P1 correspondientes a la secuencia de escisión RRVR (SEC ID Nº: 489), o la secuencia de P4-P2' completa RRVRKE (SEC ID Nº: 498). Una proteasa seleccionada contra una serpina modificada tal sería un candidato para tratar trastornos mediados por VEGFR tales como, por ejemplo, trastornos angiogénicos.

En algunos casos, en los procedimientos proporcionados en este documento, las modificaciones en una cualquiera o

más de las posiciones P4-P2' de un RSL de serpina, o secuencia análoga en otras capturas de proteasas, pueden hacerse en rondas sucesivas para optimizar la selección de proteasas con una especificidad por sustrato deseada o predeterminada. Por ejemplo, ambas proteasas u-PA y t-PA prefieren aminoácidos pequeños en la posición P2 y aminoácidos muy diferentes en las posiciones P3 y P4. Por tanto, pueden generarse serpinas modificadas que son productos intermedios para la secuencia de escisión diana final en la que un primer producto intermedio se genera por modificación de sólo las posiciones P3 y P4 para seleccionar proteasas que presentan especificidad en las posiciones P3 y P4. La proteasa o proteasas seleccionadas pueden entonces usarse como molde para la generación de una nueva biblioteca combinatoria contra una nueva molécula de serpina modificada para cambiar adicionalmente la posición P2.

Por tanto, en la selección, por ejemplo, de una proteasa u-PA, o variante de la misma, que presenta elevada especificidad por sustrato por la secuencia de escisión de VEGFR RRVR, la primera ronda de selección puede hacerse contra un polipéptido de captura de proteasas modificado intermedio tal como una serpina en la que solo las posiciones P3 y P4 están cambiadas con respecto a la secuencia nativa en aquellas posiciones. Por ejemplo, si los aminoácidos P4-P1' nativos en el bucle RSL de la serpina PAI-1 son VSARM, un PAI-1 intermedio modificado puede hacerse reemplazando sólo la secuencia de escisión de VEGFR de P4 y P3 para dar la molécula de serpina intermedia que contiene RRARM (SEC ID Nº: 379) en las posiciones P4-P1'. Pueden hacerse rondas de selección posteriores de proteasas contra una serpina PAI-1 que adicionalmente se ha modificado en la posición P2.

Las capturas de proteasas, que incluyen serpinas, pueden modificarse usando cualquier procedimiento conocido en la técnica para la modificación de proteínas. Tales procedimientos incluyen mutagénesis dirigida a sitio, que incluye mutagénesis dirigida a un solo sitio o multisio. Asimismo, la expresión y purificación de polipéptidos de captura de proteasas, que incluyen polipéptidos de captura de proteasas variantes, pueden realizarse usando procedimientos convencionales en la materia para la expresión y purificación de polipéptidos. Para la expresión puede usarse cualquier sistema de células huésped que incluye, pero no se limita a, células de mamífero, células bacterianas o células de insecto. Además, los polipéptidos de captura de proteasas pueden modificarse adicionalmente para incluir secuencias adicionales que ayudan en la identificación y purificación del polipéptido de captura de proteasas. Por ejemplo, marcas de epítopes tales como, pero no se limitan a, marcas His o marcas Flag, pueden añadirse para ayudar en la purificación por afinidad del polipéptido. En algunos ejemplos, los polipéptidos de captura de proteasas están directamente biotinilados para ayudar en la captura y/o purificación. Un procedimiento a modo de ejemplo para biotinilar un polipéptido de captura de proteasas se describe en el Ejemplo 16.

En la técnica se conocen ensayos, tales como ensayos para la función biológica de una molécula de serpina u otras capturas de proteasa, y pueden usarse para evaluar la actividad de una captura de proteasas modificada como un inhibidor en los procedimientos proporcionados en este documento. Tales ensayos dependen del polipéptido de captura de proteasas modificadas para su uso en los procedimientos en este documento. A modo de ejemplo de tales ensayos para PAI-1 se incluyen, por ejemplo, valoración de sitios activos contra tripsina patrón o valoración de tripsina patrón tal como se ejemplifica en el Ejemplo 1. También a modo de ejemplo de tales ensayos están ensayos de inhibición de proteasas que se conocen en la técnica, por lo que la capacidad de la captura de proteasas para inhibir la escisión de un sustrato fluorogénico por una proteasa activa se usa como una lectura para la actividad de captura de proteasas. A modo de ejemplo de un ensayo de inhibición de proteasas está un ensayo de inhibición de matriptasa (MT-SP1). En un ejemplo de un ensayo tal, la captura de proteasas es una serpina. En un ejemplo específico, la serpina es AT3 o una proteína de AT3 variante hecha según los procedimientos proporcionados en este documento, el sustrato fluorogénico es RQAR-ACC. La escisión del sustrato se mide, por ejemplo, como se ejemplifica en el Ejemplo 14A. También pueden usarse ensayos de inhibición de trombina para evaluar la actividad de AT3, o AT3 modificada. Pueden diseñarse ensayos similares, o son conocidos para un experto en la materia dependiendo de la proteasa relacionada con la que un polipéptido de captura de proteasas, o variante del mismo, normalmente interactúa. Además, se espera y frecuentemente es el caso que un polipéptido de captura de proteasas modificado tenga actividad reducida con respecto a un polipéptido de captura de proteasas natural en ensayos normales de actividad o función de captura de proteasas.

D. PROTEASAS

En los procedimientos proporcionados en este documento se seleccionan proteasas candidatas que presentan una especificidad por sustrato alterada, normalmente por un sustrato predeterminado o deseado. Conjuntos de proteasas, proteasa mutante o porciones catalíticamente activas de las mismas se ponen en contacto con un polipéptido de captura de proteasas, tal como cualquiera proporcionado en este documento que incluye, por ejemplo, las serpinas o serpinas modificadas, para seleccionar proteasas con especificidad por sustrato alterada. Los conjuntos de proteasas pueden proporcionarse sobre un soporte sólido o en una mezcla homogénea tal como en disolución o suspensión. Las proteasas seleccionadas pueden aislarse como complejos estables con el polipéptido de captura de proteasas, y pueden identificarse. Las proteasas seleccionadas muestran un aumento de la eficiencia y reactividad catalítica contra el sustrato diana deseado o predeterminado, y son candidatos para su uso como agentes terapéuticos, tales como en cualquier enfermedad o trastorno en el que participa el sustrato diana.

1. Proteasas candidatas

En los procedimientos proporcionados en este documento se seleccionan proteasas que tienen una especificidad alterada y/o elevada por un sustrato deseado que participan en una enfermedad o trastorno. Generalmente, las proteasas son proteínas altamente específicas que hidrolizan sustratos diana mientras que dejan otros intactos. Para la escisión de sustratos naturales, las proteasas presentan un alto grado de selectividad de forma que la escisión del sustrato se favorece, mientras que se desfavorece la escisión de no sustrato (Coombs y col. (1996) J Biol. Chem., 271: 4461-4467). La selección de proteasas con una especificidad y selectividad alterada por un sustrato diana deseado permitiría el uso de proteasas como agentes terapéuticos para activar o inactivar selectivamente proteínas para reducir, mejorar o prevenir una enfermedad o trastorno. Las proteasas diana usadas en los procedimientos de selección de captura de proteasas proporcionados en este documento pueden ser cualquier clase conocida de proteasas que pueda hidrolizar enlaces peptídicos con los que interactúa la captura de proteasas. Normalmente, para las serpinas, tales proteasas son generalmente serina o cisteína proteasas con las que las serpinas reaccionan para formar un complejo intermedio covalente. A modo de ejemplo de serina y cisteína proteasas está cualquier proteasa expuesta en la Tabla 7 más adelante. Normalmente, en los procedimientos proporcionados en este documento se usa una biblioteca de proteasas modificadas para seleccionar una proteasa variante que presenta un aumento de especificidad o selectividad por una captura de proteasas diana, o variante de la misma, tal como una serpina, o variante de la misma.

En el procedimiento de selección proporcionado en este documento se describen proteasas a modo de ejemplo que pueden usarse, y/o modificarse para usarse, e incluyen polipéptidos truncados de las mismas que incluyen una porción catalíticamente activa. Proteasas candidatas a modo de ejemplo se enumeran en la Tabla 7 y se describen en este documento (véase, por ejemplo, www.merops.sanger.ac.uk). En la tabla se representan los identificadores de secuencias (SEC ID Nº) para la secuencia de nucleótidos y la secuencia de precursor de aminoácidos codificados para cada una de las proteasas candidatas a modo de ejemplo. Los aminoácidos codificados correspondientes a la secuencia de péptidos o propéptidos señal para dar una proteína madura también están anotados en la tabla. Además, también están anotados los aminoácidos que designan el dominio de proteasa (es decir, la unidad de peptidasa), ya que son los residuos de sitio activo que constituyen, por ejemplo, la tríada catalítica de la proteasa respectiva. Como las interacciones son dinámicas, las posiciones de aminoácidos anotadas son para referencia y ejemplificación. Las posiciones anotadas reflejan un intervalo de loci que varía 2, 3, 4, 5 o más aminoácidos. También existen variaciones entre variantes alélicas y variantes de especies. Aquellos expertos en la materia pueden identificar secuencias correspondientes por comparación visual u otras comparaciones que incluyen algoritmos y software fácilmente disponibles.

Las proteasas candidatas para la selección normalmente son formas naturales o modificadas o variantes de una proteasa candidata natural, o porción catalíticamente activa de la misma, que incluyen variante alélica e isoformas de una proteína cualquiera. Una proteasa candidata puede producirse o aislarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica que incluye aislamiento de fuentes naturales, aislamiento de proteínas recombinantemente producidas en células, tejidos y organismos, y por procedimientos recombinantes y mediante procedimientos que incluyen etapas por ordenador, procedimientos sintéticos y cualquier procedimiento conocido para aquellos expertos en la materia. La modificación de una proteasa candidata para la selección puede ser mediante cualquier procedimiento conocido para un experto en la materia, tal como cualquier procedimiento descrito más adelante en este documento.

Tabla 7: Proteasas candidatas a modo de ejemplo

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
Serina proteasa: Familia de las quimotripsinas	S01.010	granzima B, tipo humano	M17016	39	P10144	40	I-18 / 19-20	21-247 (64, 108, 203)
	S01.011	Testisina	NM 006799 (v1) NM_144956 (v2) NM_144957 (v3)	41 43 45	NP_006790 NP_659205 NP_659206	42 44 46	1-19 / 20-41	42-288 (82, 137, 238)
	S01.015	triptasa beta I (Homo sapiens) (III)	NM_003294	47	NP_003285	48	1-18/19-30	31-274 (74, 121, 224)
	S01.017	calicreína hk5	NM_012427	49	NP_03659	50	1-22/	67-292 (108,153, 245)
	S01.019	Corina	NM_006587	51	NP_006578	52		802-1037 (843,892, 985)
	S01.020	calicreína 12	NM_019598 (v1) NM_145894 (v2) NM_145895 (v3)	53 55 57	NP_062544 NP_665901 NP_665902	54 56 58	I-17/	22-248 (843,892, 985)
	S01.021	Oriteasa DESC I	AF064819	59	AAF04328	60		191-422 (231, 276, 372)
	S01.028	triptasa gamma 1	NM_012467	61	NP_036599	62	1-19/	38-272 (78, 125, 222)

ES 2 372 709 T3

(Continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.029	calicreína hK14	NM_022046	63	Q9P0 g3	64	1-18/19-24	25-249 (67,111, 204)
	S01.033	serina proteasa de unión a hialuronano (proteína similar al activador de HGF)	NM_004132	65	NP_004123	66	1-23 /	314-557 (362, 411, 509)
	S01.034	proteasa de transmembrana, serina 4	NM 019894 NM_183247	67 69	NP_06394 7 NP_89907 0	68 70		205-436 (245,290, 387)
	S01.054	triptasa delta I (Homo sapiens)	NM_012217	71	Q9BZJ3	72	1-18/19-30	31-235 (74, 121, 224)
	S01.074	Marapsina	NM_031948	73	NP_114154	74	1-22/23-34	35-279 (75, 124, 229)
	S01.075	Homólogo 2 de triptasa (Homo sapiens)	BC036846	75	AAN04055	76		37-281 (77, 126, 231)
	S01.076	Homólogo 3 de triptasa (Homo sapiens)	Sólo putativo AC005570 (Cósmido 407D8)	77		78		67-304 (107, 213, 259)
	S01.079	proteasa de transmembrana, serina 3	NM_024022 (vA) NM_032401 (vB) NM_032404 (vC) NM_032405 (vD)	79 81 83 85	NP_076927 NP_115777 NP_115780 NP_115781	80 82 84 86		217-451 (257,304, 401)

(Continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.081	calicreína hK15 (Homo sapiens)	NM_023006 (v1) NM_138563 (v2) NM_138564 (v3) NM_017509 (v4)	87 89 91 93	NP_07538 2 NP_61263 0 NP_61263 1 NP_05997 9	88 90 92 94	1-16/17-21	22-256 (62, 106, 209)
	S01.085	Peptidasa memame-AA031 (deducida de EST por MEROPS)	BC035384	95	AAH35384	96		1-241 (56, 101, 195)
	S01.087	serina proteasa mosaico de tipo membrana	AB048796	97	BAB39741	98		321-556 (361, 409, 506)
	S01.088	peptidasa memame-AA038	Sólo putativa AL136097 (clon RP11-62C3)		CAC 12709	99		10-142 (50,101)
	S01.098	peptidasa memame-AA128 (deducida de EST por MEROPS)	Sólo putativa BC041609	100	AAH41609	101		33-202 (50,152)
	S01.127	tripsina catiónica (tipo 1 de Homo sapiens) (catiónica)	NM_002769	102	NP_002760	103	1-15/16-23	24-246 (63, 107, 200)
	S01.131	Elastasa neutrófila	NM_001972	104	NP_001963	105	1-27/28-29	30-249 (70, 117, 202)
	S01.132	serina proteasa 3 asociada a lectina de unión a manano	AF284421	106	AAK84071	107	1-19/	449-710 (497,553, 664)

ES 2 372 709 T3

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.133	catepsina G	NM_001911	108	NP_001902	109	1-18/19-20	21-245 (64,108, 201)
	S01.134	mieloblastina (proteinasa 3)	NM_002777	110	NP_002768	111	1-25/26-27	28-250 (71,118, 203)
	S01.135	granzima A (CTLA3)	NM_006144	112	NP_006135	113	1-26/27-28	29-261 (69,114, 212)
	S01.139	granzima M	NM_005317	114	NP_005308	115	1-23/24-25	26-256 (66,111, 207)
	S01.140	quimasa (tipo humano)	NM_001836	116	NP_00182 7	117	1-19/21-21	22-247 (66,110, 203)
	S01.143	triptasa alfa (1)	NM_003294	118	NP_003285	119	1-18/19-30	31-274 (74,121, 224)
	S01.146	granzima K	NM_002104	120	NP_002095	121	1-24/26-26	27-261 (67,116, 214)
	S01.147	granzima H (CTLA1)	NM_033423	122	NP_219491	123	1-18/19-20	21-246 (64, 108, 202)
	S01.152	quimotripsina B	M24400	124	P17538	125	1-18	34-263 (75, 120, 213)
	S01.153	elastasa pancreática	NM_00971	126	NP_001962	127	1-8/9-18	19-256 (63, 111, 206)
	S01.154	endopeptidasa pancreática E (A)	NM_005747	128	NP_005738	129	1-15/16-28	29-270 (73, 123, 217)
	S01.155	elastasa pancreática 11 (IIA)	M16652	130	AAA52380	131	1-16/7-28	29-269 (73,121, 216)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.156	Enteropeptidasa	NM_002772	132	NP_002763	133		785-1019 (825,876, 971)
	S01.157	quimotripsina C	NM_007272	134	NP_009203	135	1-16/17-29	30-268 (74,121, 216)
	S01.159	Prostasina	NM_002773	136	NP_002764	137	1-29/30-32	45-288 (85, 134, 238)
	S01.160	calicreína I	NM_002257	138	NP_002248	139	1-18/19-24	25-261 (65, 120, 214)
	S01.161	calicreína hK2 (Homo sapiens)	NM_005551 (v1) NM_001002231 (v2) NM_001002232 (v3)	140 142 144	NP_005542 NP_001002231 NP_001002232	141 143 145	1-18/19-24	25-260 (65,120, 213)
	S01.162	calicreína 3	NM_001648 (v1) NM_001030047 (v3) NM_001030048 (v4) NM_001030049 (v5) NM_001030050 (v6)	146 148 150 152 154	NP_001639 (v1) NP_001025218 (v3) NP_001025219 (v4) NP_001025220 (v5) NP_001025221 (v6)	147 149 151 153 155	1-17/18-24	25-260 (65,120, 213)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.174	Mesotripsina	NM_002771	156	NP_002762	157	1-24/	24-246 (63,107, 200)
	S01.205	endopeptidasa pancreática E forma B (B)	NM_007352	158	NP_031378	159	1-15/16-28	29-270 (73, 123, 217)
	S01.206	elastasa pancreática II forma B (Homos sapiens) (IIB)	NM_015849	160	NP_056933	161	1-16/17-28	29-269 (73,121, 216)
	S01.211	factor de coagulación XIIa	NM_000505	162	NP_000496	163	1-19/	373-615 (412,461, 563)
	S01.212	calicreína de plasma (KLK3)	NM_000892	164	NP_000883	165	1-19/	391-628 (434,483, 578)
	S01.213	factor de coagulación XIa (HAF)	NM_000128 (v1) NM_019559 (v2)	166 168	NP_000119 (v1) NP_062505 (v2)	167 169	1-18/	388-625 (431, 480, 575)
	S01.214	factor de coagulación IXa	NM_000133	170	NP_000124	171	1-28/29-46	227-461 (267,315. 411)
	S01.215	factor de coagulación VIIa	NM_00013(v1) NM_019616 (v2)	172 174	NP_000122 (v1) NP_062562 (v2)	173 175	1-20/21-60	213-454 (253,302, 404)
	S01.216	factor de coagulación Xa	NM_000504	176	NP_000495	177	1-31/32-40	235-469 (276,322, 419)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.217	Trombina	NM_000506	178	NP-000497	179	1-24/25-43	364-620 (406, 462, 568)
	S01.218	proteína C (activada)	NM_000312	180	NP_000303	181	1-32/33-42	212-452 (253,299, 402)
	S01.223	Acrosina	NM_001097	182	NP_001088	183	1-19	43-292 (88, 142, 240)
	S01.224	Hepsina	NM_182983 (v1) NM_002151 (v2)	184 186	NP_892028 NP_002142	185 187		163-407 (203,257, 353)
	S01.228	activador del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFA)	NM_001528	188	NP_001519	189	1-35/36-372	408-648 (447, 497, 598)
	S01.231	activador de u-plasminógeno (uPA)	NM_002658	190	NP_002649	191	1-20/	179-426 (224,275, 376)
	S01.232	activador de t-plasminógeno (tPA)	NM_000930 (v1) NM_000931 (v2) NM_033011 (v3)	192 194 196	NP_000921 (v1) NP_000922 (v2) NP_127509 (v3)	193 195 197	1-23/24-32 y 33-35	311-562 (357,406, 513)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.233	Plasma	NM_000301	198	NP_000292	199	1,19/20-97	581-810 (622, 665, 760)
	S01.236	Neurosina	NM_002774 (vA) NM_001012 964 (vB) NM_001012 965 (vC) NM_001012 966 (vD)	200 202 204 206	NP_002765 NP_001012982 NP_001012983 NP_001012984	201 203 205 207	1-16/17-21	22-244 (62,106, 197)
	S01.237	Neurotripsina	NM_003619	208	NP_003610	209	1-20/	631-875 (676,726, 825)
	S01.242	triptasa beta 2 (Homo sapiens) (1)	NM_024164	210	NP_077078	211	-30/	31-268
	S01.244	Neuropsina	NM_007196 (v1) NM_144505 (v2) NM_144506 (v3) NM_144507 (v4)	212 214 216 218	NP_009127 (v1) NP_653088 (v2) NP_653089 (v3) NP_653090 (v4)	213 215 217 219	1-28/29-32	33-258 (73,120, 212)
	S01.246	calicreína hK 10 (Homo sapiens)	NM_002776 (v1) NM_145888 (v2)	220 222	NP_002767 NP_665895	221 223	1-30/	35-276 (86, 137, 229)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.247	Epiteliasina	NM_005656	224	NP_005647	225		256-491 (296, 345, 441)
	S01.251	Prostasa	NM_004917	226	NP_004908	227	1-26/27-30	31-254 (71,116, 207)
	S01.252	Serina proteinasa 2 cerebral	NM_022119	228	NP_071402	229	1-32	50-292 (90,141, 242)
	S01.256	Quimopasina	NM_001907	230	NP_001898	231	1-18/19-33	34-264 (75,121, 214)
	S01.257	calicreína I	NM_006853 (v1) NM_144947 (v2)	232 234	NP_006844 (v1) NP_659196 (v2)	233 235	1-50/51-53	22-250 (62,110, 203)
	S01.258	tripsina aniónica (Homo sapiens) (II) (TRY2, TRY8, TRYP2)	NM_002770	236	Nip_002761	237	1-15/16-23	24-246 (63,107, 200)
	S01.291	peptidasa LOC144757 (Homo sapiens)	BC048112 putativa	238	AAH48112	239		78-319 (122, 171, 268)
	S01.292	Peptidasa de memame-AA169	BN000133	240	CAD67985	241	1-19	175-406 (215,260, 356)
	S01.294	Peptidasa de memame-AA171	Putativa sin ADN			242		
	S01.298	Peptidasa de memame -AA174 (TRY6)	Putativas sin sec de ADN		AAC80208	243		24-246 (63,107, 200)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.299	Peptidasa de memame -AA175	NM_198464	244	NP_940866	245		68-302 (108,156, 250)
	S01.300	Enzima quimotríptica de estrato córneo (SCCE)	NM_005046 (v1) NM_139277 (v2)	246 248	NP_005037 NP_644806	247 249	1-22/23-29	30-250 (70,112, 205)
	S01.301	enzima similar a tripsina, respiratoria (proteasa transmembrana, serina 11 D)	NM_004262	250	NP_004253	251		187-471 (227,272, 368)
	S01.302	Matripasa (MTSP1)	AF118224	252	AAD42765	253		615-855 (656,711, 805)
	S01.306	calicreína hK13	NM_015596	254	NP_056411	255	1-16/	36-263 (76, 124, 218)
	S01.307	calicreína hK9 (numeración humana)	NM_012315	256	NP_036447	257	1-15/	23-250 (63, 111, 204)
	S01.308	Peptidasa de memame-AA035	NM_153609	258	NP_705837	259		49-283 (89, 140, 234)
	S01.309	proteinasa de la vena umbilical	NM_007173	260	NP_009104	261	1-23/	95-383 (175,246, 316)
	S01.311	Proteinasa LCLP (LCLP (extremo N))	Fragmento de péptido sin ADN		P34168	262		1-26 (0)
	S01.313	Espinesina	N_030770	263	NP_110397	264		218-455 (258, 308, 405)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S01.318	Peptidasa de memame-AA178	NM_183062	265	NP_898885	266	1,33/	53-288 (93, 143, 238)
	S01.320	Peptidasa de memame-AA180	BN000120	267	CAD66452	268	1-23/	52-301 (92, 142, 240)
	S01.322	Peptidasa de memame-AA182	BN000128	269	CAD67579	270	1-17/	8-298 (87, 139, 237)
	S01.414	Peptidasa de memame-AA122 (deducida de EST por MEROPS)	AK075142 putativa	271	SAC11431	272		1-177 (12,64, 168)
Cisteína proteasa: Familia de la papaína	C01.032	Catepsina L	X12451	273	P07711	274	1-17/18-113	113-333 (132, 138, 276,300)
	C01.009	Catepsina V	U13665	275	060911	276	1-17/18-113	114-334 (132,138, 277,301)
	C01.036	Catepsina K	S93414	277	P43235	278	1-15/16-114	115-329 (133,139, 276,296)
	C01.034	Catepsina S	AJ007331	279	P25774	280	1-16/17-114	115-331 (133, 139, 278, 298)
	C01.018	Catepsina F	M 14221	281	Q9UBX1	282	1-19/20-270	271-484 (289,295, 431,451)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	C01.060	Catepsina B	M15203	283	P07858	284	1-17/18-79	80-331 (102,108, 278,298)
	C01.001	Papaína	M84342	285	P00784	286	1-18/19-133	135-342 (158, 292,308)
	C01.075	Cruzaína (cruzapaína)	Y14734	287	P25779	288	123-467/	124-334 (147,284, 304,
Serina proteasa: Familia de las subtilisinas	S08.001	Precursor de la subtilisina Carlsberg	X03341	290	P00780	289	1-29/30-105	*111-370* (137, 168, 325)
	S08.002	Subtilisina (mesentericopeptidasa alcalina)			P07518	291		*6-266* (32,64, 221)
	S08.003	Subtilisina savinasa (proteasa alcalina)			P29600	292		*6-260* (32,62. 215)
	S08.007	Termitasa			P04072	293		*13-264* (38, 71, 225)
	S08.009	Precursor de la serina proteinasa termófila (Ak,1 proteasa)	L29506	295	Q45670	294	1-24/25-121	*134-391* (160,193, 347)
	S08.020	Precursor de la C5a peptidasa	J05229	297	P15926	296	1-31/	*120-339. 458-560* (130, 193,512)
	S08.021	Fervidolisina	AY035311	299	AAK6155 2	298		*164-457*

(continuación)

Tipo de proteasa	**Código Merops**	**Nombre**	**Nº de acc. de nt:**	**SEC ID Nº DE NT:**	**Nº de acc. de aa:**	**SEC ID Nº DE AA:**	**Secuencia señal/de propéptidos**	***Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)***
	S08.035	Precursor de la subtitisina J	M64743	301	P29142	300	1-29/30-106	*112-372* (138, 170,327)
	S08.036	Precursor de la subtitisina E	K01988	303	P04189	302	1-23/24-106	*112-372* (138,170, 327)
	S08.037	Subtilisina DY			P00781	304		*6-257* (32,63, 220)
	S08.054	Precursor de la proteinasa K (endopeptidasa K)	X14689	306	P06873	305	1-15/16-105	*134-373* (144, 174, 329)
	S08.050	Precursor de la serina exoproteasa A alcalina	M25499	308	P16588	307	1-21/22-141	*155-412* (180,213, 363)
	S08.060	Precursor de la serina proteasa epiP del procesamiento de péptidos conductores de epidermina	X62386	310	P30199	309	1-23/24-?	*123-451* (149, 194, 402)
	S08.063	Precursor de la proteasa del sitio 1 del factor de transcripción unido a membrana (proteasa de sitio I, isoenzima 1 de subtilisina/kexina, SKI-1)	AF078105	312	Q9Z2A8	311	1-14/18-186	179-473 (218,249, 338,414)
	S08.066	Precursor de la proteinasa alcalina (ALP)	M87516	314	Q03420	313	1-20/21-120	121-409 (161,192, 353)
	S08.094	Precursor de la serina proteasa extracelular	M 13469	316	P09489	315	1-27/	*50-389* (76,112, 341)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	S08.090	Tripeptidil-peptidasa II (TPP-II)	AF035251	318	Q9V6K1	317		5-509 (131,359, 549)
	S08.114	Precursor de la proteasa vpr extracelular menor	M76590	320	P29141	319	1-28/29-160	*163-365, 481-586* (189,233, 534)
	S08.116	Precursor de la proteinasa tipo PIII (lactocepina)	J04962	322	P15292	321	1-33/34-187	*190-379, 584-628* (217, 281, 620)
	S08.048	Proteasa 1 similar a furina, isoforma del precursor de I-CRR	M81431	324	P30430	323	1-? /?-309	*376-646* (372, 413, 587)
	S08.070	Precursor de kexina (proteasa KEX2) (endoproteasa 1 similar a Kex2, dKLIP-1)	M22870	326	P13134	325	1-19/20-109 y 110-113	*149-445* (175, 213, 385)
	S08.071	Precursor de furina (PACE)	X17094	328	P09958	327	1-24/25-107	131-421 (153,194, 295,368)
	S08.075	Proteasa PACE4 similar a subtilisina/kexina (precursor de tipo 6 de proproteína convertasa subtilisina/kexina)	M80482	330	P29122	329	1-63/64-149	182-473 (205, 246, 347,420)
	S08.079	Precursor de proteasa dependiente del calcio (tripsina)	X56955	332	P23916	331		*254-521* (233,270, 466)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
Cisteína proteasa: Familia de las caspasas	C14.001	Precursor de la caspasa 1 (interleucina-1 beta convertasa, IL-1 BC)	U14647	334	P43527	333	/1-118	120-404 (236,284)
	C14.002	Precursor de la proteína 3 de muerte celular	L29052	336	P42573	335		235-495 (315,358)
	C14.003	Precursor de la caspasa 3 (apopaína, cisteína proteasa)	U13737	338	P42574	337	/1-9	10-277 (121, 163)
	C14.004	Precursor de la caspasa 7 (proteasa 3 apoptósica similar a ICE, proteasa apoptósica Mch-3)	U39613	340	P55210	339	/1-23	29-303 (144,186)
	C14.005	Precursor de la caspasa 6 (proteasa apoptósica Mch-2)	U20536	342	P55212	341	/1-23	24-292 (121,163)
	C14.006	Precursor de la caspasa 2 (proteasa ICH-1, proteína NEDD2)	D28492	344	P29594	343	/1-169	170-432 (277,320)
	C14.007	Precursor de la caspasa 4 (proteasa ICH-2, proteasa TX)	Z48810	346	P49662	345	/1-80	93-377 (210,258)
	C14.008	Precursor de la caspasa 5 (proteasa ICH-3, proteasa TY, ICE(rel)-III)	U28015	348	P51878	347	/1-120	134-418 (251, 299)
	C14.009	Precursor de la caspasa 8 (ICE similar a FADD, proteasa 5 apoptósica similar a ICE)	X98172	350	Q14790	349	/1-216	193-479 (317,360)

(continuación)

Tipo de proteasa	Código Merops	Nombre	Nº de acc. de nt:	SEC ID Nº DE NT:	Nº de acc. de aa:	SEC ID Nº DE AA:	Secuencia señal/de propéptidos	Unidad de peptidasa (residuos de sitio activo)
	C14.010	Precursor de la caspasa 9 (ICE-LAP6, proteasa Mch-6 apoptósica	U56390	352	P55211	351		117-416 (237,287)
	C14.011	Precursor de la caspasa 10	U60519	354	Q92851	353	/1-219	243-514 (358,401)
	C14.012	Caspasa II (precursores de la caspasa 4)	U59463	356	P70343	355	/1-80	89-373 (206,254)
	C14.013	Precursor de la caspasa 12	Y 13090	358	008736	357		133-419 (250,298)
	C14.015	Precursor de la caspasa (insecto) (drICE)	Y12261	360	001382	359	/1-28	(169,211)
	C14.016	Precursor de la caspasa 1 (insecto)	AF001464	362	002002	361	/1-33	(154,196)
	C14.017	Precursor de la caspasa 13	AF078533	364	075601	363		(210, 258)
	C14.018	Precursor de la caspasa 14	AF097874	366	P31944	365		1-242 (89, 132)
	C14.019	Precursor de la caspasa Nc (caspasa DRONC similar a NEDD2)	AF104357	368	Q9XYF4	367	/1-134	(271,318)
	C14.026	Paracaspasa de la proteína 1 de translocalización de linfoma MALT (paracaspasa)	AF130356	370	Q9UDY8	369		337-523 (415,464)
	C14.971	CASP8 y precursor del regulador de la apoptosis similar a FADD (c-FLIP)	U85059	372	O15519	371		260-433 (315,363)

a. Clases de proteasas

Las proteasas (también denominadas en lo sucesivo proteinasas o peptidasas) son enzimas de degradación de proteínas que reconocen secuencias de aminoácidos o un sustrato de polipéptido dentro de una proteína diana. Tras el reconocimiento de la secuencia de sustrato de aminoácidos, las proteasas catalizan la hidrólisis o escisión de un enlace peptídico dentro de una proteína diana. Tal hidrólisis de una proteína diana, dependiendo de la localización del enlace peptídico dentro del contexto de la secuencia de longitud completa de la secuencia diana, puede inactivar, o en algunos casos activar, una diana.

Las proteasas se clasifican basándose en la forma en la que atacan la proteína, tanto exo- como endo-proteasas. Las proteinasas o endopeptidasas atacan dentro de la proteína para producir péptidos grandes. Las peptidasas o exopeptidasas atacan extremos o fragmentos de proteína para producir péptidos y aminoácidos pequeños. Las peptidasas se clasifican basándose en su patrón de acción: la aminopeptidasa escinde aminoácidos del extremo amino; la carboxipeptidasa escinde aminoácidos del extremo carboxilo, la dipeptidilpeptidasa escinde dos aminoácidos; la dipeptidasa fracciona un dipéptido, y la tripeptidasa escinde un aminoácido de un tripéptido. La mayoría de las proteasas son pequeñas de 21.000 a 45.000 Dalton. Muchas proteasas se sintetizan y se secretan como formas inactivas llamadas zimógenos y posteriormente se activan por proteolisis. Esto cambia la arquitectura del sitio activo de la enzima.

Las proteasas usan varios tipos de mecanismos catalíticos distintos (Barret y col. (1994) Meth. Enzymol. 244:18-61; Barret y col. (1994) Meth. Enzymol 244:461-486; Barret y col. (1994) Meth. Enzymol. 248:105-120; Barret y col. (1994) Meth. Enzymol. 248:183-228). Basándose en su mecanismo catalítico, las carboxipeptidasas se subdividen en carboxipeptidasas de tipo serina, metalo y cisteína y las endopeptidasas son las serina-, cisteína-, aspártico-, treonina- y metalo-endopeptidasas. Las serina peptidasas tienen un residuo de serina que participa en el centro activo, las aspártico tienen dos ácidos aspárticos en el centro catalítico, las peptidasas de tipo cisteína tienen un residuo de cisteína, las peptidasas de tipo treonina tienen un residuo de treonina y las metalo-peptidasas usan un ión metálico en el mecanismo catalítico. Generalmente, las proteasas pueden dividirse en clases basándose en su actividad catalítica de forma que las clases de proteasas puedan incluir serina, cisteína, aspártico, treonina o metalo-proteasas. La actividad catalítica de las proteasas se requiere para escindir un sustrato diana. Por tanto, la modificación de una proteasa para alterar la actividad catalítica de una proteasa puede afectar (es decir, modificar la especificidad/selectividad) la capacidad de una proteasa para escindir un sustrato particular.

Cada proteasa tiene una serie de aminoácidos que reviste el sitio activo y hace el contacto directo con el sustrato. Las estructuras cristalográficas de las peptidasas muestran que el sitio activo está comúnmente localizado en un surco sobre la superficie de la molécula entre dominios estructurales adyacentes, y la especificidad por sustrato está dictada por las propiedades de los sitios de unión dispuestos a lo largo del surco a uno o ambos lados del sitio catalítico que es el responsable de la hidrólisis del enlace escindible. Por consiguiente, la especificidad de una peptidasa se describe por la capacidad de cada subsitio para acomodar una cadena lateral de un único residuo de aminoácido. Los sitios están numerados desde el sitio catalítico, S1, S2...Sn hacia el extremo N del sustrato, y S1', S2'...Sn' hacia el extremo C. Los residuos que acomodan se numeran P1, P2...Pn, y P1', P2'...Pn', respectivamente. La escisión de una proteína diana está catalizada entre P1 y P1' en la que los residuos de aminoácidos de los extremos N a C del sustrato de polipéptido están marcados (Pi, ..., P3, P2, P1, P1', P2', P3', ..., Pj) y sus sitios de reconocimiento de unión correspondientes en la proteasa están marcados (Si,..., S3, S2, S1, S1', S2', S3',..., Sj) (Schecter y Berger (1967) Biochem Biophys Res Commun 27:157-162). Por tanto, P2 interactúa con S2, P1 con S1, P1' con S1', etc. Por consiguiente, la especificidad por sustrato de una proteasa procede de las posiciones S1-S4 en el sitio activo, en el que la proteasa está en contacto con los residuos P1-P4 de las secuencias del sustrato de péptido. En algunos casos, hay pocas (si las hay) interacciones entre los sitios S1-S4 del sitio activo, de forma que cada sitio parece que reconoce y se une al residuo correspondiente en la secuencia del sustrato de péptido independiente de los otros sitios. Por tanto, los determinantes de la especificidad pueden cambiarse en un sitio sin afectar la especificidad del otro sitio. Basándose en numerosas estructuras y modelados de miembros de familias, los residuos de superficie que contribuyen a la especificidad por sustrato extendida y otras interacciones secundarias con un sustrato se han definido por muchas proteasas que incluyen proteasas de las familias de serina, cisteína, aspártico, metalo- y treonina (véanse, por ejemplo Wang y col., (2001) Biochemistry 40(34): 10038-46; Hopfner y col., (1999) Structure Fold Des. 7(8):989-96; Friedrich y col. (2002) J Biol Chem. 277(3):2160-8; Waugh y col., (2000) Nat Struct Biol. 7(9):762-5; Cameron y col., (1993) J Biol Chem. 268:11711; Cameron y col., (1994) J Biol Chem. 269: 11170).

i. Serina proteasas

Las serina proteasas (SP), que incluyen enzimas secretadas y enzimas secuestradas en orgánulos de almacenamiento citoplásmico, tienen una variedad de funciones fisiológicas que incluyen coagulación de la sangre, cicatrización, digestión, respuestas inmunitarias e invasión tumoral y metástasis. Por ejemplo, la función de la quimotripsina, tripsina y elastasa en el tracto digestivo; el factor 10, factor 11, trombina y plasmina participan en la coagulación y la cicatrización; y C1r, C1s y las C3 convertasas desempeñan una función en la activación del complemento.

Una clase de proteínas de la superficie celular designada serina proteasas de transmembrana de tipo II son proteasas que son proteínas ancladas a la membrana con dominios extracelulares. Como proteínas de la superficie celular desempeñan una función en la transducción de señales intracelulares y en la mediación de acontecimientos proteolíticos de la superficie celular. Otras serina proteasas están unidas a la membrana y funcionan de un modo similar. Otras son secretadas. Muchas serina proteasas ejercen su actividad tras la unión a los receptores de la superficie celular y de ahí que actúen en superficies celulares. La proteolisis de la superficie celular es un mecanismo para la generación de proteínas biológicamente activas que median en una variedad de funciones celulares.

Las serina proteasas, que incluyen serina proteasas secretadas y de transmembrana, participan en procedimientos que incluyen desarrollo y progresión neoplásica. Aunque la función precisa de estas proteasas no se ha elaborado completamente, las serina proteasas e inhibidores de las mismas participan en el control de muchos procesos fisiológico intra- y extracelulares que incluyen acciones degradativas en invasión de células cancerosas y propagación metastásica, y neovascularización de tumores que participan en la progresión tumoral. Las proteasas participan en la degradación y remodelación de la matriz extracelular (ECM) y contribuyen a la remodelación de tejido, y son necesarias para la invasión del cáncer y metástasis. Se ha mostrado que la actividad y/o expresión de algunas proteasas establece una correlación entre progresión y desarrollo tumoral.

Se han identificado más de 20 familias (denotadas S1-S27) de serina proteasa, agrupándose éstas en 6 clanes (SA, SB, SC, SE, SF y SG) basándose en la similitud estructural y otras pruebas funcionales (Rawlings ND y col. (1994) Meth. Enzymol. 244: 19-61). Hay similitudes en los mecanismos de reacción de varias serina peptidasas. Los clanes de quimotripsina, subtilisina y carboxipeptidasa C tienen una tríada catalítica de serina, aspartato y histidina en común: la serina actúa de nucleófilo, el aspartato de electrófilo y la histidina de base. Las orientaciones geométricas de los residuos catalíticos son similares entre familias, a pesar de los diferentes plegamientos de proteínas. Las disposiciones lineales de los residuos catalíticos reflejan comúnmente relaciones de clanes. Por ejemplo, la tríada catalítica en el clan de la quimotripsina (SA) es HDS ordenado, pero es DHS ordenado en el clan de la subtilisina (SB) y SDH en el clan de la carboxipeptidasa (SC).

Ejemplos de serina proteasas de la superfamilia de las quimotripsinas incluyen activador del plasminógeno de tipo tejido (tPA), tripsina, proteasa similar a tripsina, quimotripsina, plasmina, elastasa, urocinasa (o activador del plasminógeno de tipo urinario, u-PA), acrosina, proteína C activada, C1 esterasa, catepsina G, quimasa y proteasas de la cascada de la coagulación de la sangre que incluyen calicreína, trombina, y los factores VIIa, IXa, Xa, XIa y XIIa (Barret, A.J., In: Proteinase Inhibitors, Ed. Barrett, A.J., Y col., Elsevier, Ámsterdam, páginas 3-22 (1986); Strassburger, W. y col., (1983) FEBS Lett., 157 :219-223; Dayhoff, M.O., Atlas of Protein Sequence and Structure, vol 5, National Biomedical Research Foundation, Silver Spring, Md. (1972); y Rosenberg, R.D. y col. (1986) Hosp. Prac., 21: 131-137).

La actividad de proteasas en la familia de las serina proteasas depende de un conjunto de residuos de aminoácidos que forman su sitio activo. Uno de los residuos es siempre una serina; de ahí su designación como serina proteasas. Por ejemplo, quimotripsina, tripsina y elastasa comparten una estructura similar y su residuo activo de serina está en la misma posición (Ser-195) en los tres. A pesar de sus similitudes, tienen diferentes especificidades por sustrato; escinden diferentes enlaces peptídicos durante la digestión de proteínas. Por ejemplo, la quimotripsina prefiere una cadena lateral aromática en el residuo cuyo carbono del carbonilo sea parte del enlace peptídico que va a escindirse. La tripsina prefiere un residuo de Lys o Arg positivamente cargado en esta posición. Las serina proteasas se diferencian notablemente en sus propiedades de reconocimiento de sustratos: algunas son altamente específicas (es decir, las proteasas que participan en la coagulación de la sangre y el sistema de inmunocomplemento); algunas sólo son parcialmente específicas (es decir, las proteasas digestivas de mamífero tripsina y quimotripsina); y otras, como la subtilisina, una proteasa bacteriana, son completamente no específicas. A pesar de estas diferencias en la especificidad, el mecanismo catalítico de las serina proteasas está bien conservado.

El mecanismo de escisión de una proteína diana por una serina proteasa se basa en el ataque nucleófilo del enlace peptídico elegido como diana por una serina. Las moléculas de cisteína, treonina o agua asociadas a aspartato o metales también pueden desempeñar esta función. En muchos casos, la propiedad nucleófila del grupo está mejorada por la presencia de una histidina, mantenida en un “estado aceptor de protones” por un aspartato. Cadenas laterales alineadas de serina, histidina y aspartato construyen la tríada catalítica común a la mayoría de las serina proteasas. Por ejemplo, los residuos de sitio activo de la quimotripsina, y de las serina proteasas que son miembros de la misma familia que la quimotripsina, tales como, por ejemplo, MTSP-1, son Asp102, His57 y Ser195.

Los dominios catalíticos de todas las serina proteasas de la superfamilia de las quimotripsinas tienen tanto homología de secuencias como homología estructural. La homología de secuencias incluye la conservación de: 1) los residuos de sitio activo característicos (por ejemplo, Ser195, His57 y Asp102 en el caso de tripsina); 2) el agujero de oxianión (por ejemplo, Gly93, Asp194 en el caso de tripsina); y 3) los residuos de cisteína que forman puentes disulfuro en la estructura (Hartley, B.S., (1974) Symp. Soc. Gen. Microbiol., 24: 152-182). La homología estructural incluye 1) un plegamiento común caracterizado por dos estructuras de llave griega (Richardson, J. (1981) Adv. Prot. Chem., 34:167-339); 2) una disposición común de residuos catalíticos; y 3) preservación detallada de la estructura dentro del núcleo de la molécula (Stroud, R.M. (1974) Sci. Am., 231: 24-88).

En toda la familia de las quimotripsinas de las serina proteasas, la interacción del esqueleto entre el sustrato y la enzima está completamente conservada, pero las interacciones de las cadenas laterales varían considerablemente. La identidad de los aminoácidos que contienen los sitios S1-S4 del sitio activo determina la especificidad por sustrato de ese sitio particular. El injerto de aminoácidos de una serina proteasa en otra del mismo plegamiento modifica la especificidad de los unos con respecto a los otros. Normalmente, los aminoácidos de la proteasa que contienen los sitios S1-S4 son aquellos que tienen cadenas laterales dentro de 4 a 5 angstroms del sustrato. Las interacciones que estos aminoácidos tienen con el sustrato de proteasa se llaman generalmente interacciones de "primera capa" debido a que se ponen directamente en contacto con el sustrato. Sin embargo, aquí puede haber interacciones de "segunda capa" y de "tercera capa" que en último lugar posicionan los aminoácidos de la primera capa. Los efectos de unión al sustrato de la primera capa y segunda capa se determinan principalmente por bucles entre dominios de barril beta. Debido a que estos bucles no son elementos del núcleo de la proteína, la integridad del plegamiento se mantiene mientras que las variantes de bucle con especificidades por sustrato novedosas puedan seleccionarse durante el transcurso de la evolución para satisfacer nichos metabólicos o reguladores necesarios a nivel molecular. Normalmente para serina proteasas, los siguientes aminoácidos en la secuencia primaria son determinantes de la especificidad: 195, 102, 57 (la tríada catalítica); 189, 190, 191, 192 y 226 (S1); 57, el bucle entre 58 y 64, y 99 (S2); 192, 217, 218 (S3); el bucle entre Cys168 y Cys180, 215, y 97 a 100 (S4); y 41 y 151 (S2'), basándose en la numeración de la quimotripsina, en la que un aminoácido en un posición S1 afecta la especificidad de P1, un aminoácido en una posición S2 afecta la especificidad de P2, un aminoácido en la posición S3 afecta la especificidad de P3 y un aminoácido en la posición S4 afecta la especificidad de P4. La posición 189 en una serina proteasa es un residuo enterrado en el fondo del sitio que determina la especificidad de S1. Los determinantes estructurales para diversas serina proteasas se enumeran en la Tabla 8 con numeración basada en la numeración de la quimotripsina madura, con dominios de proteasa para cada una de las proteasas designadas alineadas con las del dominio de proteasa de la quimotripsina. El número debajo del encabezado de la columna de Cys 168-Cys 182 y el bucle 60 indica el número de aminoácidos en el bucle entre los dos aminoácidos y en el bucle. La designación Sí/No bajo el encabezado de la columna de Cys191-Cys220 indica si el puente disulfuro está presente en la proteasa. Estas regiones son variables dentro de las serina proteasas de la familia de las quimotripsinas y representan determinantes estructurales en los mismos. La modificación de una proteasa para alterar uno cualquiera o más de los aminoácidos en el sitio S1-S4 afecta la especificidad o selectividad de una proteasa por un sustrato diana.

Tabla 8: Los determinantes estructurales para diversas serina proteasas

Residuos que determinan especificidad														
	S4					S3		S2			S1			
	171	174	180	215	Cys168 Cys182	192	218	99	57	Bucle 60	189	190	226	Cys191 Cys220
Granzima B	Leu	Tyr	Glu	Tyr	14	Arg	Asn	Ile	His	6	Gly	Ser	Arg	No
Granzima A	Asn	Val	Met	Phe	17	Asn	Leu	Arg	His	7	Asp	Ser	Gly	Sí
Granzima M	Arg	Ser	Met	Phe	15	Lys	Arg	Leu	His	8	Ala	Pro	Pro	Sí
Catepsina G	Phe	Ser	Gln	Tyr	13	Lys	Ser	Ile	His	6	Ala	Ala	Glu	No
MT-SPI	Leu	Gin	Met	Trp	13	Gln	Asp	Phe	His	16	Asp	Ser	Gly	Sí
Elastasa neutrófila	-	-	-	Tyr	5	Phe	Gly	Leu	His	10	Gly	Val	Asp	Sí
Quimasa	Phe	Arg	Gln	Tyr	12	Lys	Ser	Phe	His	6	Ser	Ala	Ala	No
Alfa-triptasa	Tyr	Ile	Met	Trp	22	Lys	Glu	Ile	His	9	Asp	Ser	Gly	Sí
Beta-triptasa (1)	Tyr	Ile	Met	Trp	22	Gln	Glu	Val	His	9	Asp	Ser	Gly	Sí
Beta-triptasa (II)	Tyr	Ile	Met	Trp	22	Lys	Glu	Thr	His	9	Asp	Ser	Gly	Sí
Quimotripsina	Trp	Arg	Met	Trp	13	Met	Ser	Val	His	7	Ser	Ser	Gly	Sí
Easler	Tyr	Ser	Gln	Phe	16	Arg	Thr	Gln	His	14	Asp	Ser	Gly	Sí
Colagenasa	Tyr	Ile	-	Phe	12	Asn	Ala	Ile	His	8	Gly	Thr	Asp	Sí
Factor Xa	Ser	Phe	Met	Trp	13	Gln	Glu	Tyr	His	8	Asp	Ala	Gly	Sí
Proteína C	Met	asn	Met	Trp	13	Glu	Glu	Thr	His	8	Asp	Ala	Gly	Sí
Calicreína de plasma	Tyr	Gln	Met	Tyr	13	Arg	Pro	Phe	His	11	Asp	Ala	Ala	Sí
Plasmina	Glu	Arg	Glu	Trp	15	Gin	Leu	Thr	His	11	Asp	Ser	Gly	Sí
Tripsina	Tyr	Lys	Met	Trp	13	Gln	Tyr	Leu	His	6	Asp	Ser	Gly	Sí
Trombina	Thr	Ile	Met	Trp	13	Glu	Glu	Leu	His	16	Asp	Ala	Gly	Sí
tPA	Leu	Thr	Met	Trp	15	Gln	Leu	Tyr	His	11	Asp	Ala	Gly	Sí
uPA	His	Ser	Met	Trp	15	Gln	Arg	His	His	11	Asp	Ser	Gly	Sí

(a) Activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA)

El activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA, también llamado activador del plasminógeno urinario) es una proteasa a modo de ejemplo usada como candidato para la selección en los procedimientos en este documento. El u-PA se expone en SEC ID Nº: 190 y codifica una secuencia de aminoácidos del precursor expuesta en SEC ID Nº: 191. El u-PA se encuentra en orina, sangre, fluidos seminales y en muchos tejidos con cáncer. Participa en una variedad de procesos biológicos que están ligados a la conversión del plasminógeno en plasmina, que por sí misma es una serina proteasa. La plasmina tiene funciones en una variedad de procesos normales y patológicos que incluyen, por ejemplo, migración celular y destrucción de tejido por su escisión de una variedad de moléculas que incluyen fibrina, fibronectina, proteoglicanos y laminina. El u-PA participa en la remodelación de tejido durante la cicatrización, migración de células inflamatorias, neovascularización e invasión de células tumorales. El u-PA también escinde y activa otros sustratos que incluyen, pero no se limitan a, factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión (HGF/SF), la forma latente de la metaloproteasa de la matriz de tipo 1 de membrana (MT-SP1), y otros.

La forma madura de u-PA es una proteína de 411 residuos (correspondientes a los residuos de aminoácidos 21 a 431 en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 191, que es la forma de precursor que contiene un péptido señal de 20 aminoácidos). El u-PA contiene tres dominios: el dominio de serina proteasa, el dominio en rosquilla y el dominio de factor de crecimiento. En la forma madura de u-PA humano, los aminoácidos 1-158 representan la cadena A del extremo N que incluye un dominio de factor de crecimiento (aminoácidos 1-49), un dominio en rosquilla (aminoácidos 50-131) y una región de ligador entre dominios (aminoácidos 132-158). Los aminoácidos 159-411 representan el dominio de serina proteasa del extremo C o cadena B. El u-PA es sintetizado y secretado como una molécula de zimógeno monocatenario que se convierte en un u-PA bicatenario activo mediante una variedad de proteasas que incluyen, por ejemplo, plasmina, calicreína, catepsina B y factor de crecimiento nervioso gamma. La escisión en la forma bicatenaria se produce entre los residuos 158 y 159 en una secuencia de u-PA maduro (correspondiente a los residuos de aminoácidos 178 y 179 en SEC ID Nº: 191). Las dos cadenas resultantes se mantienen juntas por un enlace disulfuro, formando así la forma bicatenaria de u-PA.

El u-PA está regulado por la unión a un receptor de la superficie celular de alta afinidad, uPAR. La unión de u-PA a uPAR aumenta la tasa de activación del plasminógeno y potencia la degradación de matriz extracelular e invasión celular. El complejo binario formado entre uPAR y u-PA interactúa con el plasminógeno asociado a la membrana para formar complejos de activación de mayor orden que reducen la Km (es decir, la constante de velocidad cinética de la afinidad aproximada por un sustrato) para la activación del plasminógeno (Bass y col. (2002) Biochem. Soc, Trans., 30: 189-194). Además, la unión de u-PA a uPAR protege la proteasa de la inhibición por el inhibidor relacionado, es decir, PAI-1. Esto es debido a que el u-PA monocatenario normalmente presente en plasma no es susceptible a la inhibición por PAI-1, y cualquier u-PA activo en el plasma será inhibido por PAI-1. El u-PA activo que está unido al receptor está completamente disponible para la inhibición por PAI-1, sin embargo, el PAI-1 no puede acceder a la molécula activa unida (Bass y col. (2002) Biochem. Soc, Trans., 30: 189-194). Como resultado, el u-PA funciona principalmente sobre la superficie celular y sus funciones guardan relación con la activación de proteolisis pericelular dependiente de plasmina.

La especificidad por sustrato extendida de u-PA y t-PA (tratados más adelante) son similares, debido al hecho de que ambos son responsables de escindir plasminógeno en plasmina activa. Tanto u-PA como t-PA tienen alta especificidad por la escisión después de la P1 Arg, y similarmente muestran una preferencia por aminoácidos pequeños en la posición P2. Ambas de las posiciones P3 y P4 son determinantes de la especificidad por sustratos de u-PA y t-PA, con una función particularmente prominente en la posición P3 (Ke y col. (1997) J. Biol. Chem., 272: 16603-16609). La preferencia por aminoácidos en la posición P3 es distinta, y es el determinante principal para la discriminación alterada de sustrato entre las dos proteasas: t-PA tiene una preferencia por aminoácidos aromáticos (Phe y Tyr) en la posición P3, mientras que u-PA tiene una preferencia por aminoácidos polares pequeños (Thr y Ser) (véase, por ejemplo, Ke y col. (1997) J. Biol. Chem., 272: 16603-16609; Harris y col. (2000) PNAS, 97: 7754-7759).

(b) Activador tisular del plasminógeno (t-PA)

Una proteasa candidata para la selección contra una captura de proteasas en los procedimientos en este documento también incluye la serina proteasa a modo de ejemplo el activador tisular del plasminógeno (t-PA), y variantes del mismo. El t-PA es una serina proteasa que convierte plasminógeno en plasmina, que participa en la fibrinólisis o formación de coágulos de sangre. El t-PA recombinante se usa como agente terapéutico en enfermedades caracterizadas por coágulos de sangre tales como, por ejemplo, accidente cerebrovascular. El corte y empalme alternativo del gen t-PA produce tres transcritos. El transcrito predominante se expone en SEC ID Nº: 192 y codifica una proteína precursora expuesta en SEC ID Nº: 193 que contiene una secuencia señal de 20-23 aminoácidos y una pro-secuencia de 12-15 aminoácidos. Los otros transcritos se exponen en SEC ID Nº: 194 y 196, codificando proteínas precursoras que tienen una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 195 y 197, respectivamente. La secuencia madura de t-PA, que carece de la secuencia señal y secuencia de propéptidos, tiene 527 aminoácidos.

El t-PA es secretado por el endotelio de vasos sanguíneos y circula en la sangre como una forma monocatenaria. A diferencia de muchas otras serina proteasas, la forma monocatenaria o de "proenzima" de t-PA tiene alta eficiencia catalítica. La actividad de t-PA es elevada en presencia de fibrina. En ausencia de fibrina, el t-PA monocatenario es aproximadamente el 8% de activo en comparación con el t-PA bicatenario, sin embargo en presencia de fibrina las formas mono y bicatenarias de t-PA muestran actividad similar (Strandberg y col. (1995) J Biol. Chem., 270: 23444-23449). Por tanto, la activación de t-PA monocatenario puede llevarse a cabo tanto por escisión por activación (es decir, escisión de zimógeno) produciendo una forma bicatenaria como por unión con el co-factor fibrina. La escisión por activación se produce tras la escisión por plasmina, calicreína de tejido y factor X activado en las posiciones de los aminoácidos Arg^{27S}-Ile^{276} (correspondientes a Arg^{310}-Ile^{311} en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 193) produciendo la generación de la forma bicatenaria activa de t-PA. El polipéptido bicatenario contiene una cadena A y una B que están conectadas por una enlace disulfuro entre cadenas.

El t-PA maduro contiene 16 puentes disulfuro y está organizado en cinco dominios distintos (Gething y col. (1988), The EMBO J., 7: 2731-2740). Los residuos 4-50 de la proteína madura forman un dominio de dedos, los residuos 51-87 forman un dominio similar a EGF, los residuos 88-175 y 176-263 forman dos dominios en rosquilla que contienen tres enlaces disulfuro entre dominios cada uno, y los residuos 277-527 de la molécula madura (correspondiente a los residuos de aminoácidos 311-562 de la secuencia de precursor expuesta en SEC ID Nº: 193) constituyen el dominio de serina proteasa.

A diferencia del u-PA, que actúa de activador unido a receptor celular, el t-PA funciona como una enzima de activación circulatoria dependiente de fibrina. Asimismo, tanto las formas mono como bicatenarias de t-PA son susceptibles a inhibición por sus inhibidores relacionados, por ejemplo, PAI-1, aunque el t-PA bicatenario es inhibido por PAI-1 aproximadamente 1,4 veces más rápidamente que el t-PA monocatenario (Tachias y col. (1997) J Biol. Chem., 272: 14580-5). El t-PA puede protegerse de la inhibición por unión a su sitio de unión celular anexina II en células endoteliales. Por tanto, aunque tanto t-PA como u-PA escinden y activan plasminógeno, la acción de t-PA en la sangre apoya al t-PA como el activador del plasminógeno fibrinolítico primario, mientras que el u-PA es el activador del plasminógeno celular primario.

(c) MT-SP1

La serina proteasa de tipo membrana MT-SP1 (también llamada matriptasa, TADG-15, supresor de tumorigenicidad 14, ST14) es una proteasa a modo de ejemplo para la selección en los procedimientos proporcionados en este documento para seleccionar variantes con una especificidad por sustrato alterada contra una secuencia de escisión del sustrato deseada o predeterminada. La secuencia de MT-SP1 se expone en SEC ID Nº: 252 y codifica un polipéptido de 855 aminoácidos que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 253. Es una proteinasa multidominio con un dominio de serina proteinasa en el extremo C (Friedrich y col. (2002) J Biol Chem 277(3):2160). Se ha aislado una variante de 683 aminoácidos de la proteasa, pero esta proteína parece ser una forma truncada o una forma de ectodominio.

La MT-SP1 se expresa altamente o es activa en cánceres de próstata, mama y colorrectal y puede desempeñar una función en la metástasis de cáncer de mama y de próstata. La MT-SP1 también se expresa en una variedad de tejidos epiteliales con altos niveles de actividad y/o expresión en el tracto gastrointestinal humano y la próstata. Se conocen otras especies de MT-SP1. Por ejemplo, se ha identificado un homólogo de ratón de MT-SP1 y se llama epitina.

La MT-SP1 contiene un dominio transmembrana, dos dominios CUB, cuatro repeticiones LDLR y un dominio de serina proteasa (o dominio de peptidasa S1; también llamado la cadena B) entre los aminoácidos 615-854 (o 615-855 dependiendo de variaciones en la bibliografía) en la secuencia expuesta en SEC ID Nº: 253. La secuencia de aminoácidos del dominio de proteasa se expone en SEC ID Nº: 505 y está codificada por una secuencia de ácidos nucleicos expuesta en SEC ID Nº: 504. La MT-SP1 se sintetiza como un zimógeno, y se activa para formar la doble cadena por escisión. Además, el dominio proteolítico monocatenario solo es catalíticamente activo y funcional.

Una variante de MT-SP1, llamada CB469, que tiene una mutación de C122S correspondiente a la secuencia natural de MT-SP1 expuesta tanto en SEC ID Nº: 253 como en 505, basada en la numeración de la quimotripsina, presenta exposición mejorada sobre vectores de fagémido. Una MT-SP1 variante tal se expone en SEC ID Nº: 515 (MT-SP1 de longitud completa) o SEC ID Nº: 507 (dominio de proteasa) y puede usarse en los procedimientos descritos más adelante en este documento.

La MT-SP1 pertenece a la familia de la peptidasa S1 de serina proteasas (también denominada en lo sucesivo la familia de las quimotripsinas), que también incluye quimotripsina y tripsina. Generalmente, los miembros de la familia de las quimotripsinas comparten homología de secuencias y estructural con la quimotripsina. La MT-SP1 se numera en este documento según la numeración de la quimotripsina madura, con su dominio de proteasa alineado con el del dominio de proteasa de la quimotripsina y sus residuos numerados consecuentemente. Basándose en la numeración de la quimotripsina, los residuos de sitio activo son Asp102, His57 y Ser195 (correspondientes a Asp711, His656 y Ser805 en SEC ID Nº: 253). La secuencia de aminoácidos lineal puede alinearse con la de la quimotripsina y numerarse según las hojas β de quimotripsina. Las inserciones y deleciones se producen en los bucles entre las

hojas beta, pero en toda la familia estructural, las hojas de núcleo se conservan. La serina proteasa interactúa con un sustrato en una forma de hoja beta conservada. Hasta 6 enlaces de nitrógeno conservados pueden producirse entre el sustrato y la enzima. Toda las serina proteasas de la familia de las quimotripsinas tienen una región conservada en su extremo N del dominio de proteasa que es necesario para actividad catalítica (es decir, IIGG, VVGG o IVGG, en el que el primer aminoácido en este cuartete está numerado según la numeración de la quimotripsina y se le ha dado la designación Ile16. Esta numeración no refleja la longitud de la secuencia del precursor).

La especificidad por sustrato de MT-SP1 en el dominio de proteasa se ha mapeado usando una biblioteca combinatoria sintética de barrido posicional y exposición sobre fago de sustrato (Takeuchi y col. (2000) J Biol Chem 275: 26333). Los residuos de escisión en sustratos reconocidos por MT-SP1 contienen Arg/Lys en P4 y residuos básicos o Gln en P3, residuos pequeños en P2, Arg o Lys en P1 y Ala en P1'. Los sustratos eficaces contienen Lys-Arg-Ser-Arg en los sitios P4 a P1, respectivamente. Generalmente, la especificidad por sustrato por MT-SP1 revela una tendencia por la que si P3 es básico, entonces P4 tiende a ser no básico; y si P4 es básico, entonces P3 tiende a ser no básico. Los sustratos conocidos para MT-SP1 que incluyen, por ejemplo, receptor 2 activado por proteinasa (PAR-2), uPA monocatenario (sc-uPA), la proforma de MT-SP1 y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), se ajustan a la secuencia de escisión para sustratos específicos de MT-SP1.

La MT-SP1 puede escindir sustratos sintéticos seleccionados tan eficientemente como tripsina, pero presenta una especificidad más limitada por sustratos que la tripsina. El dominio catalítico de MT-SP1 tiene el plegamiento estructural global de una serina proteasa similar a (quimo)tripsina, pero muestra propiedades únicas tales como subsitios S2/S4 hidrófobos/ácidos y un bucle 60 expuesto. Similarmente, la MT-SP1 no escinde indiscriminadamente sustratos de péptidos en los residuos Lys o Arg accesibles, sino que requiere el reconocimiento de residuos adicionales que rodean el enlace peptídico escindible. Este requisito para una secuencia primaria extendida destaca la especificidad de MT-SP1 por sus sustratos. Por ejemplo, aunque la MT-SP1 escinde el receptor 2 activado por proteinasa (PAR-2) (que muestra una secuencia diana de P4 a P1 de Ser-Lys-Gly-Arg), la enzima no activa proteínas estrechamente relacionadas con este sustrato tales como PAR-1, PAR-3 y PAR-4 que no exponen secuencias diana que coinciden con la especificidad de MT-SP1 extendida próxima al enlace escindible (véase Friedrich y col. (2002) J Biol Chem 277: 2160).

El dominio de proteasa MT-SP1 está compuesto por una pro-región y un dominio catalítico. La porción catalíticamente activa del polipéptido empieza después del sitio de autoactivación en el residuo de aminoácido 611 de la proteína madura (véase, por ejemplo, SEC ID Nº: 253 en RQAR seguido de los residuos VVGG). El sitio S1 de MT-SP1 y la tripsina son similares con buena complementariedad para Lys, además de residuos Arg P1, representando así algunas similitudes en la escisión del sustrato con tripsina. La acomodación de los residuos de P1-Lys está mediada por Ser^{190}, cuya cadena lateral proporciona un enlace de hidrógeno adicional aceptor para estabilizar el grupo α-amonio enterrado (véase Friedrich y col. (2002) J Biol Chem 277: 2160). El sitio S2 está moldeado para acomodar cadenas laterales hidrófobas de tamaño pequeño a medio de aminoácidos P2 y generalmente acepta una amplia gama de aminoácidos en la posición P2. Tras la unión al sustrato, el subsitio S2 no es rígido como se prueba por la rotación del grupo bencilo de Phe^{99}. Los aminoácidos del sustrato en las posiciones P3 (para tanto Gln como residuos básicos) y P4 (para residuos Arg o Lys) parecen estar mediados por interacciones electrostáticas en los sitios S3 y S4 con las cadenas laterales ácidas de Asp-217 y/o Asp-96 que podrían preorientar favorablemente sustratos de péptidos básicos específicos a medida que se aproximan a la hendidura del sitio activo de la enzima. La cadena lateral de un residuo P3 también puede unir hidrógeno al grupo carboxamida de Gln^{192} o, alternativamente, la cadena lateral P3 puede extenderse en el subsitio S4 para formar un enlace de hidrógeno con Phe^{97}, debilitándose así los enlaces de hidrógeno entre cadenas principales con Gly^{216}. En cualquier conformación, una cadena lateral de P3 básica puede interactuar favorablemente con el potencial negativo del sitio S4 de MT-SP1 S4. La compensación de cargas mutuas y la exclusión del mismo sitio S4 explica la baja probabilidad de la incidencia simultánea de residuos Arg/Lys en P3 y P4 en sustratos de MT-SP1 buenos. Generalmente, las posiciones de aminoácidos de MT-SP1 (basándose en la numeración de la quimotripsina) que contribuyen a la especificidad extendida por unión a sustrato incluyen: 146 y 151 (S1); 189, 190, 191, 192, 216, 226 (S1); 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 99 (S2); 192,217,218, 146 (S3); 96, 97, 98, 99, 100, 168, 169, 170, 170A, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 215, 217, 224 (S4).

ii. Cisteína proteasas

Las cisteína proteasas tienen un mecanismo catalítico que implica un grupo sulfhidrilo de la cisteína. La desprotonación del sulfhidrilo de la cisteína por un residuo de histidina adyacente va seguido del ataque nucleófilo de la cisteína en el carbono del carbonilo del péptido. Un tioéster que enlaza el nuevo extremo carboxi al tiol de la cisteína es un producto intermedio de la reacción (comparable al producto intermedio de acil-enzima de una serina proteasa). Las cisteína proteasas incluyen papaína, catepsina, caspasas y calpaínas.

Las cisteína proteasas similares a papaína son una familia de endo-peptidasas dependientes de tiol relacionadas por similitud estructural con la papaína. Forman una proteína de dos dominios con los dominios marcados R y L (para derecha e izquierda) y los bucles de ambos dominios forman una herradura de reconocimiento de sustrato. Tienen una tríada catalítica constituida por los aminoácidos Cys25, His159 y Asn175. A diferencia de las serina proteasas

que reconocen y proteolizan un péptido diana basado en una conformación de hoja beta del sustrato, esta familia de proteasas no tiene sitios bien definidos para el reconocimiento de sustratos. El reconocimiento del sustrato principal se produce en el aminoácido P2 (en comparación con el residuo P1 en serina proteasas).

La especificidad por sustrato de varias cisteína proteasas (catepsina L, V, K, S, F, B, papaína y cruzaínas humanas) se ha determinado usando una biblioteca combinatoria sintética por barrido posicional (PS-SCL) diferente completa. La biblioteca completa contiene sustratos de tetrapéptido P1, P2, P3 y P4 en los que una posición se mantiene fija, mientras que las otras tres posiciones están al azar con mezclas molares iguales de los 20 posibles aminoácidos, dando una diversidad total de ~160.000 secuencias de tetrapéptidos.

En general, la especificidad de P1 es casi idéntica entre las catepsinas, favoreciéndose fuertemente la Arg y Lys mientras que se toleran los aminoácidos alifáticos pequeños. Gran parte de la selectividad se encuentra en la posición P2, en la que las catepsinas humanas son estrictamente selectivas para aminoácidos hidrófobos. De forma interesante, la especificidad de P2 por residuos hidrófobos se divide entre aminoácidos aromáticos tales como Phe, Tyr y Trp (catepsina L, V) y aminoácidos alifáticos voluminosos tales como Val o Leu (catepsina K, S, F). En comparación con la posición P2, la selectividad en la posición P3 es significativamente menos rigurosa. Sin embargo, varias de las proteasas tienen una preferencia distinta por prolina (catepsina V, S, y papaína), leucina (catepsina B) o arginina (catepsina S, cruzaína). Las proteasas muestran una amplia especificidad en la posición P4, ya que ningún aminoácido se selecciona de otros.

El sitio S2 es el más selectivo y el mejor caracterizado de los sitios de reconocimiento de sustratos de proteasa. Se define por los aminoácidos en las siguientes posiciones espaciales (numeración de papaína): 66, 67, 68, 133, 157, 160 y 205. La posición 205 desempeña una función similar a la posición 189 en las serina proteasas - un residuo enterrado en el fondo del sitio que determina la especificidad. Los otros determinantes de la especificidad incluyen los siguientes aminoácidos (numeración según papaína): 61 y 66 (S3); 19, 20 y 158 (S1). El determinante estructural para diversas cisteína proteasas se enumera en la Tabla 9. Normalmente, la modificación de una cisteína proteasa tal como, por ejemplo, una papaína proteasa altera uno cualquiera o más de los aminoácidos en el sitio de unión de especificidad extendida, u otros sitios de interacción secundarios afectan la especificidad o selectividad de una proteasa por un sustrato diana que incluye un sustrato diana de la proteína del complemento.

Tabla 9: Los determinantes estructurales para diversas cisteína proteasas

Residuos que determinan especificidad													
	Residuos de sitio activo			**S3**		**S2**					**S1**		
	25	**159**	**175**	**61**	**66**	**66**	**133**	**157**	**160**	**205**	**19**	**20**	**158**
Catepsina L	Cys	His	Asn	Glu	Gly	Gly	Ala	Met	Gly	Ala	Gln	Gly	Asp
Catepsina V	Cys	His	Asn	Gln	Gly	Gly	Ala	Leu	Gly	Ala	Gln	Lys	Asp
Catepsina K	Cys	His	Asn	Asp	Gly	Gly	Ala	Leu	Ala	Leu	Gln	Gly	Asn
Catepsina S	Cys	His	Asn	Lys	Gly	Gly	Gly	Val	Gly	Phe	Gln	Gly	Asn
Catepsina F	Cys	His	Asn	Lys	Gly	Gly	Ala	Ile	Ala	Met	Gln	Gly	Asp
Catepsina B	Cys	His	Asn	Asp	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Glu	Gln	Gly	Gly
Papaína	Cys	His	Asn	Tyr	Gly	Gly	Val	Val	Ala	Ser	Gln	Gly	Asp
Cruzaína	Cys	His	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Leu	Gly	Glu	Gin	Gly	Asp

E. PROTEASAS MODIFICADAS Y CONJUNTOS PARA EL CRIBADO

Las proteasas o variantes de las mismas pueden usarse en los procedimientos en este documento para identificar proteasas con una especificidad por sustrato deseada, casi siempre una especificidad por sustrato que es alterada, mejorada u optimizada. Las proteasas modificadas que van a usarse en los procedimientos proporcionados en este documento pueden generarse mutando uno cualquiera o más de los residuos de los aminoácidos de una proteasa usando cualquier procedimiento comúnmente conocido en la técnica (véase también la solicitud de EE.UU. publicada nº 2004/0146938). Las proteasas para la modificación y los procedimientos proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, proteasas naturales de longitud completa, formas variantes conocidas de proteasas, o fragmentos de proteasas que son suficientes para actividad catalítica, por ejemplo, proteolisis de un sustrato. Tales proteasas modificadas pueden cribarse individualmente contra una captura de proteasas diana tal como una serpina o serpina modificada, o pueden cribarse como un conjunto tal como, por ejemplo, usando una biblioteca de exposición que incluye una biblioteca combinatoria en la que la exposición de la proteasa es, por ejemplo, por exposición sobre fago, exposición sobre la superficie celular, exposición sobre perlas, exposición sobre ribosomas, u otros. La selección de una proteasa que presenta especificidad y/o selectividad por una captura de

proteasas o forma modificada de la misma, debido a la formación de un complejo inhibidor covalente estable, puede facilitarse por cualquier esquema de detección conocido para un experto en la materia que incluye, pero no se limita a, marcado y/o purificación por afinidad, ELISA, ensayos cromogénicos, ensayos basados en fluorescencia (por ejemplo, extinción de fluorescencia o FRET), entre otros.

1. Generación de proteasas variantes

Ejemplos de procedimientos para mutar secuencias de proteasas incluyen procedimientos que producen mutagénesis al azar a través de toda la secuencia o procedimientos que producen mutagénesis dirigida de una región o dominio seleccionado de la secuencia de proteasa. En un ejemplo, el número de mutaciones hecho a la proteasa es 1, 2, 3, 4; 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20. En una realización preferida, la(s) mutación (mutaciones) confiere(n) elevada especificidad por sustrato. En algunos ejemplos, la actividad de la proteasa variante aumenta al menos 10 veces, 100 veces o 1000 veces con respecto a la actividad de la proteasa natural. En aspectos relacionados, el aumento en la actividad es en la especificidad por sustrato.

a. Mutagénesis al azar

Los procedimientos de mutagénesis al azar incluyen, por ejemplo, uso de XL1red de *E. coli*, irradiación UV, modificación química tal como por desaminación, alquilación o mutágenos de análogos básicos, o procedimientos de PCR tales como barajado de ADN, mutagénesis en casete, mutagénesis al azar dirigida a sitio o PCR propensa a error (véase, por ejemplo, la solicitud de EE.UU. nº 2006-0115874). Tales ejemplos incluyen, pero no se limitan a, modificación química por hidroxilamina (Ruan, H., y col. (1997) Gene 188:35-39), el uso de análogos de dNTP (Zaccolo, M., y col. (1996) J. Mol. Biol. 255:589-603) o el uso de kits de mutagénesis al azar comercialmente disponibles tales como, por ejemplo, kits de mutagénesis al azar basada en PCR GeneMorph (Stratagene) o kits de mutagénesis al azar Diversify (Clontech). El kit de mutagénesis al azar Diversify permite la selección de una velocidad de mutación deseada para una secuencia de ADN dada (de 2 a 8 mutaciones/1000 pares de bases) variando las cantidades de manganeso (Mn2+) y dGTP en la mezcla de reacción. El aumento de los niveles de manganeso aumenta inicialmente la velocidad de mutación, proporcionando un aumento de la velocidad de mutación adicional por el aumento de la concentración de dGTP. Incluso pueden lograrse velocidades de mutación mayores realizando rondas de PCR adicionales.

b. Mutagénesis dirigida

La mutación dirigida puede lograrse haciendo una o más mutaciones en una región predeterminada de una secuencia génica, por ejemplo, en regiones del dominio de la proteasa que median en la actividad catalítica. En un ejemplo, uno cualquiera o más de los aminoácidos de una proteasa se mutan usando cualquier kit convencional de mutagénesis dirigida a un solo sitio o a múltiples sitios tal como, por ejemplo, QuikChange (Stratagene). En otro ejemplo, uno cualquiera o más de los aminoácidos de una proteasa se mutan por mutagénesis por saturación (Zheng y col. (2004) Nucl. Acids. Res., 32:115) tal como, por ejemplo, mutagénesis de residuos de sitio activo. En este ejemplo, los residuos que forman el sitio S1-S4 de una proteasa (en el que la proteasa está en contacto con los residuos P1-P4 del sustrato de péptido) y/o que se ha mostrado que son importantes determinantes de la especificidad se mutan en cada aminoácido posible, tanto solos como en combinación. En algunos casos, hay poca (si la hay) interacción entre los sitios S1-S4 del sitio activo, de forma que parece que cada sitio reconoce y se une al residuo correspondiente en la secuencia del sustrato de péptido independiente de los otros sitios. Por tanto, los determinantes de la especificidad generalmente pueden cambiarse en un sitio sin afectar la especificidad de los otros sitios. En una realización a modo de ejemplo se usa una técnica de mutagénesis por saturación en la que el (los) residuo(s) que reviste(n) el sitio está(n) mutado(s) en cada uno de los 20 aminoácidos posibles (véase, por ejemplo, el procedimiento de Kunkle, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc., Media Pa.). En una técnica tal puede sintetizarse un cebador de oligonucleótidos mutagénico degenerado que contiene aleatorización de nucleótidos en el (los) codón (codones) deseado(s) que codifica(n) el (los) aminoácido(s) seleccionado(s). Los esquemas de aleatorización a modo de ejemplo incluyen aleatorización de NNS o NNK en las que N representa cualquier nucleótido, S representa guanina o citosina y K representa guanina o timina. El cebador mutagénico degenerado se hibrida con el molde de ADN monocatenario y se añade ADN polimerasa para sintetizar la cadena complementaria del molde. Después de la ligación, el molde de ADN bicatenario se transforma en *E. coli* para la amplificación.

Los aminoácidos que forman el sitio de unión a sustrato extendido de proteasas a modo de ejemplo se describen en este documento. Generalmente, la especificidad por sustrato de una proteasa es conocida tal como, por ejemplo, por modelado molecular basado en estructuras tridimensionales del complejo de una proteasa y sustrato (véase, por ejemplo, Wang y col., (2001) Biochemistry 40(34):10038; Hopfner y col., Structure Fold Des. 1999 7(8):989; Friedrich y col., (2002) J Biol Chem 277(3):2160; Waugh y col., (2000) Nat Struct Biol. 7(9):762). Por ejemplo, las mutaciones dirigidas de MT-SP 1 puede estar en uno cualquiera o más residuos (basándose en la numeración de la quimotripsina) que contribuyen a la especificidad por sustrato que incluyen 195, 102, 157 (la tríada catalítica); 189, 190, 191, 192, 216 y 226 (S1); 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 99 (S2); 146, 192, 217, 218 (S3); 96, 97, 98, 99, 100, 168, 169, 170, 170A, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 215, 217, 224 (S4). En otro ejemplo, la mutación de residuos de aminoácidos en una proteasa de la familia de la papaína puede estar en uno cualquiera o más

residuos que afectan la especificidad de P2 (numeración de papaína convencional) que incluyen 66-68, 133, 157, 160 y/o 215. Además, también pueden mutarse residuos que no se ponen directamente en contacto con el sustrato de proteasa, pero que afectan la posición y/o conformación de residuos de contacto (tales como, por ejemplo, aquellos enumerados anteriormente) para alterar la especificidad de un andamiaje de proteasa.

En otro ejemplo, los aminoácidos dirigidos para la mutagénesis pueden seleccionarse por comparación de secuencias de proteasas homólogas con especificidades por sustrato similares. Los residuos de aminoácidos consenso pueden identificarse por alineamiento de las secuencias de amino de las proteínas homólogas, por ejemplo, alineamiento de regiones de la proteasa que participan en la unión a sustrato. Normalmente, las proteasas con especificidades por sustrato similares comparten aminoácidos consenso, por ejemplo, los aminoácidos en el sitio de unión a sustrato pueden ser idénticos o similares entre las proteasas comparadas. Adicionalmente, las secuencias de aminoácidos de proteasas con especificidades por sustrato diferentes pueden compararse para identificar aminoácidos que pueden participan en el reconocimiento de sustratos. Estos procedimientos pueden combinarse con procedimientos tales como modelado tridimensional para identificar residuos diana para mutagénesis.

En un ejemplo adicional, la mutagénesis dirigida puede limitarse a aminoácidos que se identifican como puntos calientes en las rondas iniciales del cribado de proteasas. Por ejemplo, tras la selección de proteasas de las bibliotecas combinatorias mutagenizadas al azar, normalmente se observan varias posiciones de “puntos calientes” y se seleccionan una y otra vez en los procedimientos de cribado. Casi siempre, ya que la mutagénesis al azar muta ampliamente una secuencia de polipéptidos, pero con sólo una pocas mutaciones en cada uno sitio, la mutagénesis dirigida se usa como una segunda estrategia para elegir específicamente como diana posiciones de puntos calientes para la posterior mutagénesis. La mutagénesis dirigida de posiciones de puntos calientes permite una mutagénesis más diversa y profunda en posiciones especificadas particulares, a diferencia de la mutagénesis más superficial que se produce tras la mutagénesis al azar de una secuencia de polipéptidos. Por ejemplo, la mutagénesis por saturación pueden usarse para mutar “puntos calientes” tal como usando oligonucleótidos que contienen NNt/g o NNt/c en estas posiciones. En un ejemplo, usando los procedimientos proporcionados en este documento se han identificado los siguientes puntos calientes en u-PA que contribuyen al aumento de la especificidad por sustrato: 73, 80, 30 y 155, basándose en la numeración de la quimotripsina. La mutación de estas posiciones puede lograrse tal como, por ejemplo, usando mutagénesis por saturación de una secuencia de proteasas natural o molde en uno o más de estos sitios para crear conjuntos de mutantes de proteasas que van a usarse en cribados posteriores.

2. Formas quiméricas de proteasas variantes

Las proteasas variantes proporcionadas en este documento pueden incluir proteínas quiméricas o de fusión. En un ejemplo, una proteína de fusión de proteasas comprende al menos una porción catalíticamente activa de una proteína de proteasa. En otro ejemplo, una proteína de fusión de proteasas comprende al menos dos o más porciones catalíticamente activas de una proteasa. Dentro de la proteína de fusión, el polipéptido de no proteasa puede fusionarse al extremo N o extremo C del polipéptido de proteasa. En una realización, la proteína de fusión puede incluir un ligador o espaciador de péptidos flexibles que separa la proteasa de un polipéptido de no proteasa. En otra realización, la proteína de fusión puede incluir una marca o polipéptido detectable. Marcas a modo de ejemplo y proteínas detectables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, una marca de histidina, una marca de hemaglutinina, una marca myc o una proteína fluorescente. En otra realización más, la proteína de fusión es una proteína de fusión de GST-proteasa en la que las secuencias de proteasa están fusionadas al extremo N de las secuencias de GST (glutatión S-transferasa). Tales proteínas de fusión pueden facilitar la purificación de polipéptidos de proteasas recombinantes. En otra realización, la proteína de fusión es un fusión de Fc en la que las secuencias de proteasa están fusionadas al extremo N del dominio Fc de la inmunoglobulina G. Tales proteínas de fusión pueden tener mejores propiedades farmacodinámicas *in vivo.* En otra realización, la proteína de fusión es una proteína de proteasa que contiene una secuencia señal heteróloga en su extremo N. En ciertas células huésped (por ejemplo, células huésped de mamífero), la expresión y/o secreción de proteasa puede aumentarse mediante el uso de una secuencia señal heteróloga.

Una proteína quimérica o de fusión de proteasas puede producirse por técnicas de ADN recombinante convencionales. Por ejemplo, los fragmentos de ADN que codifican las diferentes secuencias de polipéptidos se ligan juntas en marco según técnicas convencionales, por ejemplo, empleando extremos romos o terminados en bisel para la ligación, digestión por enzimas de restricción para proporcionar extremos apropiados, llenado de extremos cohesivos según sea apropiado, tratamiento con fosfatasa alcalina para evitar la unión no deseable y ligación enzimática. En otra realización, el gen de fusión puede sintetizarse por técnicas convencionales que incluyen sintetizadores de ADN automatizados. Alternativamente, la amplificación por PCR de fragmentos de genes puede llevarse a cabo usando cebadores de anclaje que dan lugar a nucleótidos protuberantes complementarios entre dos fragmentos de genes consecutivos que pueden hibridarse posteriormente y reamplificarse para generar una secuencia de genes quiméricos (véase, por ejemplo, Ausubel y col. (eds.) CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, 1992). Además, están comercialmente disponibles muchos vectores de expresión que ya codifican un resto de fusión (por ejemplo, un polipéptido de GST). Un ácido nucleico que codifica proteasa puede clonarse en un vector de expresión tal que el resto de fusión se ligue en marco a la proteína de proteasa.

3. Bibliotecas combinatorias y otras bibliotecas

La fuente de compuestos para los ensayos de cribado puede ser conjuntos tales como bibliotecas que incluyen, pero no se limitan a, bibliotecas combinatorias. Los procedimientos para sintetizar bibliotecas combinatorias y características de tales bibliotecas combinatorias se conocen en la técnica (véase generalmente Combinatorial Libraries: Synthesis, Screening and Application Potential (Cortese Ed.) Walter de Gruyter, Inc., 1995; Tietze y Lieb, Curr. Opin. Chem. Biol., 2(3):363-71 (1998); Lam, Anticancer Drug Des., 12(3):145-67 (1997); Blaney y Martin, Curr. Opin. Chem. Biol., 1(1):54-9 (1997); y Schultz y Schultz, Biotechnol. Prog., 12(6):729-43 (1996)).

Los procedimientos y estrategias para generar diversas bibliotecas, que incluyen bibliotecas de proteasas o de enzimas, que incluyen bibliotecas combinatorias sintéticas de barrido posicional (PSSCL), se han desarrollado usando procedimientos de biología molecular y/o metodologías simultáneas de síntesis química (véase, por ejemplo, Georgiou, y col. (1997) Nat. Biotechnol. 15:29-34; Kim y col. (2000) Appl Environ Microbiol. 66: 788 793; MacBeath, G.P. y col. (1998) Science 279:1958-1961; Soumillion, P.L. y col. (1994) Appl. Biochem. Biotechnol. 47:175-189, Wang, C. I. y col. (1996). Methods Enzymol. 267:52-68, patentes de EE.UU. 6.867.010, 6.168.919, solicitud de patente de EE.UU. nº 2006-0024289). Las bibliotecas combinatorias resultantes contienen posiblemente millones de compuestos que pueden cribarse para identificar compuestos que presentan una actividad seleccionada.

En un ejemplo, los componentes del conjunto o biblioteca de proteasas pueden exponerse sobre un paquete genético que incluye, pero no se limita a, cualquier vector replicable tal como un fago, virus o bacteria, que puede exponer un resto de polipéptido. La pluralidad de polipéptidos expuestos se expone por un paquete genético de tal forma que se permita que el polipéptido, tal como una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma, se una y/o interactúe con un polipéptido diana. Paquetes genéticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bacteriófagos (véase, por ejemplo, Clackson y col. (1991) Making Antibody Fragments Using Phage Display Libraries, Nature, 352:624-628; Glaser y col. (1992) Antibody Engineering by Codon-Based Mutagenesis in a Filamentous Phage Vector System, J. Immunol., 149:3903 3913; Hoogenboom y col. (1991) Multi-Subunit Proteins on the surface of Filamentous Phage: Methodologies for Displaying Antibody (Fate) Heavy and 30 Light Chains, Nucleic Acids Res., 19:4133-41370), baculovirus (véase, por ejemplo, Boublik y col. (1995) Eukaryotic Virus Display: Engineering the Major Surface Glycoproteins of the Autographa California Nuclear Polyhedrosis Virus (ACNPV) for the Presentation of Foreign Proteins on the Virus Surface, Bio/Technology, 13:1079-1084), bacterias y otros vectores adecuados para exponer una proteína tal como una proteasa expuesta en fago. Por ejemplo, los bacteriófagos de interés incluyen, pero no se limitan a, fago T4, fago M13 y fago HI. Los paquetes genéticos se amplifican opcionalmente tal como en un huésped bacteriano. Cualquiera de estos paquetes genéticos, además de cualquier otro conocido para aquellos expertos en la materia, se usa en los procedimientos proporcionados en este documento para exponer una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma.

a. Bibliotecas de exposición sobre fago

Las bibliotecas de proteasas variantes, o porciones catalíticamente activas de las mismas, para el cribado pueden expresarse sobre las superficies de bacteriófagos tales como, pero no se limitan a, fagos M13, fd, f1, T7 y λ (véase, por ejemplo, Santini (1998) J. Mol. Biol. 282:125-135; Rosenberg y col. (1996) Innovations 6:1-6; Houshmand y col. (1999) Anal Biochem 268:363-370, Zanghi y col. (2005) Nuc. Acid Res. 33(18)e160:1-8). Las proteasas variantes pueden fusionarse a una proteína de la cubierta de bacteriófagos con enlaces covalentes, no covalentes o no peptídicos (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.223.409, Crameri y col. (1993) Gene 137:69 y el documento WO 01/05950). Los ácidos nucleicos que codifican las proteasas variantes pueden fusionarse a ácidos nucleicos que codifican la proteína de la cubierta para producir una proteína de fusión de proteasa-proteína de la cubierta en la que la proteína variante se expresa sobre la superficie del bacteriófago. Por ejemplo, el ácido nucleico que codifica la proteasa variante puede fusionarse a ácidos nucleicos que codifican el dominio del extremo C del gen III del fago filamentoso M13 (gIIIp; SEC ID Nº: 512). En algunos ejemplos, una proteasa mutante que presenta exposición mejorada sobre el fago se usa como molde para generar bibliotecas de exposición sobre fago mutantes como se describen en este documento. Por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 8, una MT-SP1 mutante que tiene la mutación de serina a cisteína en la posición correspondiente a la posición 122 de MT-SP1 natural, basándose en la numeración de la quimotripsina, presenta exposición sobre fago mejorada. Por tanto, un mutante tal puede usarse como molde a partir del cual se genera diversidad en la biblioteca.

Adicionalmente, la proteína de fusión puede incluir un ligador o espaciador de péptidos flexible, una marca o polipéptido detectable, un sitio de proteasa o modificaciones de aminoácidos adicionales para mejorar la expresión y/o utilidad de la proteína de fusión. Por ejemplo, la adición de un sitio de proteasa puede permitir la recuperación eficiente de bacteriófagos deseados tras un procedimiento de selección. Marcas y proteínas detectables a modo de ejemplo se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, una marca de histidina, una marca de hemaglutinina, una marca myc o una proteína fluorescente. En otro ejemplo, el ácido nucleico que codifica la fusión de proteasa-proteína de la cubierta puede fusionarse con una secuencia conductora con el fin de mejorar la expresión del polipéptido. A modo de ejemplo de secuencias conductoras se incluyen, pero no se limitan a, STII u OmpA. La exposición sobre fago se describe, por ejemplo, en Ladner y col., patente de EE.UU. nº 5.223.409; Rodi y col. (2002) Curr. Opin. Chem. Biol. 6:92-96; Smith (1985) Science 228:1315-1317; documentos WO 92/18619; WO 91/17271; WO 92/20791; WO 92/15679; WO 93/01288; WO 92/01047; WO 92/09690; WO 90/02809; de Haard y col.

(1999) J. Biol. Chem 274:18218-30; Hoogenboom y col. (1998) Immunotechnology 4:1-20; Hoogenboom y col. (2000) Immunol Today 2:371-8; Fuchs y col. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay y col. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse y col. (1989) Science 246:1275-1281; Griffiths y col. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins y col. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson y col. (1991) Nature 352:624-628; Gram y col. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrard y col. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Rebar y col. (1996) Methods Enzymol. 267:129-49; Hoogenboom y col. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; y Barbas y col. (1991) PNAS 88:7978-7982.

En la técnica se conocen ácidos nucleicos adecuados para la exposición sobre fago, por ejemplo, vectores de fago (véase, por ejemplo, Andris-Widhopf y col. (2000) J Immunol Methods, 28: 159-81; Armstrong y col. (1996) Academic Press, Kay y col., Ed. Pág. 35-53; Corey y col. (1993) Gene 128(1):129-34; Cwirla y col. (1990) Proc Natl Acad Sci USA 87(16):6378-82; Fowlkes y col. (1992) Biotechniques 13(3):422-8; Hoogenboom y col. (1991) Nuc Acid Res 19(15):4133-7; McCafferty y col. (1990) Nature 348(6301):552-4; McConnell y col. (1994) Gene 151(1-2):115-8; Scott y Smith (1990) Science 249(4967):386-90).

Una biblioteca de ácidos nucleicos que codifican las proteínas de fusión de proteasa-proteína de la cubierta, normalmente variantes de proteasas generadas como se ha descrito anteriormente, puede incorporarse en el genoma del bacteriófago, o alternativamente insertarse en un vector de fagémido. En un sistema de fagémido, el ácido nucleico que codifica la proteína expuesta se proporciona en un vector de fagémido, normalmente de longitud inferior a 6000 nucleótidos. El vector de fagémido incluye un origen de replicación de fago de manera que el plásmido se incorpora en partículas de bacteriófago cuando las células bacterianas que llevan el plásmido se infectan con fago colaborador, por ejemplo, M13K01 o M13VCS. Sin embargo, los fagémidos carecen de un conjunto suficiente de genes de fago con el fin de producir partículas de fago estables después de la infección. Estos genes de fago pueden proporcionarse por un fago colaborador. Normalmente, el fago colaborador proporciona una copia intacta de la proteína de la cubierta del gen III y otros genes de fago requeridos para la replicación y el ensamblaje de fagos. Debido a que el fago colaborador tiene un origen de replicación defectuoso, el genoma del fago colaborador no se incorpora eficientemente en partículas de fago con respecto al plásmido que tiene un origen natural. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.821.047. El genoma del fagémido contiene un gen de marcador de selección, por ejemplo, Amp.sup.R o Kan.sup.R (para resistencia a ampicilina o kanamicina, respectivamente) para la selección de células que se infectan por un miembro de la biblioteca.

En otro ejemplo de exposición sobre fago pueden usarse vectores que llevan ácidos nucleicos que codifican un conjunto de genes de fago suficiente para producir una partícula de fago infecciosa cuando se expresa una señal de encapsidación de fago y una secuencia de replicación autónoma. Por ejemplo, el vector puede ser un genoma de fago que ha sido modificado para incluir una secuencia que codifica la proteína expresada. Los vectores de exposición sobre fago pueden incluir adicionalmente un sitio en el que una secuencia de ácidos nucleicos extraña puede insertarse, tal como un sitio de clonación múltiple que contiene sitios de digestión por enzimas de restricción. Las secuencias de ácidos nucleicos extrañas, por ejemplo, que codifican proteínas expuestas en vectores de fago pueden ligarse a un sitio de unión ribosómico, una secuencia señal (por ejemplo, una secuencia señal de M13) y una secuencia del terminador de la transcripción.

Los vectores pueden construirse por técnicas de clonación convencionales para contener la secuencia que codifica un polipéptido que incluye una proteasa y una parte de una proteína de la cubierta del fago, y que está operativamente ligada a un promotor regulable. En algunos ejemplos, un vector de exposición sobre fago incluye dos secuencias de ácidos nucleicos que codifican la misma región de una proteína de la cubierta del fago. Por ejemplo, el vector incluye una secuencia que codifica una región tal en una posición operativamente ligada a la secuencia que codifica la proteína expuesta, y otra secuencia que codifica una región tal en el contexto del gen del fago funcional (por ejemplo, un gen de fago natural) que codifica la proteína de la cubierta. La expresión de tanto las proteínas de la cubierta naturales como de fusión puede ayudar en la producción de fago maduro reduciendo la cantidad de proteína de fusión preparada por partícula de fago. Tales procedimientos son particularmente útiles en situaciones en las que la proteína de fusión es menos tolerada por el fago.

Los sistemas de exposición sobre fago normalmente utilizan fago filamentoso tal como M13, fd y fl. En algunos ejemplos usando fago filamentoso, la proteína expuesta se fusiona con un dominio de anclaje de la proteína de la cubierta del fago. La proteína de fusión puede coexpresarse con otro polipéptido que tiene el mismo dominio de anclaje, por ejemplo, una copia natural o endógena de la proteína de la cubierta. Las proteínas de la cubierta del fago que pueden usarse para la exposición de proteínas incluyen (i) proteínas menores de la cubierta de fago filamentoso tales como proteína del gen III (gIIIp), y (ii) proteínas principales de la cubierta de fago filamentoso tales como proteína del gen VIII (gVIIIp). También pueden usarse fusiones con otras proteínas de la cubierta del fago tales como proteína del gen VI, proteína del gen VII o proteína del gen IX (véase, por ejemplo, documento el WO 00/71694).

También pueden usarse porciones (por ejemplo, dominios o fragmentos) de estas proteínas. Porciones útiles incluyen dominios que están establemente incorporados en la partícula de fago, por ejemplo, de manera que la proteína de fusión permanezca en la partícula en todo un procedimiento de selección. En un ejemplo se usa el dominio de anclaje de gIIIp (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.658.727 y los ejemplos más adelante). En otro ejemplo se usa gVIIIp (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.223.409), que puede ser un gVIIIp maduro

de longitud completa fusionado con la proteína expresada. Los sistemas de exposición sobre fago filamentoso normalmente usan fusiones de proteínas para unir la secuencia de aminoácidos heteróloga a una proteína de la cubierta del fago o dominio de anclaje. Por ejemplo, el fago puede incluir un gen que codifica una secuencia señal, la secuencia de aminoácidos heteróloga y el dominio de anclaje, por ejemplo, un dominio de anclaje de gIIIp.

La valencia de la proteína de fusión expresada puede controlarse por la elección de la proteína de la cubierta del fago. Por ejemplo, las proteínas gIIIp normalmente se incorporan en la cubierta del fago a tres a cinco copias por virión. Por tanto, la fusión de gIIIp a proteasas variantes produce una baja valencia. En comparación, las proteínas de gVIII normalmente se incorporan en la cubierta del fago a 2700 copias por virión (Marvin (1998) Curr. Opin. Struct. Biol. 8:150-158). Debido a la alta valencia de gVIIIp, los péptidos superiores a diez residuos no son generalmente bien tolerados por el fago. Los sistemas de fagémido pueden usarse para aumentar la tolerancia del fago a péptidos mayores, proporcionándose copias naturales de las proteínas de la cubierta para disminuir la valencia de la proteína de fusión. Adicionalmente pueden usarse mutantes de gVIIIp que se optimizan para la de péptidos mayores. En un ejemplo tal, una gVIIp mutante se obtuvo en un cribado por mutagénesis para gVIIIp con propiedades de exposición superficial mejoradas (Sidhu y col. (2000) J. Mol. Biol. 296:487-495).

También pueden usarse promotores regulables para controlar la valencia de la proteína expuesta. La expresión regulada puede usarse para producir fago que tienen una baja valencia de la proteína expuesta. Se conocen muchas secuencias de promotor regulables (por ejemplo, inducibles y/o represibles). Tales secuencias incluyen promotores regulables cuya actividad puede alterarse o regularse por la intervención del usuario, por ejemplo, por manipulación de un parámetro medioambiental tal como, por ejemplo, temperatura o mediante la adición de molécula estimuladora o eliminación de una molécula de represor. Por ejemplo, puede añadirse un compuesto químico exógeno para regular la transcripción de algunos promotores. Los promotores regulables pueden contener sitios de unión para una o más proteínas de activador o represor de la transcripción. Pueden construirse promotores sintéticos que incluyen sitios de unión a factor de transcripción y también pueden usarse como promotores regulables. Promotores regulables a modo de ejemplo incluyen promotores sensibles a un parámetro medioambiental, por ejemplo, cambios térmicos, hormonas, metales, metabolitos, antibióticos o agentes químicos. Promotores regulables apropiados para su uso en *E. coli* incluyen promotores que contienen sitios de unión a factor de transcripción de las secuencias del operador *lac, tac, trp, trc* y *tet*, u operones, el promotor de la fosfatasa alcalina (*pho*), un promotor de arabinosa tal como un promotor de araBAD, el promotor de ramnosa, los propios promotores, o fragmentos funcionales de los mismos (véase, por ejemplo, Elvin y col. (1990) Gene 37: 123-126; Tabor y Richardson, (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1074-1078; Chang y col. (1986) Gene 44: 121-125; Lutz y Bujard, (1997) Nucl. Acids. Res. 25: 1203-1210; D. V Goeddel y col. (1979) Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 76:106-110; J. D. Windass y col. (1982) Nucl. Acids. Res., 10:6639-57; R. Crowl y col. (1985) Gene, 38:31-38; Brosius (1984) Gene 27: 161-172; Amanna y Brosius, (1985) Gene 40: 183-190; Guzman y col. (1992) J Bacteriol., 174: 7716-7728; Haldimann y col. (1998) J Bacteriol., 180: 1277-1286).

El promotor *lac*, por ejemplo, puede inducirse por lactosa o moléculas estructuralmente relacionadas tales como isopropil-beta-D-tiogalactósido (IPTG) y es reprimido por glucosa. Algunos promotores inducibles se inducen por un proceso de desrepresión, por ejemplo, inactivación de una molécula de represor.

Una secuencia de promotor regulable también puede regularse indirectamente. Ejemplos de promotores que pueden manipularse por ingeniería para la regulación indirecta incluyen: los promotores del fago lambda P_R, P_L, fago T7, SP6 y T5. Por ejemplo, la secuencia reguladora es reprimida o activada por un factor cuya expresión está regulada, por ejemplo, por un parámetro medioambiental. Un ejemplo de un promotor tal es un promotor T7. La expresión de la ARN polimerasa T7 puede regularse por un promotor medioambientalmente sensible tal como el promotor *lac*. Por ejemplo, la célula puede incluir un ácido nucleico heterólogo que incluye una secuencia que codifica la ARN polimerasa T7 y una secuencia reguladora (por ejemplo, el promotor *lac*) que está regulada por un parámetro medioambiental. La actividad de la ARN polimerasa T7 también puede regularse por la presencia de un inhibidor natural de ARN polimerasa, tal como la lisozima T7.

En otra configuración, el P_L lambda puede manipularse por ingeniería para ser regulado por un parámetro medioambiental. Por ejemplo, la célula puede incluir una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una variante sensible a la temperatura del represor lambda. El fomentar células a la temperatura no permisiva libera el promotor P_L de la represión.

Las propiedades reguladoras de una secuencia de promotor o reguladora de la transcripción pueden probarse fácilmente ligando operablemente el promotor o secuencia a una secuencia que codifica una proteína indicadora (o cualquier proteína detectable). Esta secuencia de fusión de promotor-indicador se introduce en una célula bacteriana, normalmente en un plásmido o vector, y la abundancia de la proteína indicadora se evalúa bajo una variedad de condiciones medioambientales. Un promotor o secuencia útil es uno que es selectivamente activado o reprimido en ciertas condiciones.

En algunas realizaciones se usan promotores no regulables. Por ejemplo, puede seleccionarse un promotor que produce una cantidad apropiada de transcripción bajo las condiciones relevantes. Un ejemplo de un promotor no regulable es el promotor de gIII.

b. Bibliotecas de exposición sobre la superficie celular

Las bibliotecas de proteasas variantes para el cribado pueden expresarse sobre las superficies de células, por ejemplo, células procariotas o eucariotas. Células a modo de ejemplo para la expresión sobre la superficie celular incluyen, pero no se limitan a, bacterias, levadura, células de insecto, células aviares, células vegetales y células de mamífero (Chen y Georgiou (2002) Biotechnol Bioeng 79: 496-503). En un ejemplo, las células bacterianas para la expresión son *Escherichia coli.*

Las proteasas variantes pueden expresarse como una proteína de fusión con una proteína que se expresa sobre la superficie de la célula, tal como una proteína de membrana o proteína asociada a la superficie celular. Por ejemplo, una proteasa variante puede expresarse en *E. coli* como una proteína de fusión con una proteína de la membrana externa de *E. coli* (por ejemplo, OmpA), una molécula híbrida genéticamente manipulada de la principal lipoproteína de *E. coli* (Lpp) y la proteína de la membrana externa OmpA, o una proteína asociada a la superficie celular (por ejemplo, subunidades de pilosidades y flagelares). Generalmente, cuando se usan proteínas de la membrana externa bacteriana para exponer péptidos o proteínas heterólogos, se logra mediante la inserción genética en sitios permisivos de las proteínas portadoras. La expresión de un péptido o proteína heterólogo depende de las propiedades estructurales del dominio de proteína insertado, ya que el péptido o proteína está más limitado cuando se inserta en un sitio permisivo con respecto a la fusión en el extremo N o C de una proteína. Pueden hacerse modificaciones a la proteína de fusión para mejorar la expresión de la proteína de fusión, tal como la inserción de secuencias de ligadores o espaciadores de péptidos o modificación de la proteína bacteriana (por ejemplo, por mutación, inserción o deleción en la secuencia de aminoácidos). Enzimas tales como β-lactamasa y la exoglucanasa Cex de *Cellulomonas fimi* se han expresado satisfactoriamente como proteínas de fusión Lpp-OmpA en la superficie de *E. coli* (Francisco J.A. y Georgiou G. Ann N Y Acad Sci. 745:372-382 (1994) y Georgiou G. y col. Protein Eng. 9:239-247 (1996)). Otros péptidos de 15-514 aminoácidos se han expuesto en el segundo, tercero y cuarto bucles externos sobre la superficie de OmpA (Samuelson y col. J. Biotechnol. 96: 129-154 (2002)). Por tanto, las proteínas de la membrana externa pueden llevar y exponer productos génicos heterólogos sobre la superficie externa de bacterias.

En otro ejemplo, las proteasas variantes pueden fusionarse a dominios de autotransportadores de proteínas tales como la proteasa IgA1 de *N. gonorrhoeae*, serina proteasa *de Serratia marcescens*, la proteína VirG de *Shigella flexneri* y la adhesina AIDA-I de *E. coli* (Klauser y col. EMBO J. 1991-1999 (1990); Shikata S, y col. J Biochem. 114:723-73 (1993); Suzuki T y col. J Biol Chem. 270:30874-30880 (1995); y Maurer J y col. J Bacteriol. 179:794-804 (1997)). Otras proteínas autotransportadoras incluyen aquellas presentes en especies gram-negativas (por ejemplo, *E. coli, Salmonella* serovar *Typhimurium y S. flexneri*). Enzimas, tales como β-lactamasa, se han expresado satisfactoriamente sobre la superficie de *E. coli* usando este sistema (Lattemann CT y col. J Bacteriol. 182(13): 3726-3733 (2000)).

Las bacterias pueden manipularse por ingeniería recombinantemente para expresar una proteína de fusión, tal como una proteína de fusión de membranas. Los ácidos nucleicos que codifican las proteasas variantes pueden fusionarse a ácidos nucleicos que codifican una proteína de la superficie celular tal como, pero no se limitan a, una proteína OmpA bacteriana. Los ácidos nucleicos que codifican las proteasas variantes pueden insertarse en un sitio permisible en la proteína de la membrana tal como un bucle extracelular de la proteína de la membrana. Adicionalmente, un ácido nucleico que codifica la proteína de fusión puede fusionarse a un ácido nucleico que codifica una marca o proteína detectable. Tales marcas y proteínas detectables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, una marca de histidina, una marca de hemaglutinina, una marca myc o una proteína fluorescente. Los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de fusión pueden estar operativamente ligados a un promotor para la expresión en las bacterias. Por ejemplo, un ácido nucleico puede insertarse en un vector o plásmido, que puede llevar un promotor para la expresión de la proteína de fusión y opcionalmente genes adicionales para la selección, tal como para la resistencia a antibióticos. Las bacterias puede transformarse con tales plásmidos tal como por electroporación o transformación química. Tales técnicas son conocidas para un experto en la materia.

Las proteínas en la membrana externa o espacio periplásmico se sintetizan normalmente en el citoplasma como preproteína maduras, que se escinden en una secuencia señal para producir la proteína madura que es exportada fuera del citoplasma. Se conocen secuencias señal a modo de ejemplo usadas para la producción secretora de proteínas recombinantes para *E. coli*. La secuencia de aminoácidos del extremo N, sin la extensión de Met, puede obtenerse después de la escisión por la señal peptidasa cuando un gen de interés se fusiona correctamente a una secuencia señal. Por tanto, puede producirse una proteína madura sin cambiar la secuencia de aminoácidos de la proteína de interés (Choi y Lee. Appl. Microbiol. Biotechnol. 64: 625-635 (2004)).

En la técnica se conocen otros sistemas de exposición sobre la superficie celular e incluyen, pero no se limitan a, sistema de exposición sobre la superficie bacteriana basado en la proteína de nucleación del hielo (Inp) (Lebeault J M (1998) Nat Biotechnol. 16: 576 80), exposición sobre levadura (por ejemplo, fusiones con la proteína de la pared celular de levadura Aga2p; véase la patente de EE.UU. nº 6.423.538), exposición sobre células de insecto (por ejemplo, exposición sobre baculovirus; véase Ernst y col. (1998) Nucleic Acids Research, vol 26, número 7 1718-1723), exposición sobre células de mamífero y otros sistemas de exposición eucariotas (véanse, por ejemplo, los

documentos 5.789.208 y WO 03/029456).

c. Otras bibliotecas de exposición

También es posible usar otras formas de exposición para cribar bibliotecas de proteasas variantes, por ejemplo, bibliotecas cuya variación se diseña como se describe en este documento. Otras formas de exposición a modo de ejemplo incluyen fusiones de ácido nucleico-proteína, exposición sobre ribozimas (véase, por ejemplo, Hanes y Pluckthun (1997) Proc. Natl. Acad Sci. U.S.A. 13:4937-4942), exposición sobre perlas (Lam, K. S. y col. Nature (1991) 354, 82-84; K. S. y col. (1991) Nature, 354, 82-84; Houghten, R. A. y col. (1991) Nature, 354, 84-86; Furka, A. y col. (1991) Int. J. Peptide Protein Res. 37, 487-493; Lam, K. S., y col. (1997) Chem. Rev., 97, 411-448; solicitud de patente publicada de EE.UU. 2004-0235054) y matrices de proteínas (véase, por ejemplo, Cahill (2001) J. Immunol. Meth. 250:81-91, documentos WO 01/40803, WO 99/51773 y US2002-0192673-A1)

En otros casos específicos puede ser ventajoso en lugar de unir las proteasas, las proteasas variantes, o porciones catalíticamente activas o bibliotecas de fago o células que expresan proteasas variantes a un soporte sólido. Por ejemplo, en algunos ejemplos, las células que expresan proteasas variantes pueden adsorberse naturalmente a una perla, de forma que una población de perlas contiene una única célula por perla (Freeman y col. Biotechnol. Bioeng. (2004) 86:196-200). Tras la inmovilización a un soporte de vidrio, las microcolonias pueden cultivarse y cribarse con un sustrato cromogénico o fluorogénico. En otro ejemplo, las proteasas variantes o bibliotecas de fagos o células que expresan proteasas variantes pueden incorporarse en matrices en placas de titulación e inmovilizarse.

F. PROCEDIMIENTOS PARA PONER EN CONTACTO, AISLAR E IDENTIFICAR PROTEASAS SELECCIONADAS

Después de elegirse y prepararse una pluralidad de conjuntos o bibliotecas que exponen proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas, las bibliotecas se usan para poner en contacto un polipéptido de captura de proteasas diana con los componentes de proteasa. Los sustratos diana que incluyen, por ejemplo, un polipéptido de captura de proteasas tal como una serpina mutada en su bucle RSL para tener una secuencia de escisión deseada se ponen en contacto con las bibliotecas de proteasas expuestas para la selección de una proteasa con especificidad por sustrato alterada. La proteasa y el polipéptido de captura de proteasas pueden ponerse en contacto en suspensión, disolución, o mediante un soporte sólido. Los componentes se ponen en contacto durante un tiempo, temperatura o concentración suficiente para que se produzca la interacción y para la posterior reacción de escisión y formación de un complejo intermedio estable de la proteasa seleccionada y el polipéptido de captura de proteasas. La rigurosidad a la que la reacción se mantiene puede modularse cambiando uno o más parámetros de entre la temperatura de reacción, concentración de inhibidor de polipéptidos de captura de proteasas, concentración de un competidor (si está incluido), concentración del conjunto de proteasas en la mezcla y duración del tiempo de la incubación.

Las proteasas seleccionadas que forman complejos covalentes con el polipéptido de captura de proteasas se capturan y se aíslan. Para facilitar la captura, los polipéptidos de captura de proteasas contra los que se va a cribar puede proporcionarse en disolución, en suspensión, o unidos a un soporte sólido, según convenga para el procedimiento de ensayo. Por ejemplo, el polipéptido de captura de proteasas puede unirse a un soporte sólido tal como, por ejemplo, una o más perlas o partículas, microesferas, una superficie de un tubo o placa, una membrana de filtro y otros soportes sólidos conocidos en la técnica. Sistemas de soportes sólidos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, una superficie plana construida, por ejemplo, de vidrio, silicio, metal, nailon, celulosa, plástico o un material compuesto, que incluye placas de multipocillos o membranas; o pueden estar en forma de una perla tal como un gel de sílice, un vidrio de poro controlado, una perla magnética (Dynabead) o de celulosa. Tales procedimientos pueden adaptarse para su uso en suspensión o en forma de una columna. Los polipéptidos de captura de proteasas diana pueden unirse directamente o indirectamente a un soporte sólido tal como una perla de poliacrilamida. Para la unión pueden usarse procedimientos covalentes o no covalentes. Los procedimientos covalentes de unión de compuestos diana incluyen procedimientos de reticulación química. Los reactivos pueden crear enlaces covalentes entre grupos funcionales en la molécula diana y el soporte. Ejemplos de grupos funcionales que pueden reaccionar químicamente son grupos amino, tiol y carboxilo. N-etilmaleimida, yodoacetamida, N-hidrosuccinimida y glutaraldehído son ejemplos de reactivos que reaccionan con grupos funcionales. En otros ejemplos, los sustratos diana pueden unirse indirectamente a un soporte sólido mediante procedimientos tales como, pero no se limitan a, inmunoafinidad o interacciones ligando-receptor (por ejemplo, biotina-estreptavidina o glutatión S-transferasa-glutatión). Por ejemplo, un polipéptido de captura de proteasas puede recubrir una placa de ELISA, u otra matriz direccionable similar. En un ejemplo, los pocillos de la placa pueden recubrirse con un agente de captura por afinidad que se une a y captura el polipéptido de captura de proteasas. El Ejemplo 9 ejemplifica un procedimiento por el que anticuerpo anti-His biotinilado se recubre sobre una placa que contiene estreptavidina para facilitar la captura de un polipéptido de captura de proteasas que contiene una marca His.

La unión del polipéptido de captura de proteasas a un soporte sólido puede realizarse tanto antes, durante como después de su contacto con proteasas variantes o bibliotecas de fagos o células que expresan proteasas variantes. Por ejemplo, los sustratos diana pueden pre-absorberse a un soporte sólido tal como una columna de cromatografía antes de incubación con la variante proteasa. En otros ejemplos, la unión de un soporte sólido se realiza después de

que el sustrato diana se una a la proteasa variante.

En un ejemplo tal, el soporte sólido que contiene el par sustrato-proteasa complejado puede lavarse para eliminar cualquier proteasa sin unir. El complejo puede recuperarse del soporte sólido mediante cualquier procedimiento conocido para un experto en la materia tal como, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido diluido, seguido de neutralización (Fu y col. (1997) J Biol. Chem. 272:25678-25684) o con trietilamina (Chiswell y col. (1992) Trends Biotechnol. 10:80-84). Esta etapa puede optimizarse para garantizar la recuperación reproducible y cuantitativa de la fuente de exposición del sustrato sólido. Por ejemplo, la unión de la fuente de exposición al sustrato diana unido al soporte sólido puede monitorizarse independientemente usando procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia tales como usando un anticuerpo dirigido contra el fago tal como contra el fago M13 (por ejemplo, New England Biolabs, MA) y un ELISA convencional (véase, por ejemplo, Ausubel y col. (1987) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Nueva York).

Otro procedimiento de captura y aislamiento de un complejo de sustrato-proteasa es a partir de la disolución. Normalmente, en un procedimiento tal, un polipéptido de captura de proteasas o variante del mismo se pone en contacto con un conjunto de proteasas tal como, por ejemplo, en un volumen pequeño de un tampón de unión apropiado (es decir, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500 o más microlitros) en el que cada polipéptido de captura de proteasas está asociado a un marcador predeterminado, marca u otro resto para la identificación detectable y aislamiento del mismo. El resto detectable puede ser cualquier resto que facilite la detección y el aislamiento del complejo de sustrato-proteasa. Por ejemplo, el resto puede ser una marca de epítope para el que existe un anticuerpo específico para la marca (es decir, marca myc, marca His, u otras). El anticuerpo puede unirse a un soporte sólido tal como una perla para facilitar la captura del complejo estable. Pueden usarse otras estrategias similares e incluyen, por ejemplo, marcar el sustrato diana con biotina y capturar usando estreptavidina unida a un soporte sólido tal como perlas magnéticas o una placa de microtitulación, o marcar con polihistidina (por ejemplo, marca His 6) y capturar usando un agente quelante metálico tal como, pero no se limita a, sulfato de níquel ($NiSO_4$) cloruro de cobalto ($CoCl_2$), sulfato de cobre ($CuSO_4$) o cloruro de cinc ($ZnCl_2$). Los agentes de captura pueden acoplarse a perlas grandes tales como, por ejemplo, perlas Sepharose, por lo que el aislamiento de las perlas unidas puede conseguirse fácilmente por centrifugación. Alternativamente, los agentes de captura pueden acoplarse a perlas más pequeñas tales como, por ejemplo, perlas magnéticas (es decir, Miltenyi Biotec), que pueden aislarse fácilmente usando una columna magnética. Además, el resto puede ser un resto fluorescente. Por ejemplo, en algunos sistemas de exposición tales como, por ejemplo, sistemas de exposición sobre superficie celular, una marca fluorescente puede facilitar el aislamiento del complejo seleccionado por citometría de flujo activada por fluorescencia (FACS; véase, por ejemplo, Levin y col. (2006) Molecular BioSystems, 2: 49-57). En algunos casos, uno o más polipéptidos de captura de proteasas distintos se ponen en contacto con un conjunto de proteasas, estando cada uno de los polipéptidos de captura de proteasas asociado a diferentes restos de detección de manera que se aísla individualmente uno o más de un complejo de polipéptido de captura de proteasas-proteasa. La capacidad para incluir en una única reacción 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más polipéptidos de captura de proteasas distintos, cada uno con una secuencia de escisión de RSL deseada diferente, permite la detección y el aislamiento simultáneo de decenas de cientos o miles de complejos covalentes.

Las proteasas seleccionadas, capturadas como complejos covalentes con el polipéptido de captura de proteasas, pueden separarse de las proteasas sin complejar del conjunto de proteasas. Las proteasas seleccionadas pueden entonces amplificarse para facilitar la identificación de la proteasa seleccionada. Después de eliminar cualquier proteasa sin complejar con el polipéptido de captura de proteasas, la fuente de material a la que se expone la proteasa (es decir, fago, células, perlas, etc...) se amplifica y se expresa en una célula huésped apropiada. Por ejemplo, si la proteasa se expone sobre fago, generalmente la proteasa-fago en complejo con un polipéptido de captura de proteasas se incuba con una célula huésped para permitir la adsorción de fago, seguido de la adición de un volumen pequeño de caldo nutritivo y agitación del cultivo para facilitar la replicación del ADN de sonda del fago en el huésped que se multiplica. En algunos ejemplos, esto se hace en presencia de fago colaborador con el fin de garantizar que las células huésped se infecten por el fago. Después de esta incubación, los medios se complementan con un antibiótico y/o un inductor. El genoma de la proteasa del fago también puede contener un gen que codifica resistencia al antibiótico para permitir el crecimiento selectivo de aquellas células bacterianas que mantienen el ADN de proteasa del fago. Normalmente, para la amplificación de fago como fuente de sobrenadante de fagos que contiene proteasas seleccionadas se requiere el rescate del fago usando fago colaborador. En algunos ejemplos es posible ensayar la presencia de una proteasa seleccionada sin una etapa de rescate. Por ejemplo, tras la incubación del complejo capturado que contiene las proteasas seleccionadas o identificadas con una célula huésped, por ejemplo, bacterias, y crecimiento en presencia de un agente selectivo, el medio de cultivo de periplasma o celular puede muestrearse directamente como una fuente de la proteasa seleccionada, por ejemplo, para medir la actividad de proteasa. Un procedimiento tal se describe en el Ejemplo 17.

Adicionalmente, la amplificación de la fuente de exposción, tal como en un huésped bacteriano, puede optimizarse en una variedad de formas. Por ejemplo, la cantidad de bacterias añadida al material de ensayo tal como en micropocillos puede estar en enorme exceso de la fuente de fago recuperada de la etapa de unión, asegurándose así la transducción cuantitativa del genoma de fago. La eficiencia de transducción puede medirse opcionalmente cuando se seleccionan fagos. La etapa de amplificación amplifica el genoma de la fuente de exposición, tal como genomas de fago, permitiendo la expresión en exceso del polipéptido de firma asociado y la identificación del mismo

tal como por secuenciación de ADN.

Puede usarse un enfoque de inmunoadsorción, por el que proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas que interactúan con una proteína diana, tal como un polipéptido de captura de proteasas o variante de RSL del mismo, se seleccionan rápidamente. La inmunoadsorción se lleva a cabo, por ejemplo, incubando una biblioteca de polipéptidos expuestos sobre fago tales como proteasas expuestas sobre fago, con una proteína diana unida a superficie o soluble, lavando el fago sin unir y eluyendo el fago específicamente y covalentemente unido. Entonces, el fago eluido se amplifica, tal como por infección de un huésped, y se pasa por ciclos adicionales de inmunoadsorción y amplificación para enriquecer sucesivamente el conjunto de fago en aquellos con las mayores afinidades por el polipéptido diana. Después de varias rondas, los clones individuales se identifican tal como por secuenciación de ADN y su actividad puede medirse tal como mediante cualquier procedimiento expuesto en la Sección G más adelante.

Una vez se identifica la proteasa seleccionada, puede purificarse de la fuente de exposición y probarse para actividad. Generalmente, tales procedimientos incluyen técnicas bioquímicas generales y de ADN recombinante y son rutina para aquellos expertos en la materia. En un procedimiento puede usarse precipitación con polietilenglicol (PEG) para eliminar actividad de proteasa potencialmente contaminante en los sobrenadantes de fagos seleccionados purificados. En un ejemplo tal, tras el rescate de fagos en presencia de fago colaborador, el sobrenadante de fagos que contiene la proteasa seleccionada puede precipitarse en presencia de PEG. Un experto en la materia puede determinar el porcentaje de PEG requerido para la aplicación de precipitación particular. Generalmente, para la precipitación de sobrenadantes de proteasas se usa 20% de PEG.

En algunos ejemplos, el sobrenadante, tanto del sobrenadante de fagos rescatados como del medio de periplasma de células o de células bacterianas (sin rescate de fagos) puede ensayarse para actividad de proteasa como se describe en este documento. Alternativamente o adicionalmente, la proteasa seleccionada puede purificarse del sobrenadante u otra fuente. Por ejemplo, el ADN que codifica el dominio de proteasa seleccionado puede aislarse de la fuente de exposición para permitir la purificación de la proteína seleccionada. Por ejemplo, tras la infección de células huésped de *E. coli* con fago seleccionado como se expone anteriormente, los clones individuales pueden recogerse y cultivarse para la purificación de plásmidos usando cualquier procedimiento conocido para un experto en la materia y, si fuera necesario, pueden prepararse en grande cantidades tal como, por ejemplo, usando el kit de purificación de plásmidos Midi (Qiagen). El plásmido purificado puede usarse para secuenciación de ADN para identificar la secuencia de la proteasa variante, o puede usarse para transfectar en cualquier célula para la expresión tal como, pero no se limita a, un sistema de expresión en mamífero. Si fuera necesario puede realizarse PCR de una o dos etapas para amplificar la secuencia seleccionada que puede subclonarse en un vector de expresión de elección. Los cebadores de PCR pueden diseñarse para facilitar la subclonación tal como incluyendo la adición de sitios de enzimas de restricción. El Ejemplo 4 ejemplifica un procedimiento de PCR de dos etapas para realizar la amplificación y purificación del gen u-PA de longitud completa, en el que el fago de proteasa seleccionado sólo contenía el dominio de proteasa del gen u-PA. Tras la transfección en las células apropiadas para la expresión tal como se describe en detalle más adelante, el medio acondicionado que contiene el polipéptido de proteasa, o porción catalíticamente activa del mismo, puede probarse en ensayos de actividad o puede usarse para más purificación. Además, si fuera necesario, la proteasa puede procesarse consiguientemente para dar una proteasa activa tal como por escisión de una forma monocatenaria en una forma bicatenaria. Tales manipulaciones son conocidas para un experto en la materia. Por ejemplo, el u-PA monocatenario puede hacerse activo por la escisión de plasmina tal como se describe en este documento.

1. Cribado iterativo

En los procedimientos proporcionados en este documento, el cribado iterativo se emplea para optimizar la modificación de las proteasas. Por tanto, en procedimientos de cribado iterativo, una proteasa puede desarrollarse realizando las reacciones de inmunoadsorción una pluralidad de veces bajo diversos parámetros tales como, por ejemplo, usando diferentes polipéptidos de captura de proteasas o competidores. En tales procedimientos de cribado iterativo, el conjunto de proteasas puede mantenerse constante en rondas sucesivas de cribado. Alternativamente puede generarse un nuevo conjunto de proteasas que sólo contiene las proteasas seleccionadas identificadas en las rondas precedentes y/o creando un nuevo conjunto de proteasas mutantes que se han mutado adicionalmente con respecto a una proteasa molde identificada en la primera ronda.

En un ejemplo, una primera ronda de cribado de la biblioteca de proteasas puede identificar proteasas variantes que contienen una o más mutaciones que alteran la especificidad de la proteasa. Entonces puede realizarse una segunda ronda de síntesis de bibliotecas de la que las posiciones de aminoácidos de la una o mutaciones se mantienen constantes, y se lleva a cabo mutagénesis dirigida o al azar en el resto de la proteína o región o residuo deseado. Después de una ronda adicional de cribado, la proteasa seleccionada puede someterse a rondas adicionales de síntesis de bibliotecas y cribado. Por ejemplo, pueden realizarse 2, 3, 4, 5 o más rondas de síntesis de bibliotecas y cribado. En algunos ejemplos, la especificidad de la proteasa variante hacia el sustrato alterado se optimiza adicionalmente con cada ronda de selección.

En otro procedimiento de cribado iterativo, una primera ronda de cribado de un conjunto de proteasas puede ser

contra un polipéptido de captura de proteasas intermedio para identificar proteasas variantes que contienen una o más mutaciones que alteran la especificidad de la proteasa por el sustrato intermedio. Los complejos de proteasa seleccionados pueden aislarse, cultivarse y amplificarse en células huésped apropiadas y usarse como el conjunto de proteasas en una segunda ronda de cribado contra un polipéptido de captura de proteasas que contiene la secuencia de escisión completa de un polipéptido diana. Por ejemplo, un enfoque tal puede usarse para seleccionar proteasas que tienen especificidad por sustrato por una secuencia de escisión de VEGFR en la que la una o más rondas de inmunoadsorción son contra una secuencia de escisión intermedia RRARM, y se realizan rondas de inmunoadsorción posteriores contra un polipéptido de captura de proteasas que contiene la secuencia de escisión de VEGFR2 RRVR.

En un ejemplo adicional de cribado iterativo se usan dos o más polipéptidos de captura de proteasas que contienen diferentes secuencias de reconocimiento o de escisión de sustrato para dos o más polipéptidos diferentes en los procedimientos en rondas alternativas de inmunoadsorción. Un procedimiento tal es útil para seleccionar proteasas que se optimizan para tener selectividad por dos sustratos diferentes. Las variantes seleccionadas normalmente tienen una estrecha especificidad, pero alta actividad hacia dos o más secuencias de reconocimiento de sustrato. En tales procedimientos, una primera ronda de cribado de un conjunto de proteasas contra un primer polipéptido de captura de proteasas, que ha sido modificado para seleccionar una proteasa con una primera especificidad por sustrato predeterminada, puede identificar proteasas variantes que contienen una o más mutaciones que alteran la especificidad de la proteasa. Las proteasas seleccionadas pueden aislarse, cultivarse y amplificarse en las células huésped apropiadas y usarse como conjunto de proteasas en una segunda ronda de cribado contra un segundo polipéptido de captura de proteasas que ha sido modificado para seleccionar una proteasa con una segunda especificidad por sustrato predeterminada. El primer y segundo polipéptidos de captura de proteasas usado en los procedimientos pueden ser iguales o diferentes, pero cada uno está modificado de forma diferente en su sitio reactivo para imitar un sitio de reconocimiento de sustrato (es decir, secuencia de escisión) de sustratos diana diferentes. En algunos ejemplos, la rigurosidad en la selección puede potenciarse en presencia de competidores tales como, por ejemplo, competidores estrechos o amplios como se describen en este documento.

2. Proteasas seleccionadas a modo de ejemplo

En este documento se describen polipéptidos de u-PA y de MT-SP1 variantes identificados en los procedimientos proporcionados en este documento que tienen una especificidad por sustrato alterada y/o mejorada. Se identificó que tales polipéptidos de u-PA y de MT-SP1 variantes tenían un aumento de especificidad por una secuencia de escisión seleccionada o deseada de una proteína diana. A modo de ejemplo de tales proteínas diana se incluyen, pero no se limitan a, una secuencia de escisión en un VEGFR o una proteína del complemento, por ejemplo, proteína del complemento C2. Cualquier serpina modificada puede usarse en los procedimientos de selección en este documento para identificar proteasas variantes. A modo de ejemplo de tales serpinas modificadas están PAI-1 o AT3 modificados en su RSL para contener secuencias de escisión para una proteína diana, por ejemplo, un VEGFR o C2, como se describen en este documento anteriormente. Las proteasas seleccionadas modificadas resultantes presentan especificidad por sustrato alterada, normalmente mejorada, por la secuencia de escisión en la proteína diana con respecto a la proteasa molde o de partida, que no contiene las modificaciones seleccionadas. Como se describe más adelante, la especificidad es normalmente elevada y es generalmente al menos 2 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más cuando se compara con la especificidad de una proteasa natural o molde para el sustrato diana seleccionado frente a un sustrato no diana.

a. Polipéptidos de u-PA variante

Por ejemplo, los polipéptidos de u-PA variante descritos en este documento se seleccionaron para tener un aumento de la reactividad para un polipéptido de serpina mutante modificado en su secuencia del RSL reemplazando los aminoácidos de sitio reactivo P4-P1' nativo con aquellos de una proteína diana deseada o seleccionada. En un ejemplo, los polipéptidos de u-PA variante se identificaron contra la selección de un polipéptido de PAI-1 modificado. Ejemplos de moléculas de polipéptidos de PAI-1 modificados usadas en los procedimientos de selección de u-PA en este documento incluyen, por ejemplo, PAI-1 modificado en sus residuos de P4-P1' nativos VSARM (SEC ID Nº: 378) con residuos de aminoácidos para una secuencia de escisión de VEGFR-2 intermedia RRARM (SEC ID Nº: 379), en la que la secuencia de escisión deseada en las posiciones P4-P1 es la secuencia de escisión de VEGFR-2 RRVR (SEC ID Nº: 489), o con residuos de aminoácidos para la secuencia de escisión óptima de t-PA PFGRS (SEC ID Nº: 389).

Usando los procedimientos proporcionados en este documento, las siguientes posiciones se identificaron como que contribuían a la especificidad por sustrato de un polipéptido de u-PA: 21, 24, 30, 38, 39, 61(A), 72, 73, 75, 80, 82, 84, 89, 92, 132, 133, 137, 138, 155, 156, 158, 159, 160, 187 y 217, basándose en la numeración de la quimotripsina. El reemplazo o reemplazos de aminoácidos puede ser en una cualquiera o más de las posiciones correspondientes a cualquiera de las siguientes posiciones F21, 124, F30, V38, T39, Y61(A), R72, L73, S75, E80, K82, E84, 189, K92, F132, G133, E137, 1138, L155, K156, T158, V159, V160, K187 y R217 de un polipéptido de u-PA tal como un polipéptido de u-PA expuesto en SEC ID Nº: 433, o porción catalíticamente activa del mismo, basándose en la numeración de la quimotripsina. Un polipéptido de u-PA modificado descrito en este documento que presenta

elevada especificidad por sustrato puede contener una o más modificaciones de aminoácidos correspondientes a una cualquiera o más modificaciones de F21V, I24L, F30I, F30V, F30L, F30T, F30G, F30M, V38D, T39A, Y61(A)H, R72G, L73A, L73P, S75P, E80G, K82E, E84K, I89V, K92E, F132L, G133D, E137G, I138T, L155P, L155V, L155M, K156Y, T158A, V159A, V160A, K187E y R217C de un polipéptido de u-PA, tal como un polipéptido de u-PA expuesto en SEC ID Nº: 433, o porción catalíticamente activa del mismo, basándose en la numeración de la quimotripsina.

En un ejemplo, un polipéptido de u-PA modificado descrito en este documento que tiene elevada especificidad por sustrato por una secuencia de escisión de VEGFR-2 contiene una o más modificaciones de aminoácidos correspondientes a una cualquiera o más modificaciones de V38D, F30I, F30T, F30L, F30V, F30G, F30M, R72G, L73A, L73P, S75P, I89V, F132L, G133D, E137G, I138T, L155P, L155V, L155M, V160A y R217C, basándose en la numeración de la quimotripsina. A modo de ejemplo de tales polipéptidos son aquellos polipéptidos de u-PA que contienen una o más modificaciones de aminoácidos correspondientes a cualquiera de F30I; L73A/I89V; L73P; R217C; L155P; S75P/189V/1138T; E137G; R72G/L155P; G133D; V160A; V38D; F132L/V160A; L73A/I89V/F30T; L73A/I89V/F30L; L73A/I89V/F30V; L73A/I89V/F30G; L73A/I89V/L155V; L73A/I89V/F30M; L73A/I89V/L155M; L73A/I89V/F30L/L155M; y L73A/I89V/F30G/L155M en un polipéptido de u-PA tal como un polipéptido de u-PA que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 433, o un fragmento catalíticamente activo del mismo. A modo de ejemplo de tales secuencias están aquellas expuestas en cualquiera de SEC ID Nº: 434-459, o fragmentos de las mismas de aminoácidos contiguos que contienen la mutación y que tienen actividad catalítica. En particular se describen polipéptidos de u-PA modificados que tienen las siguientes modificaciones de aminoácidos: L73A/I89V; L155P; R72G/L155P; F132L/V160A; L73A/I89V/F30T; L73A/I89V/L155V; L73A/I89V/L155M; y L73A/I89V/F30L/L155M, basándose en la numeración de la quimotripsina.

En otro ejemplo, un polipéptido de u-PA modificado descrito en este documento que tiene elevada especificidad por una secuencia de escisión reconocida por t-PA contiene una o más modificaciones de aminoácidos correspondientes a una cualquiera o más modificaciones de F21V, I24L, F30V, F30L, T39A, Y61(A)H, E80G, K82E, E84K, I89V, K92E, K156T, T158A, V159A y K187E, basándose en la numeración de la quimotripsina. A modo de ejemplo de tales polipéptidos están aquellos polipéptidos de u-PA que contienen una o más modificaciones de aminoácidos correspondientes a cualquiera de F21V; I24L; F30V; F30L; F30V/Y61(A)H; F30V/K82E; F30V/K156T; F30V/K82E/V159A; F30V/K82EIT39A/V159A; F30V/K82E/T158A/V159A; F30V/Y61 (A)H/K92E; F30V/K82E/V159A/E80G/I89V/K187E; y F30V/K82E/V159A/E80G/E84K/I89V/K187E, en un polipéptido de u-PA tal como un polipéptido de u-PA que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 433, o un fragmento catalíticamente activo del mismo. A modo de ejemplo de tales secuencias están aquellas expuestas en cualquiera de SEC ID Nº: 460-472, o fragmentos de las mismas de aminoácidos contiguos que contienen la mutación y que tienen actividad catalítica.

En este documento también se describen proteasas variantes de la familia de las quimotripsinas que tienen la mutación correspondiente con respecto a los polipéptidos de u-PA variante descritos en este documento, basándose en la numeración de la quimotripsina. Por ejemplo, basándose en la numeración de la quimotripsina, la modificación de la posición F30 en u-PA se corresponde con la modificación de la posición Q30 en t-PA, Q30 en tripsina y Q30 en quimotripsina (Bode y col. (1997) Current Opinion in Structural Biology, 7: 865-872). Un experto en la materia podría determinar mutaciones correspondientes en cualquier otro miembro de la familia de las quimotripsinas que incluye, pero no se limitan a, modificación de cualquier proteasa expuesta en la Tabla 7 y que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEC ID Nº: 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 99, 101, 103, 105, 107; 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177,179, 181, 183,185, 187, 189, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 242, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 262, 264, 266, 268, 270, 272, o fragmentos catalíticamente activos de la misma.

b. Polipéptidos de MT-SP1 variante

En otro ejemplo, polipéptidos de MT-SP1 variante descritos en este documento se seleccionaron para tener un aumento de la reactividad por un polipéptido de serpina mutante modificado en su secuencia de RSL reemplazando aminoácidos de sitio reactivo P4-P2' nativo con aquellos de una proteína diana deseada o seleccionada. En un ejemplo, los polipéptidos de MT-SP1 variante se identificaron contra la selección de un polipéptido de AT3 modificado. Ejemplos de moléculas de polipéptidos de AT3 modificados como se usan en los procedimientos de selección de MT-SP1 proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, AT3 modificada en sus residuos de P4-P2' nativos IAGRSL (SEC ID Nº: 478) con residuos de aminoácidos para una secuencia de escisión de la proteína del complemento C2 SLGRKI (SEC ID Nº: 479).

Usando los procedimientos proporcionados en este documento se identificó que las siguientes posiciones contribuían a la especificidad por sustrato de un polipéptido de MT-SP1: 23, 41, 52,60(g), 65, 71, 93, 95, 97, 98, 99, 126, 129, 131, 136, 143,144, 154, 164, 166, 171, 173, 175, 184(a), 192, 201, 209, 217, 221 (a), 230, 234 y 244, basándose en la numeración de la quimotripsina. El reemplazo o reemplazos de aminoácidos puede ser en una cualquiera o más de las posiciones correspondientes a cualquiera de las siguientes posiciones D23, I41, L52,

Y60(g), T65, H71, F93, N95, F97, I98**,** F99, A126, V129, P131, I136, H143, T144, I154, N164, T166, L171, P173, Q175, F184(a), Q192, S201, Q209, D217, Q221(a), R230, F234 y V244 de un polipéptido de MT-SP1 tal como el polipéptido de MT-SP1 de longitud completa expuesto en SEC ID Nº: 253 ó 515, o porción catalíticamente activa del mismo expuesta en SEC ID Nº: 505 ó 507, basándose en la numeración de la quimotripsina. Un polipéptido de MT-SP1 modificado descrito en este documento que presenta elevada especificidad por sustrato puede contener una o más modificaciones de aminoácidos correspondientes a una cualquiera o más de las modificaciones de D23E, I41F, I41T, L52M, Y60(g)s, T65K, H71R, F93L, N95K, F97Y, F97L, T98P, F99L, A126T, V129D, P131S, I136T, I136V, H143R, T144I, I154V, N164D, T166A, L171F, P173S, Q175R, F184(a)L, Q192H, S201I, Q209L, D217V, Q221(a)L, R230W, F234L y V244G de un polipéptido de MT-SP1, tal como el polipéptido de MT-SP1 de longitud completa expuesto en SEC ID Nº: 253 ó 515, o porción catalíticamente activa del mismo expuesto en SEC ID Nº: 505 ó 507, basándose en la numeración de la quimotripsina. En particular, un polipéptido de MT-SP1 modificado contiene una o más modificaciones de aminoácidos correspondientes a una cualquiera o más de las modificaciones de I41F, F97Y, L171F, Q175R, D217V y V244G, por ejemplo, una cualquiera o más de I41F, F97Y, L171F y V244G.

Normalmente, un polipéptido de MT-SP1 modificado tal presenta elevada especificidad por sustrato por la proteína del complemento C2. A modo de ejemplo de tales polipéptidos están aquellos polipéptidos de MT-SP1 que contienen una o más de las modificaciones de aminoácidos correspondientes a cualquiera de I136T/N164D/T166A/F184(A)L/D217V; I41F; 141F/A126T/V244G; D23E/I41F/T98P/T144I; I41F/L171F/V244G; H143R/Q175R; I41F/L171F; R230W; I41F/I154V/V244G; I41F/L52M/V129D/Q221(A)L; F99L; F97Y/I136V/Q192H1S201I; H71R/P131S/D217V; D217V; T65K/F93L/F97Y/D217V; I41T/ P173S/Q209L; F97L/F234L; Q175R; N95K; y Y60(G)S en un polipéptido de MT-SP1 tal como un polipéptido de MT-SP1 que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 253, o un fragmento catalíticamente activo del mismo expuesto en SEC ID Nº: 505. A modo de ejemplo de tales secuencias están aquellas expuestas en cualquiera de SEC ID Nº: 589-609, o fragmentos de las mismas de aminoácidos contiguos que contienen la mutación y que tienen actividad catalítica tal como, por ejemplo, cualquiera expuesta en cualquiera de SEC ID Nº: 568-588. En algunos ejemplos, los polipéptidos de MT-SP1 variante descritos en este documento contienen adicionalmente una modificación correspondiente a C122S en un polipéptido de MT-SP1 tal como un polipéptido de MT-SP1 que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 253 o un fragmento catalíticamente activo de la misma expuesta en SEC ID Nº: 505. A modo de ejemplo de tales polipéptidos de MT-SP1 variante se exponen en cualquiera de SEC ID Nº: 537-557, o fragmentos de los mismos de aminoácidos contiguos que contienen la mutación y que tienen actividad catalítica tal como, por ejemplo, cualquiera expuesto en cualquiera de SEC ID Nº: 516-536.

En particular se describen polipéptidos de u-PA modificados que tienen las siguientes modificaciones de aminoácidos L73A/I89V; L155P; R72G/L155P; F132L/V160A; L73A/I89V/F30T; L73A/I89V/L155V; L73A/I89V/L155M; y L73A/I89V/F30I/L155M, basándose en la numeración de la quimotripsina.

G. PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PROTEASA

Las proteasas seleccionadas en los procedimientos proporcionados en este documento pueden probarse para determinar si, tras la selección, las proteasas retienen eficiencia catalítica y presentan la especificidad por sustrato deseada. La evaluación de la actividad puede realizarse usando sobrenadante de la fuente de exposición amplificada o de proteína purificada. Por ejemplo, como se trata anteriormente, el sobrenadante de fagos puede ensayarse tras el rescate de fagos con fago colaborador y amplificación de fagos. Alternativamente, la actividad de proteasa puede ensayarse directamente a partir del medio celular o periplasma de bacterias infectadas. También puede determinarse la actividad de proteasa de la proteasa seleccionada purificada.

La eficiencia catalítica y/o la especificidad por sustrato pueden evaluarse ensayando la escisión del sustrato usando sustratos conocidos de la proteasa. Por ejemplo, la escisión de plasminógeno puede evaluarse en el caso en el que t-PA o u-Pa se usen en el procedimiento de selección en este documento. En otro ejemplo puede usarse un sustrato de péptido reconocido por la proteasa. Por ejemplo, RQAR (SEC ID Nº: 513), que es el sitio de autoactivación de MT-SP1, puede usarse para evaluar la actividad de proteasas MT-SP1 seleccionadas. En una realización puede usarse un tetrapéptido fluorogénicamente marcado del sustrato de péptido, por ejemplo, un tetrapéptido de ACC o AMC. Además, puede usarse un sustrato de péptido fluorogénico diseñado basándose en la secuencia de escisión de un sustrato diana deseado contra la que se seleccionó la proteasa para evaluar la actividad.

En algunos ejemplos, la proteasa seleccionada puede evaluarse para su actividad contra un sustrato de péptido conocido en presencia o ausencia del polipéptido de captura de proteasas variante usado en el procedimiento de selección. Normalmente se realiza una evaluación tal de la actividad con el fin de seleccionar adicionalmente aquellas proteasas que son inhibidas en presencia de polipéptido de captura de proteasas que contiene la secuencia de escisión deseada del sustrato diana, y así optimizar las proteasas seleccionadas que tienen selectividad mejorada por el sustrato diana. Pueden hacerse comparaciones de inhibición contra la proteasa natural o molde y/o con todas las otras proteasas identificadas en el procedimiento de selección.

El análisis cinético de la escisión de sustratos nativos de una proteasa seleccionada puede compararse con el análisis de escisión de sustratos diana deseados para evaluar la especificidad de la proteasa seleccionada por la

secuencia diana. Además, pueden evaluarse las constantes de velocidad de segundo orden de inhibición (ki) para monitorizar la eficiencia y reactividad de una proteasa seleccionada por un sustrato tal como, por ejemplo, el polipéptido de captura de proteasas, o variante del mismo, usado en el procedimiento de selección. El Ejemplo 5 ejemplifica diversos ensayos usados para evaluar la eficiencia y reactividad catalítica de polipéptidos de u-PA mutantes identificados en los procedimientos proporcionados en este documento. El Ejemplo 10 y el Ejemplo 12 ejemplifican diversos ensayos usados para evaluar la eficiencia catalítica de sobrenadantes de fagos de MT-SP1 seleccionados. El Ejemplo 14 ejemplifica diversos ensayos usados para evaluar la eficiencia y reactividad catalítica de proteasas MT-SP1 variantes purificadas seleccionadas.

En un ejemplo, las proteasas seleccionadas tales como, por ejemplo, proteasas u-PA o MT-SP1 seleccionadas, que se seleccionan para corresponderse con el perfil de especificidad deseada del polipéptido de captura de proteasas mutado, pueden ensayarse usando sustratos de péptidos fluorogénicos individuales correspondientes a la secuencia de escisión deseada. Por ejemplo, un procedimiento de ensayar una proteasa modificada que puede escindir una cualquiera o más de las secuencias de escisión deseadas de un sustrato diana incluye: (a) poner en contacto una muestra fluorogénica de péptidos (que contiene una secuencia de escisión diana deseada) con una proteasa de tal forma que un resto fluorogénico sea liberado de una secuencia de sustrato de péptido tras la acción de la proteasa, produciéndose así un resto fluorescente; y (b) observar si la muestra experimenta o no un cambio detectable en la fluorescencia, siendo el cambio detectable una indicación de la presencia de la proteasa enzimáticamente activa en la muestra. En un ejemplo tal, la secuencia de escisión deseada contra la que se seleccionó la proteasa se prepara en un péptido fluorogénico mediante procedimientos conocidos en la técnica. En una realización, las secuencias de escisión de péptidos individuales pueden unirse a un sustrato fluorogénicamente marcado tal como, por ejemplo, un grupo saliente fluorogénico ACC o AMC, y la liberación del resto fluorogénico puede determinarse como una medida de la especificidad de una proteasa por una secuencia de escisión de péptidos. La tasa de aumento en la fluorescencia de la secuencia de escisión diana puede medirse tal como usando un espectrofotómetro de fluorescencia. La tasa de aumento en la fluorescencia puede medirse con el tiempo. Las constantes cinéticas de Michaelis-Menten pueden determinarse por los procedimientos cinéticos convencionales. Las constantes cinéticas k_{cat}, K_m y k_{cat}/K_m pueden calcularse representando la inversa de la concentración del sustrato frente a la inversa de la velocidad de escisión del sustrato, y ajustándolas a la ecuación de Lineweaver-Burk ($1/velocidad=(K_m/V_{máx})(1/[S]) + 1/V_{máx}$; en la que $V_{máx}=[ET]k_{cat}$). La constante de velocidad de segundo orden o constante de especificidad (k_{cat}/K_m) es una medida de cómo de bien un sustrato es cortado por una proteasa particular. Por ejemplo, puede prepararse un tetrapéptido de ACC o AMC tal como Ac-RRAR-AMC, Ac-SLGR-AMC, Ac-SLGR-ACC, Ac-RQAR-ACC, e incubarse con una proteasa seleccionada en los procedimientos proporcionados en este documento y la actividad de la proteasa puede evaluarse ensayando la liberación del resto fluorogénico. La elección del tetrapéptido depende de la secuencia de escisión deseada que va a ensayarse y puede determinarse empíricamente.

El ensayo de una proteasa en una disolución requiere simplemente añadir una cantidad de la disolución madre a una proteasa a un péptido indicador de proteasa fluorogénico y medir el posterior aumento en la fluorescencia o disminución en la banda de excitación en el espectro de absorción. La disolución y el indicador fluorogénico también pueden combinarse y ensayarse en un “tampón de digestión” que optimiza la actividad de la proteasa. Tampones adecuados para ensayar la actividad de proteasa son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. En general, un tampón se selecciona con un pH que se corresponde con el óptimo de pH de la proteasa particular. Por ejemplo, un tampón particularmente adecuado para ensayar la actividad de elastasa contiene fosfato de sodio 50 mM, EDTA 1 mM a pH 8,9. La medición se realiza fácilmente en un fluorímetro, un instrumento que proporciona una fuente de luz de “excitación” para el fluoróforo y luego mide la luz posteriormente emitida a una longitud de onda particular. La comparación con una disolución de indicador de control que carece de la proteasa proporciona una medida de la actividad de proteasa. El nivel de actividad puede cuantificarse precisamente generando una curva estándar para la combinación de proteasa/indicador en la que se determina la tasa de cambio en fluorescencia producida por las disoluciones de proteasa de actividad conocida.

Aunque la detección de compuestos fluorogénicos puede llevarse a cabo usando un fluorímetro, la detección puede llevarse a cabo mediante una variedad de otros procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Por tanto, por ejemplo, si los fluoróforos emiten en las longitudes de onda visibles, la detección puede ser simplemente por inspección visual de fluorescencia en respuesta a excitación por una fuente de luz. La detección también puede ser por medio de un sistema de análisis de imágenes utilizando una cámara de vídeo conectada a un digitalizador u otro sistema de adquisición de imágenes. La detección también puede ser por visualización a través de un filtro, como bajo un microscopio de fluorescencia. El microscopio puede proporcionar una señal que es simplemente visualizada por el operario. Alternativamente, la señal puede registrarse en película fotográfica o usar un sistema de análisis de vídeo. La señal también puede cuantificarse simplemente en tiempo real usando tanto un sistema de análisis de imágenes como un fotómetro.

Por tanto, por ejemplo, un ensayo básico de la actividad de proteasa de una muestra implica suspender o disolver la muestra en un tampón (al óptimo de pH de la proteasa particular que se ensaya) añadiendo al tampón un indicador de péptidos de proteasa fluorogénico y monitorizando el cambio en la fluorescencia resultante usando un espectrofluorómetro como se muestra en, por ejemplo, Harris y col., (1998) J Biol Chem 273:27364. El espectrofluorómetro se ajusta para excitar el fluoróforo en la longitud de onda de excitación del fluoróforo. El indicador de proteasa fluorogénico es una secuencia de sustrato de una proteasa que cambia en fluorescencia

debido a una proteasa que escinde el indicador.

Las proteasas seleccionadas también pueden ensayarse para establecer que escindirán la secuencia deseada cuando se presenten en el contexto de la proteína de longitud completa. En un ejemplo, una proteína diana purificada, es decir, VEGFR2 o proteína del complemento C2, puede incubarse en presencia o ausencia de una proteasa seleccionada y el acontecimiento de escisión puede monitorizarse por SDS-PAGE seguido de tinción con azul de Coomassie para proteína y análisis de productos de escisión usando densitometría. La constante de especificidad de la escisión de una proteína de longitud completa por una proteasa puede determinarse usando densitometría de gel para evaluar cambios en la densitometría con el tiempo de una banda de sustrato diana de longitud completa incubada en presencia de una proteasa. Además, la actividad de la proteína diana también puede ensayarse usando procedimientos muy conocidos en la técnica para ensayar la actividad de una proteína diana deseada, para verificar que su función se ha destruido por el acontecimiento de escisión.

En realizaciones específicas, la comparación de las especificidades de una proteasa seleccionada, normalmente una proteasa modificada, puede usarse para determinar si la proteasa seleccionada presenta especificidad alterada, por ejemplo, aumentada, en comparación con la proteasa natural o molde. La especificidad de una proteasa por un sustrato diana puede medirse observando cuántas secuencias distintas escinde una proteasa modificada a una actividad dada en comparación con una proteasa natural o molde. Si la proteasa modificada escinde menos sustratos diana que la proteasa natural, la proteasa modificada tiene mayor especificidad que la proteasa natural por aquellos sustratos diana. La especificidad de una proteasa por un sustrato diana puede determinarse a partir de la constante de especificidad de escisión de un sustrato diana en comparación con un sustrato no diana (es decir, una secuencia de sustrato natural nativo de una proteasa). Puede hacerse una relación de las constantes de especificidad de una proteasa modificada por un sustrato diana frente a un sustrato no diana para determinar una relación de la eficiencia de escisión de la proteasa. La comparación de la relación de la eficiencia de escisión entre una proteasa modificada y una proteasa natural o molde puede usarse para evaluar el cambio en veces en la especificidad por un sustrato diana. La especificidad puede ser al menos 2 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 veces o más cuando se compara con la especificidad de una proteasa natural o molde por un sustrato diana frente a un sustrato no diana.

H. PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS QUE CODIFICAN POLIPÉPTIDOS DE CAPTURA DE PROTEASAS (ES DECIR, SERPINAS) O VARIANTES DE LOS MISMOS O PROTEASAS/PROTEASAS MODIFICADAS

Los polipéptidos expuestos en este documento, que incluyen polipéptidos de captura de proteasas o polipéptidos de proteasas o porciones catalíticamente activas de los mismos, que incluyen polipéptidos de u-PA modificados o polipéptidos de MT-SP1 modificados, pueden obtenerse mediante procedimientos muy conocidos en la técnica para la purificación de proteínas y expresión de proteínas recombinantes. Puede usarse cualquier procedimiento conocido para aquellos expertos en la materia para la identificación de ácidos nucleicos que codifican genes deseados. Puede usarse cualquier procedimiento disponible en la materia para obtener un clon de ADNc o ADN genómico de longitud completa (es decir, que engloba la región codificante entera) que codifica un polipéptido de captura de proteasas deseado o proteína de proteasa tal como de una fuente de células o de tejido. Los polipéptidos modificados, tales como polipéptidos de captura de proteasas variantes o proteasas variantes seleccionadas, pueden manipularse por ingeniería como se describe en este documento a partir de un polipéptido natural tal como por mutagénesis dirigida a sitio.

Los polipéptidos pueden clonarse o aislarse usando cualquier procedimiento disponible conocido en la técnica para clonar y aislar moléculas de ácidos nucleicos. Tales procedimientos incluyen amplificación por PCR de ácidos nucleicos y cribado de bibliotecas, que incluye cribado por hibridación de ácidos nucleicos, cribado basado en anticuerpos y cribado basado en actividad.

Los procedimientos para la amplificación de ácidos nucleicos pueden usarse para aislar moléculas de ácidos nucleicos que codifican un polipéptido deseado que incluyen, por ejemplo, procedimientos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Un material que contiene ácido nucleico puede usarse como material de partida a partir del cual puede aislarse una molécula de ácido nucleico deseada que codifica polipéptido. Por ejemplo, en los procedimientos de amplificación pueden usarse preparaciones de ADN y ARNm, extractos de células, extractos de tejido, muestras de fluido (por ejemplo, sangre, suero, saliva), muestras de sujetos sanos y/o enfermos. También pueden usarse bibliotecas de ácido nucleico como fuente de material de partida. Los cebadores pueden diseñarse para amplificar un polipéptido deseado. Por ejemplo, los cebadores pueden diseñarse basándose en las secuencias expresadas a partir de las cuales se genera un polipéptido deseado. Pueden diseñarse cebadores basándose en la traducción inversa de una secuencia de aminoácidos de polipéptido. Las moléculas de ácidos nucleicos generadas por amplificación pueden secuenciarse y confirmarse que codifican un polipéptido deseado.

Secuencias de nucleótidos adicionales pueden unirse a una molécula de ácido nucleico que codifica polipéptido que incluye secuencias de ligador que contienen sitios de endonucleasa de restricción con el fin de clonar el gen sintético en un vector, por ejemplo, un vector de expresión de proteína o un vector diseñado para la amplificación de las

secuencias de ADN que codifican la proteína del núcleo. Además, secuencias de nucleótidos adicionales que especifican elementos de ADN funcional pueden ligarse operativamente a una molécula de ácido nucleico que codifica polipéptido. Ejemplos de tales secuencias incluyen, pero no se limitan a, secuencias de promotor diseñadas para facilitar la expresión de proteínas intracelulares y las secuencias de secreción diseñadas para facilitar la secreción de proteínas. Secuencias de residuos de nucleótidos adicionales tales como secuencias de bases que especifican regiones de unión a proteína también pueden ligarse a moléculas de ácidos nucleicos que codifican proteasa. Tales regiones incluyen, pero no se limitan a, secuencias de residuos que facilitan o codifican proteínas que facilitan la captación de una proteasa en células diana específicas, o alteran de otro modo la farmacocinética de un producto de un gen sintético.

Además, pueden añadirse marcas u otros restos, por ejemplo, para ayudar en la detección o purificación por afinidad del polipéptido. Por ejemplo, secuencias de residuos de nucleótido adicionales tales como secuencias de bases que especifican una marca de epítope u otro marcador detectable también puede ligarse a moléculas de ácidos nucleicos que codifican proteasa o a una molécula de ácido nucleico que codifica serpina, o variantes de las mismas. A modo de ejemplo de tales secuencias y secuencias de ácidos nucleicos que codifican una marca His (por ejemplo, 6xHis, HHHHH; SEC ID Nº: 496) o marca Flag (DYKDDDDK; SEC ID Nº: 495).

Los ácidos nucleicos identificados y aislados pueden entonces insertarse en un vector de clonación apropiado. Puede usarse un gran número de sistemas de vector-huésped conocidos en la técnica. Vectores posibles incluyen, pero no se limitan a, plásmidos o virus modificados, pero el sistema de vector debe ser compatible con la célula huésped usada. Tales vectores incluyen, pero no se limitan a, bacteriófagos tales como derivados de lambda, o plásmidos tales como derivados de plásmidos pCMV4, pBR322 o pUC o el vector Bluescript (Stratagene, La Jolla, CA). La inserción en un vector de clonación puede llevarse a cabo, por ejemplo, ligando el fragmento de ADN en un vector de clonación que tiene extremos cohesivos complementarios. La inserción puede efectuarse usando vectores de clonación TOPO (INVITROGEN, Carlsbad, CA). Si los sitios de restricción complementarios usados para fragmentar el ADN no están presentes en el vector de clonación, los extremos de las moléculas de ADN pueden modificarse enzimáticamente. Alternativamente, cualquier sitio deseado puede producirse ligando secuencias de nucleótidos (ligadores) sobre los extremos de ADN; estos ligadores ligados pueden contener oligonucleótidos químicamente sintetizados específicos que codifican secuencias de reconocimiento de endonucleasas de restricción. En un procedimiento alternativo, el vector escindido y el gen de la proteína pueden modificarse por prolongación homopolimérica. Las moléculas recombinantes pueden introducirse en células huésped, por ejemplo, por transformación, transfección, infección, electroporación y sonoporación, de manera que se generan muchas copias de la secuencia génica.

En realizaciones específicas, la transformación de células huésped con moléculas de ADN recombinante que incorporan el gen de proteína aislado, ADNc o secuencia de ADN sintetizada permite la generación de múltiples copias del gen. Por tanto, el gen puede obtenerse en grandes cantidades cultivando transformantes, aislando las moléculas de ADN recombinante de los transformantes y, cuando sea necesario, recuperando el gen insertado del ADN recombinante aislado.

1. Vectores y células

Para la expresión recombinante de una o más de las proteínas deseadas, tales como cualquiera de las descritas en este documento, el ácido nucleico que contiene toda o una parte de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína puede insertarse en un vector de expresión apropiado, es decir, un vector que contiene los elementos necesarios para la transcripción y traducción de la secuencia codificante de proteínas insertada. Las señales de transcripción y de traducción necesarias también pueden suministrarse por el promotor nativo para los genes de proteasa, y/o sus regiones flanqueantes.

También se describen vectores que contienen un ácido nucleico que codifica la proteasa o proteasa modificada. También se proporcionan células que contienen los vectores. Las células incluyen células eucariotas y procariotas, y los vectores son cualquiera adecuado para su uso en este documento.

Se proporcionan células procariotas y eucariotas, que incluyen células endoteliales, que contienen los vectores. Tales células incluyen células bacterianas, células de levadura, células fúngicas, *Archea*, células vegetales, células de insecto y células animales. Las células se usan para producir una proteína de la misma cultivando las células anteriormente descritas en condiciones a las que la proteína codificada es expresada por la célula, y recuperando la proteína expresada. Para los fines en este documento, por ejemplo, la proteasa puede secretarse en el medio.

En una realización se describen vectores que contienen una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene actividad de proteasa, tal como que codifica cualquiera de los polipéptidos de u-PA variantes proporcionados en este documento, y contiene toda o una parte del dominio de proteasa, o múltiples copias del mismo. También se describen vectores que contienen una secuencia de nucleótidos que codifica el dominio de proteasa y porciones adicionales de una proteína de proteasa hasta y que incluyen una proteína de proteasa de longitud completa, además de múltiples copias de la misma. Los vectores pueden seleccionarse para la expresión de la proteína de proteasa modificada o dominio de proteasa de la misma en la célula o de forma que la proteína de

proteasa se exprese como una proteína secretada. Cuando se expresa el dominio de proteasa, el ácido nucleico se liga a un ácido nucleico que codifica una señal de secreción, tal como la secuencia señal del factor de apareamiento de *Saccharomyces cerevisiae* o una parte de la misma, o la secuencia señal nativa.

Puede usarse una variedad de sistemas de huésped-vector para expresar la secuencia codificante de proteínas. Éstos incluyen, pero no se limitan a, sistemas de células de mamífero infectados con virus (por ejemplo, virus de la variolovacuna, adenovirus y otros virus); sistemas de células de insecto infectados con virus (por ejemplo, baculovirus); microorganismos tales como vectores de levadura que contienen levadura; o bacterias transformadas con bacteriófago, ADN, ADN de plásmido o ADN de cósmido. Los elementos de expresión de vectores varían en sus fuerzas y especificidades. Dependiendo del sistema de huésped-vector usado puede usarse uno cualquiera de varios elementos de transcripción y de traducción adecuados.

Puede usarse cualquier procedimiento conocido para aquellos expertos en la materia para la inserción de fragmentos de ADN en un vector para construir vectores de expresión que contienen un gen quimérico que contiene señales de control de la transcripción/de la traducción apropiadas y secuencias codificantes de proteínas. Estos procedimientos pueden incluir técnicas de ADN recombinante *in vitro* y sintéticas y recombinantes *in vivo* (recombinación genética). La expresión de secuencias de ácidos nucleicos que codifican proteína, o dominios, derivados, fragmentos u homólogos de los mismos, puede regularse por una segunda secuencia de ácidos nucleicos de manera que los genes o fragmentos de los mismos se expresan en un huésped transformado con la(s) molécula(s) de ADN recombinante. Por ejemplo, la expresión de las proteínas puede controlarse por cualquier promotor/potenciador conocido en la técnica. En una realización específica, el promotor no es nativo para los genes para una proteína deseada. Promotores que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, el promotor temprano del SV40 (Bemoist y Chambon, Nature 290:304-310 (1981)), el promotor contenido en la repetición del extremo largo 3' del virus del sarcoma de Rous (Yamamoto y col. Cell 22:787-797 (1980)), el promotor de la timidina cinasa del herpes (Wagner y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1441-1445 (1981)), las secuencias reguladoras del gen de la metalotioneína (Brinster y col., Nature 296:39-42 (1982)); vectores de expresión procariotas tales como el promotor de la β-lactamasa (Jay y col., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:5543) o el promotor *tac* (DeBoer y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:21-25 (1983)); véase también "Useful Proteins from Recombinant Bacteria" en Scientific American 242:79-94 (1980)); vectores de expresión en plantas que contienen el promotor de la nopalina sintetasa (Herrar-Estrella y col., Nature 303:209-213 (1984)) o el promotor 35S del ARN del virus del mosaico de la coliflor (Garder y col., Nucleic Acids Res. 9:2871 (1981)), y el promotor de la enzima fotosintética ribulosa-bisfosfato-carboxilasa (Herrera-Estrella y col., Nature 310:115-120 (1984)); elementos promotores de levadura y otros hongos tales como el promotor Gal4, el promotor de la alcohol deshidrogenasa, el promotor de la fosfoglicerol cinasa, el promotor de la fosfatasa alcalina y las siguientes regiones de control de la transcripción animal que presentan especificidad por tejido y se han usado en animales transgénicos: región de control del gen de la elastasa I que es activo en células acinares pancreáticas (Swift y col., Cell 38:639-646 (1984); Ornitz y col., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409 (1986); MacDonald, Hepatology 7:425-515 (1987)); región de control del gen de la insulina que es activo en células beta pancreáticas (Hanahan y col., Nature 315:115-122 (1985)), región de control del gen de la inmunoglobulina que es activo en células linfoides (Grosschedl y col., Cell 38:647-658 (1984); Adams y col., Nature 318:533-538 (1985); Alexander y col., Mol. Cell Biol. 7:1436-1444 (1987)), región de control del virus del tumor mamario de ratón que es activo en células testiculares, de mama, linfoides y mastocitos (Leder y col., Cell 45:485-495 (1986)), región de control del gen de la albúmina que es activo en hígado (Pinckert y col., Genes and Devel. 1:268-276 (1987)), región de control del gen de la alfa-fetoproteína que es activo en hígado (Krumlauf y col., Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648 (1985); Hammer y col., Science 235:53-58 1987)), región de control del gen de alfa-1-antitripsina que es activo en hígado (Kelsey y col., Genes and Devel. 1:161-171 (1987)), región de control del gen de la beta-globina que es activo en células mieloides (Mogram y col., Nature 315:338-340 (1985); Kollias y col., Cell 46:89-94 (1986)), región de control del gen de la proteína básica de mielina que es activo en células de oligodendrocitos del cerebro (Readhead y col., Cell 48:703-712 (1987)), región de control del gen de la cadena ligera 2 de la miosina que es activo en músculo esquelético (Sani, Nature 314:283-286 (1985)) y región de control del gen de la hormona liberadora de gonadotropina que es activo en gonadótropos del hipotálamo (Mason y col., Science 234:1372-1378 (1986)).

En una realización específica se usa un vector que contiene un promotor operativamente ligado a ácidos nucleicos que codifican una proteína deseada, o un dominio, fragmento, derivado u homólogo de la misma, uno o más orígenes de replicación y opcionalmente uno o más marcadores de selección (por ejemplo, un gen de resistencia a antibiótico). Por ejemplo, vectores y sistemas para la expresión de los dominios de las proteínas de proteasa incluyen los muy conocidos vectores de *Pichia* (disponibles, por ejemplo, de Invitrogen, San Diego, CA), particularmente aquellos diseñados para la secreción de las proteínas codificadas. Vectores de plásmido a modo de ejemplo para la transformación de células de *E. coli* incluyen, por ejemplo, los vectores de expresión pQE (disponibles de Qiagen, Valencia, CA; véase también la bibliografía publicada por Qiagen que describe el sistema). Los vectores pQE tienen un promotor T5 de fago (reconocido por ARN polimerasa de *E. coli*) y un módulo doble de represión del operador *lac* para proporcionar expresión de alto nivel fuertemente regulada de proteínas recombinantes en *E. coli,* un sitio de unión ribosómico sintético (RBS II) para la traducción eficiente, una secuencia codificante de la marca 6xHis, para y terminadores de la transcripción T1, origen ColE1 de replicación y un gen de beta-lactamasa para conferir resistencia a ampicilina. Los vectores pQE permiten la colocación de una marca 6xHis en tanto el extremo N como C de la proteína recombinante. Tales plásmidos incluyen pQE 32, pQE 30 y pQE 31 que

proporcionan múltiples sitios de clonación para los tres marcos de lectura y proporcionan la expresión de proteínas marcadas con 6xHis en el extremo N. Otros vectores de plásmido a modo de ejemplo para la transformación de células de *E. coli* incluyen, por ejemplo, los vectores de expresión pET (véase la patente de EE.UU. 4.952.496; disponible de NOVAGEN, Madison, WI; véase también la bibliografía publicada por Novagen describiendo el sistema). Tales plásmidos incluyen pET 11a, que contiene el promotor T71ac, terminador T7, el operador *lac* de *E. coli* inducible y el gen del represor *lac*; pET 12a-c, que contiene el promotor T7, terminador T7 y la señal de secreción ompT de *E. coli*; y pET 15b y pET19b (NOVAGEN, Madison, WI), que contienen una secuencia conductora de His-Tag™ para su uso en la purificación con una columna de His y un sitio de escisión de trombina que permite la escisión tras la purificación en la columna, la región del promotor T7-lac y el terminador T7.

2. Expresión

Las proteínas, tales como cualquiera expuesta en este documento, que incluyen cualquier polipéptido de captura de proteasas o variantes del mismo, o proteasas seleccionadas o porciones catalíticamente activas de las mismas, pueden producirse mediante cualquier procedimiento conocido para aquellos expertos en la materia que incluye procedimientos *in vivo* e *in vitro*. Las proteínas deseadas pueden expresarse en cualquier organismo adecuado para producir las cantidades y formas requeridas de las proteínas tales como, por ejemplo, las necesarias para la administración y el tratamiento. Los huéspedes de expresión incluyen organismos procariotas y eucariotas tales como *E. coli,* levadura, plantas, células de insecto, células de mamífero, que incluyen líneas celulares humanas y animales transgénicos. Los huéspedes de expresión pueden diferenciarse en sus niveles de producción de proteínas, además de en los tipos de modificaciones postraducción que están presentes en las proteínas expresadas. La elección del huésped de expresión puede hacerse basándose en estos y otros factores tales como consideraciones reguladoras y de seguridad, costes de producción y la necesidad y procedimientos para purificación.

Están disponibles muchos vectores de expresión y son conocidos para aquellos expertos en la materia y pueden usarse para la expresión de proteínas. La elección del vector de expresión estará influida por la elección del sistema de expresión huésped. En general, los vectores de expresión pueden incluir promotores de la transcripción y opcionalmente potenciadores, señales de traducción, y señales de terminación de la transcripción y de la traducción. Los vectores de expresión que se usan para la transformación estable normalmente tienen un marcador de selección que permite la selección y el mantenimiento de las células transformadas. En algunos casos puede usarse un origen de replicación para amplificar el número de copias del vector.

Proteínas tales como, por ejemplo, cualquier proteasa variante descrita en este documento o cualquier polipéptido de captura de proteasas o variante del mismo también puede utilizarse o expresarse como fusiones de proteínas. Por ejemplo, puede generarse una fusión de proteasas añadiendo funcionalidad adicional a una proteasa. Ejemplos de proteínas de fusión de proteasas incluyen, pero no se limitan a, fusiones de una secuencia señal, una marca tal como para la localización, por ejemplo, una marca his_6 o una marca myc, o una marca para la purificación, por ejemplo, un fusión GST, y una secuencia para dirigir la secreción de proteínas y/o asociación de membranas.

En una realización, una proteasa puede expresarse en una forma activa. En otra realización, una proteasa se expresa en una forma de zimógeno inactiva.

a. Células procariotas

Los procariotas, especialmente *E. coli*, proporcionan un sistema para producir grandes cantidades de proteínas. La transformación de *E. coli* es una técnica simple y rápida muy conocida para aquellos expertos en la materia. Los vectores de expresión para *E. coli* pueden contener promotores inducibles, tales promotores son útiles para inducir altos niveles de expresión de proteínas y para expresar proteínas que presentan alguna toxicidad para las células huésped. Ejemplos de promotores inducibles incluyen el promotor *lac*, el promotor trp, el promotor tac híbrido, los promotores de ARN T7 y SP6 y el promotor λPL regulado por temperatura.

Las proteínas, tales como cualquiera descrita en este documento, pueden expresarse en el entorno citoplásmico de *E. coli.* El citoplasma es un entorno reductor y para algunas moléculas esto puede producir la formación de cuerpos de inclusión insolubles. Los agentes reductores tales como ditiotreitol y β-mercaptoetanol y desnaturalizantes tales como guanidina-HCl y urea pueden usarse para resolubilizar las proteínas. Un enfoque alternativo es la expresión de proteínas en el espacio periplásmico de bacterias que proporciona un entorno oxidante e isomerasas similares a chaperonina y disulfuro isomerasas y puede conducir a la producción de proteína soluble. Normalmente, una secuencia conductora se fusiona con la proteína que va a expresarse que dirige la proteína al periplasma. Entonces, el conductor es eliminado por peptidasas señal dentro del periplasma. Ejemplos de secuencias conductoras que eligen como diana el periplasma incluyen el conductor pe1B del gen de la pectato liasa y el conductor derivado del gen de la fosfatasa alcalina. En algunos casos, la expresión periplásmica permite la fuga de la proteína expresada en el medio de cultivo. La secreción de proteínas permite la rápida y simple purificación del sobrenadante de cultivo. Las proteínas que no son secretadas pueden obtenerse a partir del periplasma por lisis osmótica. Similar a la expresión citoplásmica, en algunos casos las proteínas pueden volverse insolubles, y los desnaturalizantes y agentes reductores pueden usarse para facilitar la solubilización y replegamiento. La temperatura de inducción y el

crecimiento también pueden influir los niveles de expresión y solubilidad, normalmente se usan temperaturas entre 25ºC y 37ºC. Normalmente, las bacterias producen proteínas aglicosiladas. Por tanto, si las proteínas requieren la glicosilación para funcionar, la glicosilación puede añadirse *in vitro* después de la purificación de células huésped.

b. Células de levadura

Levaduras tales como *Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe, Yarrowia lipolytica, Kluyveromyces lactis* y *Pichia pastoris* son huéspedes de expresión en levaduras muy conocidos que pueden usarse para la producción de proteínas tales como cualquiera de las descritas en este documento. La levadura puede transformarse con vectores de replicación episómicos o por integración cromosómica estable por recombinación de homólogos. Normalmente se usan promotores inducibles para regular la expresión génica. Ejemplos de tales promotores incluyen GAL1, GAL7 y GAL5 y promotores de la metalotioneína tales como CUP1, AOX1 u otra *Pichia* u otro promotor de la levadura. Los vectores de expresión frecuentemente incluyen un marcador de selección tal como LEU2, TRP 1, HIS3 y URA3 para la selección y el mantenimiento del ADN transformado. Las proteínas expresadas en levadura son frecuentemente solubles. La co-expresión con chaperoninas tales como Bip y la proteína disulfuro isomerasa puede mejorar los niveles de expresión y solubilidad. Adicionalmente, las proteínas expresadas en levadura pueden dirigirse para la secreción usando fusiones de péptidos señal de secreción tales como la señal de secreción del factor tipo alfa de apareamiento en levadura de *Saccharomyces cerevisiae* y fusiones con proteínas de la superficie celular de la levadura tales como el receptor de adhesión del apareamiento Aga2p o la glucoamilasa *Arxula adeninivorans*. Un sitio de escisión de proteasas tal como para la proteasa Kex-2 puede manipularse por ingeniería para eliminar las secuencias fusionadas de los polipéptidos expresados a medida que salen de la vía de secreción. La levadura también puede glicosilarse en los motivos Asn-X-Ser/Thr.

c. Células de insecto

Las células de insecto, particularmente usando exposición sobre baculovirus, son útiles para expresar polipéptidos tales como proteasas modificadas o polipéptidos de captura de proteasas modificados. Las células de insecto expresan altos niveles de proteína y son capaces de la mayoría de las modificaciones postraducción usadas por eucariotas superiores. Los baculovirus tienen un intervalo huésped restrictivo que mejora la seguridad y reduce los asuntos reguladores de la expresión eucariota. Vectores de expresión típicos usan un promotor para la expresión de alto nivel tal como el promotor de polihedrina de baculovirus. Sistemas de baculovirus comúnmente usados incluyen baculovirus tales como el virus de la poliedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) y el virus de la poliedrosis nuclear de *Bombyx mori* (BmNPV) y una línea de células de insecto tal como Sf9 derivada de *Spodoptera frugiperda*, *Pseudaletia unipuncta* (A7S) y *Danaus plexippus* (DpNI). Para la expresión de alto nivel, la secuencia de nucleótidos de la molécula que va a expresarse se fusiona inmediatamente en la dirección 3' del codón de iniciación de la polihedrina del virus. Las señales de secreción de mamíferos se procesan con exactitud en células de insecto y pueden usarse para secretar la proteína expresada en el medio de cultivo. Además, las líneas celulares *Pseudaletia unipuncta* (A7S) y *Danaus plexippus* (DpN1) producen proteínas con patrones de glicosilación similares a sistemas de células de mamífero.

Un sistema de expresión alternativo en células de insecto es el uso de células establemente transformadas. Líneas celulares tales como las células Schnieder 2 (S2) y Kc (*Drosophila melanogaster*) y las células C7 (*Aedes albopictus*) puede usarse para la expresión. El promotor de la metalotioneína de *Drosophila* puede usarse para inducir altos niveles de expresión en presencia de inducción de metales pesados con cadmio o cobre. Los vectores de expresión se mantienen normalmente por el uso de marcadores de selección tales como neomicina e higromicina.

d. Células de mamífero

Los sistemas de expresión de mamífero pueden usarse para expresar proteínas que incluyen proteasas modificadas o porciones catalíticamente activas de las mismas, o polipéptidos de captura de proteasas o variantes de los mismos. Las construcciones de expresión pueden transferirse a células de mamífero por infección vírica tal como adenovirus o por transferencia directa de ADN tal como liposomas, fosfato de calcio, DEAE-dextrano, y por medios físicos tales como electroporación y microinyección. Los vectores de expresión para células de mamífero normalmente incluyen un sitio de caperuza de ARNm, una caja TATA, una secuencia de iniciación de la traducción (secuencia consenso de Kozak) y elementos de poliadenilación. Tales vectores incluyen frecuentemente promotores-potenciadores de la transcripción para la expresión de alto nivel, por ejemplo, el promotor-potenciador del SV40, el promotor del citomegalovirus (CMV) humano y la repetición del extremo largo del virus del sarcoma de Rous (RSV). Estos promotores-potenciadores son activos en muchos tipos de células. Los promotores de tipos de tejidos y de célula y las regiones de potenciador también pueden usarse para la expresión. Regiones de promotor/potenciador a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aquellas de genes tales como elastasa I, insulina, inmunoglobulina, virus del tumor mamario de ratón, albúmina, alfa-fetoproteína, alfa-1-antitripsina, beta-globina, proteína básica de la mielina, cadena ligera 2 de miosina y control del gen de la hormona liberadora de gonadotropina. Los marcadores de selección pueden usarse para seleccionar y mantener células con la construcción de expresión. Ejemplos de genes de marcadores de selección incluyen, pero no se limitan a, higromicina B fosfotransferasa, adenosina desaminasa, xantina-guanina fosforibosil transferasa, aminoglucósido

fosfotransferasa, dihidrofolato reductasa y timidina cinasa. La fusión con moléculas de señalización de la superficie celular tales como TCR-ζ y $Fc_{\varepsilon}RI$-γ puede dirigir la expresión de las proteínas en un estado activo sobre la superficie celular.

Están disponibles muchas líneas celulares para la expresión de mamíferos que incluyen células de ratón, rata, humanas, de mono, pollo y hámster. Líneas celulares a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, CHO, Balb/3T3, HeLa, MT2, NSO de ratón (no secretoras) y otras líneas de células de mieloma, líneas de células de hibridoma y heterohibridoma, linfocitos, fibroblastos, células Sp2/0, COS, NIH3T3, HEK293, 293S, 2B8 y HKB. Las líneas celulares también están disponibles adaptadas a medio libre de suero que facilita la purificación de proteínas secretadas del medio de cultivo celular. Un ejemplo tal es la línea celular EBNA-1 libre de suelo (Pham y col., (2003) Biotechnol. Bioeng. 84:332-42.)

e. Plantas

Las células vegetales y plantas transgénicas pueden usarse para expresar proteínas tales como cualquiera descrita en este documento. Las construcciones de expresión se transfieren normalmente a plantas usando transferencia directa de ADN tal como bombardeo con microproyectiles y transferencia mediada por PEG en protoplastos, y con transformación mediada por agrobacterias. Los vectores de expresión pueden incluir secuencias de promotor y de potenciador, elementos de terminación de la transcripción y elementos de control de la traducción. Los vectores de expresión y las técnicas de transformación se dividen normalmente entre huéspedes dicotiledóneos, tales como *Arabidopsis* y tabaco, y huéspedes monocotiledóneos, tales como maíz y arroz. Ejemplos de promotores de plantas usados para la expresión incluyen el promotor del virus del mosaico de la coliflor, el promotor de la nopalina sintasa, el promotor de la ribosa-bisfosfato-carboxilasa y los promotores de ubicuitina y UBQ3. Los marcadores de selección tales como higromicina, isomerasa de fosfomanosa y neomicina fosfotransferasa se usan frecuentemente para facilitar la selección y el mantenimiento de células transformadas. Las células vegetales transformadas pueden mantenerse en cultivo como células, agregados (tejido de callo) o regenerarse en plantas completas. Las células vegetales transgénicas también pueden incluir algas manipuladas por ingeniería para producir proteasas o proteasas modificadas (véase, por ejemplo, Mayfield y col. (2003) PNAS 100:438-442). Debido a que las plantas tienen patrones de glicosilación diferentes a los de las células de mamífero, esto puede influir en la elección de proteína producida en estos huéspedes.

3. Técnicas de purificación

El procedimiento para la purificación de polipéptidos, que incluyen polipéptidos de proteasas u otras proteínas, de células huésped dependerá de las células huésped y de los sistemas de expresión elegidos. Para moléculas secretadas, las proteínas se purifican generalmente a partir del medio de cultivo después de eliminar las células. Para expresión intracelular, las células pueden lisarse y las proteínas purificarse a partir del extracto. Si se usan organismos transgénicos tales como plantas y animales transgénicos para la expresión, los tejidos u órganos pueden usarse como material de partida para preparar un extracto de células lisadas. Adicionalmente, la producción de animales transgénicos puede incluir la producción de polipéptidos en leche o huevos, que pueden recogerse y, si fuera necesario, las proteínas pueden extraerse y purificarse adicionalmente usando procedimientos convencionales en la materia.

En un ejemplo, las proteasas pueden expresarse y purificarse para estar en una forma inactiva (forma de zimógeno) o alternativamente la proteasa expresada puede purificarse en una forma activa, tal como una forma bicatenaria, por autocatálisis para eliminar la prorregión. Normalmente, la autoactivación se produce durante el procedimiento de purificación tal como incubando a temperatura ambiente durante 24-72 horas. La tasa y el grado de activación depende de la concentración de proteína y la proteasa modificada específica de forma que, por ejemplo, una muestra más diluida puede necesitar incubarse a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo más largo. La activación puede monitorizarse por SDS-PAGE (por ejemplo, un desplazamiento de 3 kilodalton) y por actividad enzimática (escisión de un sustrato fluorogénico). Normalmente se deja que una proteasa alcance >75% de activación antes de la purificación.

Proteínas tales como proteasas o polipéptidos de captura de proteasas pueden purificarse usando técnicas de purificación de proteínas convencionales conocidas en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, SDS-PAGE, cromatografía de fraccionamiento de tamaño y de exclusión por tamaño, precipitación con sulfato de amonio y cromatografía de intercambio iónico, tal como intercambio aniónico. Las técnicas de purificación por afinidad también pueden utilizarse para mejorar la eficiencia y pureza de las preparaciones. Por ejemplo, anticuerpos, receptores y otras moléculas que unen proteasas o polipéptidos de captura de proteasas pueden usarse en la purificación por afinidad. Las construcciones de expresión también pueden manipularse por ingeniería añadiendo una marca de afinidad a una proteína tal como un epítope myc, fusión GST o His_6 y purificarse por afinidad con anticuerpo myc, resina de glutatión y resina de Ni, respectivamente. La pureza puede evaluarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica que incluya electroforesis en gel y tinción y técnicas espectrofotométricas.

4. Proteínas de fusión

También se proporcionan proteínas de fusión que contienen una proteasa variante descrita en este documento y uno o varios polipéptidos. Se describen composiciones farmacéuticas que contienen tales proteínas de fusión formuladas para administración por una vía adecuada. Las proteínas de fusión se forman ligando en cualquier orden la proteasa modificada y otro polipéptido, tal como un anticuerpo o fragmento del mismo, factor de crecimiento, receptor, ligando y otro agente tal con los fines de facilitar la purificación de una proteasa, alterar las propiedades farmacodinámicas de una proteasa dirigiendo la proteasa a una célula o tejido elegido como diana, y/o aumentando la expresión o secreción de una proteasa. Dentro de una proteína de fusión de proteasas, el polipéptido de proteasa puede corresponderse con toda o una porción catalíticamente activa de la misma de una proteína de proteasa. En algunas realizaciones, la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma es una proteasa modificada. Las proteínas de fusión descritas en este documento retienen sustancialmente toda su especificidad y/o selectividad por uno cualquiera o más de los sustratos diana deseados. Generalmente, los polipéptidos de fusión de proteasas retienen al menos aproximadamente el 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% o el 95% de especificidad y/o selectividad por sustrato en comparación con una proteasa de no fusión, que incluye el 96%, 97%, 98%, 99% o especificidad por sustrato mayor en comparación con una proteasa de no fusión.

El enlace de un polipéptido de proteasa y otro polipéptido puede efectuarse directamente o indirectamente mediante un ligador. En un ejemplo, el enlace puede ser por enlace químico tal como mediante agentes heterobifuncionales o enlaces de tiol u otros enlaces tales. La fusión de una proteasa con otro polipéptido puede ser al extremo N o C del polipéptido de proteasa. Ejemplos no limitantes de polipéptidos que pueden usarse en proteínas de fusión con una proteasa descrita en este documento incluyen, por ejemplo, un polipéptido GST (glutatión S-transferasa), dominio Fc de una inmunoglobulina, o una secuencia señal heteróloga. Las proteínas de fusión pueden contener componentes adicionales tales como proteína de unión a maltosa de *E. coli* (MBP) que ayuda en la captación de la proteína por células (véase, solicitud PCT internacional nº WO 01/32711).

Una proteína de fusión de proteasas puede producirse por técnicas recombinantes convencionales. Por ejemplo, fragmentos de ADN que codifican las diferentes secuencias de polipéptidos pueden ligarse juntas en marco según técnicas convencionales, por ejemplo, empleando extremos romos o terminados en bisel para la ligación, digestión por enzimas de restricción para proporcionar extremos apropiados, llenado de extremos cohesivos según sea apropiado, tratamiento con fosfatasa alcalina para evitar la unión no deseable y ligación enzimática. En otra realización, el gen de fusión puede sintetizarse por técnicas convencionales que incluyen sintetizadores de ADN automatizados. Alternativamente, la amplificación por PCR de fragmentos de genes puede llevarse a cabo usando cebadores de anclaje que dan lugar a nucleótidos protuberantes complementarios entre dos fragmentos de genes consecutivos que pueden hibridarse posteriormente y reamplificarse para generar una secuencia de genes quiméricos (véase, por ejemplo, Ausubel y col. (eds.) CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, 1992). Además, están comercialmente disponibles muchos vectores de expresión que ya codifican un resto de fusión (por ejemplo, un polipéptido de GST). Un ácido nucleico que codifica proteasa puede clonarse en un vector de expresión tal de forma que el resto de fusión esté ligado en marco a la proteína de proteasa.

5. Secuencias de nucleótidos

Las moléculas de ácidos nucleicos que codifican proteasas modificadas se describen en este documento. Las moléculas de ácidos nucleicos incluyen variantes alélicas o variantes de corte y empalme de cualquier proteasa codificada, o porción catalíticamente activa de la misma. En una realización, las moléculas de ácidos nucleicos descritas en este documento tienen al menos el 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95 o el 99% de identidad de secuencias o se hibridan en condiciones de rigurosidad medio o alta a lo largo de al menos el 70% de una longitud completa de cualquier ácido nucleico codificado por proteasa natural, o porción catalíticamente activa de la misma. En otra realización, una molécula de ácido nucleico puede incluir aquellas con secuencias de codones degeneradas de cualquiera de las proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas tal como aquellas proporcionadas en este documento.

También se describen moléculas de ácidos nucleicos, o proteínas de fusión que contienen una porción catalíticamente activa de una molécula de ácido nucleico, operativamente ligadas a un promotor, tal como un promotor inducible para la expresión en células de mamífero. Tales promotores incluyen, pero no se limitan a, promotores del CMV y SV40; promotores de adenovirus tales como el promotor del gen E2 que es responsable de la oncoproteína E7 del HPV; un promotor de PV tal como el promotor p89 del PBV que es responsable de la proteína E2 del PV; y otros promotores que son activados por los oncogenes del VIH o PV.

Las proteasas modificadas descritas en este documento también pueden administrarse a las células en vectores de transferencia de genes. Los vectores de transferencia también pueden codificar otro(s) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) para el tratamiento de la enfermedad o trastorno, tal como trastornos de la coagulación o cáncer para los que se administra la proteasa. Los vectores de transferencia que codifican una proteasa pueden usarse sistémicamente administrando el ácido nucleico a un sujeto. Por ejemplo, el vector de transferencia puede ser un vector vírico, tal como un vector de adenovirus. Los vectores que codifican una proteasa también pueden incorporarse en citoblastos y administrarse tales citoblastos a un sujeto tal como por trasplante o injerto de los

citoblastos en sitios para terapia. Por ejemplo, los citoblastos mesenquimatosos (MSC) pueden manipularse por ingeniería para expresar una proteasa y tales MSC injertarse en un sitio tumoral para terapia.

I. Preparación, formulación y administración de polipéptidos de proteasas seleccionados

1. Composiciones y administración

Las composiciones de proteasas seleccionadas tales como, por ejemplo, polipéptidos de u-PA mutantes seleccionados pueden formularse para administración por cualquier vía conocida para aquellos expertos en la materia que incluye inyección intramuscular, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, administración subcutánea, epidural, nasal, oral, rectal, tópica, por inhalación, bucal (por ejemplo, sublingual) y transdérmica o cualquier vía. Las proteasas seleccionadas pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y pueden administrarse con otros agentes biológicamente activos,tanto secuencialmente, intermitentemente como en la misma composición. La administración puede ser local, tópica o sistémica dependiendo del sitio de tratamiento. La administración local a un área en necesidad de tratamiento puede lograrse, por ejemplo, pero no se limita a, por infusión local durante cirugía, administración tópica, por ejemplo, conjuntamente con un vendaje para heridas después de cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o por medio de un implante. La administración también puede incluir sistemas de liberación controlada que incluyen formulaciones de liberación controlada y dispositivo de liberación controlada tal como por medio de una bomba. La vía más adecuada en cualquier caso dado depende de una variedad de factores tales como la naturaleza de la enfermedad, el progreso de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la composición particular que se usa.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar proteasas seleccionadas tales como, pero no se limitan a, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes que pueden expresar el compuesto, endocitosis mediada por receptor y administración de moléculas de ácidos nucleicos que codifican proteasas seleccionadas tales como sistemas de administración de retrovirus.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas que contienen proteasas seleccionadas. Generalmente, las composiciones farmacéuticamente aceptables se preparan en vista de las aprobaciones de una agencia reguladora u otra agencia preparadas según la farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y en seres humanos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir vehículos tales como un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra una isoforma. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles tales como agua y aceites que incluyen aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral y aceite de sésamo. El agua es un vehículo típico cuando la composición farmacéutica se administra intravenosamente. Las soluciones salinas y la dextrosa acuosa y las disoluciones de glicerol también pueden emplearse como vehículos líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Las composiciones pueden contener junto con un principio activo: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o carboximetilcelulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales tales como goma arábiga, gelatina, glucosa, molasas, polivinilpirrolidina, celulosas y derivados de los mismos, povidona, crospovidonas y otros aglutinantes tales conocidos para aquellos expertos en la materia. Excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua y etanol. Una composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina y otros agentes tales. Estas composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida. Una composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y otros agentes tales. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington's Pharmaceutical Sciences” por E. W. Martin. Tales composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, generalmente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo de manera que se proporcione la forma para administración apropiada al paciente. La formulación debería adecuarse al modo de administración.

Las formulaciones se proporcionan para administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles y disoluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticamente terapéuticamente activos y derivados de los mismos se formulan y se administran normalmente en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosis unitaria

incluyen ampollas y jeringuillas y comprimidos o cápsulas individualmente envasados. Las formas de dosis unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un único recipiente que va a administrarse en forma de dosis unitaria segregada. Ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envase.

Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen principio activo en el intervalo del 0,005% al 100% con el equilibrio constituido por vehículo no tóxico. Para administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos muy conocidos en la técnica.

La preparación farmacéutica también puede ser en forma líquida, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o puede presentarse como un producto terminado para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden proporcionarse como supositorios de dosis unitaria. Éstos pueden prepararse mezclando el compuesto activo con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego moldeando la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica a la piel o al ojo incluyen pomadas, cremas, lociones, pastas, geles, esprays, aerosoles y aceites. Vehículos a modo de ejemplo incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. Las formulaciones tópicas también pueden contener del 0,05 al 15, 20, 25 por ciento en peso de espesantes seleccionados de entre hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(alquilenglicoles), poli/hidroxialquilo, (met)acrilatos o poli(met)acrilamidas. Una formulación tópica se aplica frecuentemente por instilación o como una pomada en el saco conjuntival. También puede usarse para irrigación o lubricación del ojo, senos faciales y meato auditivo externo. También puede inyectarse en la cámara anterior del ojo y otros sitios. Una formulación tópica en estado líquido también puede estar presente en una matriz polimérica tridimensional hidrófila en forma de una tira reactiva o lente de contacto, de las que se liberan los componentes activos.

Para administración por inhalación, los compuestos para su uso en este documento pueden administrarse en forma de una presentación en espray de aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionándose una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen, por ejemplo, pastillas para chupar que contienen el compuesto activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que contienen el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas de proteasas seleccionadas pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden ser suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril u otros disolventes, antes de uso.

Se proporcionan formulaciones adecuadas para administración transdérmica. Pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada tal como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Tales parches contienen el compuesto activo en disolución acuosa opcionalmente tamponada de, por ejemplo, concentración 0,1 a 0,2 M con respecto al compuesto activo. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica también pueden administrarse por iontoforesis (véase, por ejemplo, Phamaceutical Research 3(6), 318 (1986)) y normalmente toman la forma de una disolución acuosa opcionalmente tamponada del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por formulaciones de liberación controlada y/o dispositivos de administración (véanse, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200; 3.845.770; 3.847.770; 3.916.899; 4.008.719; 4.687.610; 4.769.027; 5.059.595; 5.073.543; 5.120.548; 5.354.566; 5.591.767; 5.639.476; 5.674.533 y 5.733.566).

En ciertas realizaciones también pueden emplearse liposomas y/o nanopartículas con administración de proteasas seleccionadas. Los liposomas se forman a partir de fosfolípidos que están dispersados en un medio acuoso y forman espontáneamente vesículas bicapa concéntricas multilaminares (también llamadas vesículas multilaminares (MLV)). Las MLV generalmente tienen diámetros de 25 nm a 4 µm. La sonicación de MLV produce la formación de pequeñas vesículas unilaminares (SUV) con diámetros en el intervalo de 200 a 500 angstrom que contienen una disolución acuosa en el núcleo.

Los fosfolípidos pueden formar una variedad de estructuras distintas de liposomas cuando se dispersan en agua, dependiendo de la relación molar de lípido con respecto a agua. A bajas relaciones se forman los liposomas. Las características físicas de los liposomas dependen del pH, fuerza iónica y la presencia de cationes divalentes. Los liposomas pueden mostrar baja permeabilidad a sustancias iónicas y polares, pero a temperaturas elevadas experimentan una transición de fases que altera sustancialmente su permeabilidad. La transición de fases implica un cambio de una estructura ordenada estrechamente empaquetada conocida como el estado de gel a una estructura menos ordenada empaqueta de forma suelta conocida como el estado fluido. Esto se produce a una temperatura de transición de fases característica y produce un aumento en la permeabilidad a iones, azúcares y fármacos.

Los liposomas interactúan con células mediante diferentes mecanismos: endocitosis por células fagocíticas del sistema reticuloendotelial tal como macrófagos y neutrófilos; adsorción a la superficie celular, tanto por fuerzas hidrófobas o electrostáticas débiles no específicas como por interacciones específicas con componentes de la superficie celular; fusión con la membrana de células plasmáticas por inserción de la bicapa lipídica del liposoma en la membrana plasmática, con liberación simultánea de contenidos liposomales en el citoplasma; y por transferencia de lípidos liposomales a membranas celulares o subcelulares, o viceversa, sin ninguna asociación de los contenidos de los liposomas. El variar la formulación de liposomas puede alterar qué mecanismo está operativo, aunque al mismo tiempo puede operar más de uno. Las nanocápsulas pueden atrapar generalmente compuestos de una forma estable y reproducible. Para evitar efectos secundarios debidos a la sobrecarga polimérica intracelular, tales partículas ultrafinas (de tamaño alrededor de 0,1 µm) deberían diseñarse usando polímeros que pudieran degradarse *in vivo.* Las nanopartículas de poli(cianoacrilato de alquilo) biodegradables que cumplen estos requisitos se contemplan para su uso en este documento, y tales partículas pueden prepararse fácilmente.

Pueden emplearse procedimientos de administración para disminuir la exposición de proteasas seleccionadas a procedimientos degradativos tales como degradación proteolítica e intervención inmunológica mediante respuestas antigénicas e inmunogénicas. Ejemplos de tales procedimientos incluyen administración local en el sitio de tratamiento. Se ha informado de la pegilación de agentes terapéuticos para aumentar la resistencia a la proteolisis, aumentar la semivida en plasma y disminuir la antigenicidad e inmunogenicidad. Ejemplos de metodologías de pegilación se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Lu y Felix, Int. J. Peptide Protein Res., 43: 127-138, 1994; Lu y Felix, Peptide Res., 6: 142-6, 1993; Felix y col., Int. J. Peptide Res., 46: 253-64, 1995; Benhar y col., J. Biol. Chem., 269: 13398-404, 1994; Brumeanu y col., J Immunol., 154: 3088-95, 1995; véase también Caliceti y col. (2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55(10):1261-77 y Molineux (2003) Pharmacotherapy 23 (8 Pt 2):3S-8S). La pegilación también puede usarse en la administración de moléculas de ácidos nucleicos *in vivo.* Por ejemplo, la pegilación de adenovirus puede aumentar la estabilidad y la transferencia génica (véase, por ejemplo, Cheng y col. (2003) Pharm. Res. 20(9): 1444-51).

Pueden mantenerse niveles en sangre deseables por una infusión continua del agente activo como se establece por niveles en plasma. Debe observarse que el médico adjunto sabría cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la terapia para reducir la dosificación debido a toxicidad, o disfunciones de la médula ósea, hígado o riñón. En cambio, el médico adjunto también sabría cómo y cuándo ajustar el tratamiento a mayores niveles si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo efectos secundarios tóxicos).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse, por ejemplo, por las vías de administración oral, pulmonar, parental (inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa (IV) o subcutánea), inhalación (mediante una formulación de polvo fino), transdérmica, nasal, vaginal, rectal o sublingual, y pueden formularse en formas de dosificación apropiadas para cada vía de administración (véanse, por ejemplo, las solicitudes PCT internacionales WO 93/25221 y WO 94/17784; y la solicitud de patente europea 613.683).

Una proteasa seleccionada se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios no deseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente probando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* conocidos tales como los ensayos proporcionados en este documento.

La concentración de una proteasa seleccionada en la composición depende de las tasas de absorción, inactivación y

secreción del complejo, las características fisicoquímicas del complejo, el programa de dosificación y la cantidad administrada, además de otros factores conocidos para aquellos expertos en la materia. La cantidad de una proteasa seleccionada que va a administrarse para el tratamiento de una enfermedad o afección, por ejemplo, tratamiento de cáncer o angiogénesis, puede determinarse por técnicas clínicas convencionales. Además, pueden emplearse ensayos *in vitro* y modelos animales para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosificación precisa, que puede determinarse empíricamente, puede depender de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad.

Una proteasa seleccionada puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Las proteasas seleccionadas pueden administrarse en una o más dosis durante el transcurso de un tiempo de tratamiento, por ejemplo, durante varias horas, días, semanas o meses. En algunos casos es útil la administración continua. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una función de la enfermedad que está tratándose y puede determinarse empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección que va a aliviarse. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, las pautas de dosificación específicas deberían ajustarse con el tiempo según las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en este documento son sólo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o uso de composiciones y combinaciones que las contienen. Las composiciones pueden administrarse cada hora, diariamente, semanalmente, mensualmente, anualmente o una sola vez. El modo de administración de la composición que contiene los polipéptidos, además de las composiciones que contienen los ácidos nucleicos para terapia génica, incluye, pero no se limita a, administración intralesional, intraperitoneal, intramuscular y intravenosa. También se incluyen administración por infusión, intratecal, subcutánea, mediada por liposomas, mediada por liberación prolongada. También se incluyen administración nasal, ocular, oral, tópica, local y ótica. Las dosificaciones pueden determinarse empíricamente y dependen de la indicación, modo de administración y el sujeto. Dosificaciones a modo de ejemplo incluyen 0,1, 1, 10, 100, 200 y más mg/día/kg de peso del sujeto.

2. Expresión *in vivo* de proteasas seleccionadas y terapia génica

Las proteasas seleccionadas pueden administrarse a células y tejidos por expresión de moléculas de ácidos nucleicos. Las proteasas seleccionadas pueden administrarse como moléculas de ácidos nucleicos que codifican una proteasa seleccionada, que incluye técnicas *ex vivo* y expresión directa *in vivo*.

a. Administración de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos pueden administrarse a células y tejidos mediante cualquier procedimiento conocido para aquellos expertos en la materia.

i. Vectores – Episómicos e integrantes

Los procedimientos para administrar proteasas seleccionadas por expresión de moléculas de ácidos nucleicos codificantes incluyen administración de vectores recombinantes. El vector puede diseñarse para permanecer episómico, tal como por inclusión de un origen de replicación, o puede diseñarse para integrarse en un cromosoma en la célula. Los vectores recombinantes pueden incluir vectores víricos y vectores no víricos. Vectores víricos no limitantes incluyen, por ejemplo, vector adenovírico, vectores del virus del herpes, vectores retrovíricos, y cualquier otro vector vírico conocido para un experto en la materia. Vectores no víricos no limitantes incluyen cromosomas artificiales o liposomas u otro vector no vírico. Las proteasas seleccionadas también puede usarse en terapia de expresión génica *ex vivo* usando vectores víricos y no víricos. Por ejemplo, las células pueden manipularse por ingeniería para expresar una proteasa seleccionada tal como integrando un ácido nucleico que codifica proteasa seleccionada en una localización genómica, tanto operativamente ligado a secuencias reguladoras como de forma que se coloque operativamente ligado a secuencias reguladoras en una localización genómica. Entonces, tales células pueden administrarse localmente o sistémicamente a un sujeto, tal como un paciente en necesidad de tratamiento.

Una proteasa seleccionada puede expresarse por un virus, que se administra a un sujeto en necesidad de tratamiento. Vectores víricos adecuados para terapia génica incluyen adenovirus, virus adenoasociados, retrovirus, lentivirus y otros anteriormente observados. Por ejemplo, la tecnología de expresión en adenovirus es muy conocida en la técnica y los procedimientos de producción y administración de adenovirus también son muy conocidos. Están disponibles serotipos de adenovirus, por ejemplo, de la Colección americana de cultivos tipo (ATCC, Rockville, MD). Los adenovirus pueden usarse *ex vivo*, por ejemplo, se aíslan células de un paciente en necesidad de tratamiento, y se transducen con un vector de adenovirus que expresa proteasa seleccionada. Después de un periodo de cultivo adecuado, las células transducidas se administran a un sujeto, localmente y/o sistémicamente. Alternativamente, las partículas de adenovirus que expresan proteasa seleccionada se aíslan y se formulan en un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz para prevenir, tratar o mejorar una enfermedad o afección de un sujeto. Normalmente, las partículas de adenovirus se administran a una

dosis que oscila de 1 partícula a 1014 partículas por kilogramo de peso de sujeto, generalmente entre 106 ó 108 partículas a 1012 partículas por kilogramo de peso de sujeto. En algunas situaciones se desea proporcionar una fuente de ácido nucleico con un agente que elige como diana células, tal como un anticuerpo específico para una proteína de la membrana de la superficie celular o una célula diana, o un ligando para un receptor sobre una célula diana.

ii. Cromosomas artificiales y otros procedimientos de administración de vectores no víricos

Las moléculas de ácidos nucleicos pueden introducirse en cromosomas artificiales y otros vectores no víricos. Los cromosomas artificiales (véanse, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 6.077.697 y la solicitud PCT internacional nº WO 02/097059) pueden manipularse por ingeniería para codificar y expresar la isoforma.

iii. Liposomas y otras formas encapsuladas y administración de células que contienen ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos pueden encapsularse en un vehículo tal como un liposoma o introducirse en células tales como una célula bacteriana, particularmente una bacteria atenuada, o introducirse en un vector vírico. Por ejemplo, si se emplean liposomas, las proteínas que se unen a una proteína de la membrana de la superficie celular asociada a endocitosis pueden usarse para elegir como diana y/o para facilitar la captación, por ejemplo, de proteínas de la cápside o fragmentos de las mismas trópicos para un tipo de célula particular, anticuerpos para proteínas que experimentan internalización en la ciclación y proteínas que eligen como diana localización intracelular y potencian la semivida intracelular.

b. Administración *in vitro* y *ex vivo*

Para procedimientos *ex vivo* e *in vivo*, las moléculas de ácidos nucleicos que codifican la proteasa seleccionada se introducen en células que son de un donante adecuado o el sujeto que va a tratarse. Las células en las que un ácido nucleico puede introducirse para los fines de terapia incluyen, por ejemplo, cualquier tipo de célula disponible deseado apropiado para la enfermedad o afección que va a tratarse que incluye, pero no se limita a, células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células musculares, hepatocitos; glóbulos sanguíneos tales como linfocitos T, linfocitos B, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, megacariocitos, granulocitos; diversas células madre o progenitoras, en particular células madre o progenitoras hematopoyéticas, por ejemplo, tales como citoblastos obtenidos de médula ósea, sangre del cordón umbilical, sangre periférica, hígado fetal y otras fuentes de los mismos.

Para tratamiento *ex vivo*, las células de un donante compatible con el sujeto que va a tratarse, o células del sujeto que va a tratarse, se extraen, el ácido nucleico se introduce en estas células aisladas y las células modificadas se administran al sujeto. El tratamiento incluye la administración directa tal como o, por ejemplo, encapsuladas dentro de membranas porosas que se implantan en el paciente (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.892.538 y 5.283.187). Técnicas adecuadas para la transferencia de ácido nucleico a células de mamífero *in vitro* incluyen el uso de liposomas y lípidos catiónicos (por ejemplo, DOTMA, DOPE y DC-Chol), procedimientos de electroporación, microinyección, fusión de células, DEAE-dextrano y precipitación con fosfato de calcio. Los procedimientos de administración de ADN pueden usarse para expresar proteasas seleccionadas *in vivo.* Tales procedimientos incluyen administración de liposomas de ácidos nucleicos y administración de ADN desnudo, que incluye administración local y sistémica tal como el uso de electroporación, ultrasonidos y administración de fosfato de calcio. Otras técnicas incluyen microinyección, fusión de células, transferencia génica mediada por cromosomas, transferencia génica mediada por microcélulas y fusión de esferoplastos.

La expresión *in vivo* de una proteasa seleccionada puede ligarse para la expresión de moléculas adicionales. Por ejemplo, la expresión de una proteasa seleccionada puede ligarse a expresión de un producto citotóxico tal como en un virus manipulado por ingeniería o expresarse en un virus citotóxico. Tales virus pueden elegirse como diana para un tipo de célula particular que es una diana para un efecto terapéutico. La proteasa seleccionada expresada puede usarse para potenciar la citotoxicidad del virus.

La expresión *in vivo* de una proteasa seleccionada puede incluir ligar operativamente una molécula de ácido nucleico que codifica proteasa seleccionada a secuencias del regulador específicas tales como un promotor específico de célula o específico de tejido. Las proteasas seleccionadas también pueden expresarse a partir de vectores que infectan y/o se replican específicamente en tipos de células diana y/o tejidos. Los promotores inducibles pueden usarse para regular selectivamente la expresión de proteasas seleccionadas.

c. Administración sistémica, local y tópica

Las moléculas de ácidos nucleicos, como ácidos nucleicos desnudos o en vectores, cromosomas artificiales, liposomas y otros vehículos, pueden administrarse al sujeto por administración sistémica, tópica, local y otras vías de administración. Cuando es sistémica e *in vivo*, la molécula de ácido nucleico o vehículo que contiene la molécula de ácido nucleico puede elegirse como diana para una célula.

La administración también puede ser directa tal como por administración de un vector o células que normalmente eligen como diana una célula o tejido. Por ejemplo, pueden elegirse células tumorales y células proliferantes como células diana para la expresión *in vivo* de proteasas seleccionadas. Las células usadas para la expresión *in vivo* de una isoforma también incluyen células autólogas al paciente. Tales células pueden extraerse de un paciente, introducirse los ácidos nucleicos para la expresión de una proteasa seleccionada y luego administrarse a un paciente tal como mediante inyección o injerto.

2. Terapias de combinación

Cualquiera de los polipéptidos de proteasas seleccionados, y moléculas de ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento, pueden administrarse en combinación con, antes de, intermitentemente con o posterior a otros agentes terapéuticos o procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, otros agentes biológicos, compuestos de moléculas pequeñas y cirugía. Para cualquier enfermedad o afección, que incluye todas aquellas ejemplificadas anteriormente, para la que están disponibles otros agentes y tratamientos, los polipéptidos de proteasas seleccionados para tales enfermedades y afecciones pueden usarse en combinación con los mismos. Por ejemplo, los polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer, pueden administrarse en combinación con, antes de, intermitentemente con o posterior a otros agentes terapéuticos anticancerígenos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, radionúclidos, radioterapia, citocina, factores de crecimiento, agentes fotosensibilizantes, toxinas, antimetabolitos, moduladores de la señalización, antibióticos anticancerígenos, anticuerpos anticancerígenos, inhibidores de la angiogénesis, o una combinación de los mismos. En un ejemplo específico, los polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento para el tratamiento de enfermedades trombóticas pueden administrarse en combinación con, antes de, intermitentemente con o posterior a otros agentes anticoagulantes que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de plaquetas, vasodilatadores, activadores fibrolíticos u otros anticoagulantes. Anticoagulantes a modo de ejemplo incluyen heparina, cumarina, hirudina, aspirina, naproxeno, ácido meclofenámico, ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona, ticlopidina, estreptocinasa, urocinasa y activador tisular del plasminógeno.

3. Artículos de fabricación y kits

Los compuestos farmacéuticos de polipéptidos de proteasas seleccionados para ácidos nucleicos que codifican polipéptidos de proteasas seleccionados, o un derivado o una porción biológicamente activa de los mismos, pueden envasarse como artículos de fabricación que contienen material de envasado, una composición farmacéutica que es eficaz para tratar la enfermedad o trastorno y una etiqueta que indica que el polipéptido de proteasa seleccionado o molécula de ácido nucleico va a usarse para tratar la enfermedad o trastorno.

Los materiales de fabricación descritos en este documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases alveolados, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringuillas, botellas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previsto. Se contempla una amplia matriz de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en este documento como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad o trastorno mediado por diana.

Los polipéptidos de proteasas seleccionados y las moléculas de ácidos nucleicos también pueden proporcionarse como kits. Los kits pueden incluir una composición farmacéutica descrita en este documento y un artículo para administración. Por ejemplo, una proteasa seleccionada puede suministrarse con un dispositivo para administración tal como una jeringuilla, un inhalador, un vaso de dosificación, un cuentagotas o un aplicador. El kit puede incluir opcionalmente instrucciones para la administración que incluyen dosificaciones, pautas de dosificación e instrucciones para los modos de administración. Los kits también pueden incluir una composición farmacéutica descrita en este documento y un artículo para el diagnóstico. Por ejemplo, tales kits pueden incluir un artículo para medir la concentración, cantidad o actividad de la proteasa seleccionada en un sujeto.

J. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento con polipéptidos de proteasas seleccionados

Los polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento que escinden dianas particulares y moléculas de ácidos nucleicos que codifican las proteasas seleccionadas descritas en este documento puede usarse para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección asociada a una proteína que contiene la secuencia diana o para la que se emplea una proteasa que escinde la secuencia diana. Por ejemplo, los polipéptidos de uPA seleccionados manipulados por ingeniería para escindir sustratos diana de tPA tales como plasminógeno pueden usarse para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección asociada al sustrato diana de tPA o para el que se emplean los polipéptidos de tPA. Enfermedades a modo de ejemplo asociadas a un sustrato diana de tPA incluyen enfermedades trombolíticas en las que tratamiento con una proteasa seleccionada descrita en este documento puede promover la escisión de plasminógeno a su forma de proteasa activa plasmina, e inducir la disolución de un coágulo de sangre.

Los polipéptidos de proteasas seleccionados tienen actividad terapéutica solos o en combinación con otros agentes. La polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento se diseñan para presentar propiedades mejoradas con respecto a las proteínas de unión competentes. Tales propiedades pueden, por ejemplo, mejorar la eficacia terapéutica de los polipéptidos. Esta sección proporciona usos a modo de ejemplo de y procedimientos de administración. Estas terapias descritas son a modo de ejemplo y no limitan las aplicaciones de polipéptidos de proteasas seleccionados.

Los polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento pueden usarse en diversos procedimientos terapéuticos, además de procedimientos de diagnóstico, que están asociados a una proteína que contiene la secuencia diana. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de tratamiento de afecciones fisiológicas y médicas descritas y enumeradas más adelante. Los polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento pueden presentar mejora de actividades *in vivo* y efectos terapéuticos en comparación con proteínas de unión competentes o una proteasa que escinde la diana particular, que incluye menor dosificación para lograr el mismo efecto, un efecto terapéutico más sostenido y otras mejoras en la administración y el tratamiento. Ejemplos de mejoras terapéuticas usando los polipéptidos de proteasas seleccionados incluyen, pero no se limitan a, mejor penetración en el tejido diana (por ejemplo, penetración en tumores), mayor eficacia, menores dosificaciones, menos administraciones y/o menos frecuentes, disminución de efectos secundarios y efectos terapéuticos elevados. Notablemente, debido a que las proteasas seleccionadas pueden escindir e inactivar altos números de sustrato diana, las proteasas seleccionadas ofrecen amplificación terapéutica sustancial.

En particular, los polipéptidos de proteasas seleccionados están previstos para su uso en procedimientos terapéuticos en los que una proteasa que escinde la diana particular se ha usado para el tratamiento. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero no se limitan a, trastornos de la coagulación de la sangre que incluyen trastornos trombolíticos y coagulación intravascular diseminada, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos, enfermedades proliferativas tales como cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, infección vírica, infección bacteriana, enfermedades respiratorias, trastornos gastrointestinales y enfermedades metabólicas.

El tratamiento de enfermedades y afecciones con polipéptidos de proteasas seleccionados puede efectuarse por cualquier vía de administración adecuada usando formulaciones adecuadas como se describen en este documento que incluyen, pero no se limitan a, inyección intramuscular, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, administración subcutánea, epidural, nasal oral, rectal, tópica, por inhalación, bucal (por ejemplo, sublingual) y transdérmica. Si fuera necesario, un protocolo de dosificación y de duración y de tratamiento particular puede determinarse empíricamente o extrapolarse. Por ejemplo, una dosis a modo de ejemplo de polipéptidos de proteasa natural que escinden secuencias similares puede usarse como punto de partida para determinar dosificaciones apropiadas. Por ejemplo, una dosificación de un polipéptido de tPA recombinante puede usarse como pauta para determinar dosificaciones de polipéptidos de uPA seleccionados que escinden dianas de tPA.

Los niveles y las pautas de dosificación pueden determinarse basándose en dosificaciones y pautas conocidas y, si fuera necesario, pueden extrapolarse basándose en los cambios en propiedades de los polipéptidos de proteasas seleccionados y/o pueden determinarse empíricamente basándose en una variedad de factores. Al hacer tales determinaciones pueden usarse factores tales como el nivel de actividad y la semivida de los polipéptidos de proteasas seleccionados en comparación con otras proteasas similares. Las dosificaciones y pautas particulares pueden determinarse empíricamente. Otros factores tales incluyen peso corporal del individuo, salud general, edad, la actividad del compuesto específico empleado, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de secreción, combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, y la disposición del paciente a la enfermedad y el juicio del médico práctico. El principio activo, el polipéptido de proteasa seleccionado, normalmente se combina con un vehículo farmacéuticamente eficaz. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria o una forma de dosificación múltiple puede variar dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular.

El efecto de los polipéptidos de proteasas seleccionados sobre el tratamiento de una enfermedad o mejora de los síntomas de una enfermedad puede monitorizarse usando cualquier prueba de diagnóstico conocida en la técnica para la enfermedad particular que va a tratarse. Tras la mejora de la afección de un paciente puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto o composiciones, si fuera necesario; y puede modificarse la dosificación, la forma de dosificación, o frecuencia de administración, o una combinación de las mismas. En algunos casos, un sujeto puede requerir tratamiento intermitente a largo plazo basado en cualquier reaparición de los síntomas de enfermedad o basado en las dosificaciones programadas. En otros casos pueden requerirse administraciones adicionales en respuesta a acontecimientos agudos tales como hemorragia, traumatismo o procedimientos quirúrgicos.

En algunos ejemplos se emplean variantes de las proteínas de proteasa seleccionadas que funcionan tanto de agonistas de proteasas (es decir, miméticos) como de antagonistas de proteasas. Las variantes del polipéptido de proteasa seleccionado pueden generarse por mutagénesis (por ejemplo, mutación puntual discreta o truncación de

la proteína de proteasa). Un agonista del polipéptido de proteasa seleccionado puede retener sustancialmente las mismas, o un subconjunto de, actividades biológicas de la forma que se produce naturalmente del polipéptido de proteasa seleccionado. Un antagonista del polipéptido de proteasa seleccionado puede inhibir una o más de las actividades de la forma que se produce naturalmente del polipéptido de proteasa seleccionado, por ejemplo, escindiendo la misma proteína diana que el polipéptido de proteasa seleccionado. Por tanto, pueden provocarse efectos biológicos específicos mediante tratamiento con una variante de función limitada. En una realización, el tratamiento de un sujeto con una variante que tiene un subconjunto de las actividades biológicas de la forma que se produce naturalmente del polipéptido de proteasa seleccionado tiene menos efectos secundarios en un sujeto que un tratamiento con la forma que se produce naturalmente del polipéptido de proteasa seleccionado.

Lo siguiente son algunas enfermedades o afecciones a modo de ejemplo para las que las proteasas seleccionadas pueden usarse como agente de tratamiento solo o en combinación con otros agentes. Las dianas a modo de ejemplo para la selección de proteasas son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de posibles dianas para su uso en los procedimientos proporcionados en este documento.

1. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento para polipéptidos de uPA seleccionados que escinden dianas de tPA

Los polipéptidos de uPA seleccionados que escinden secuencias diana de tPA son útiles en aplicaciones terapéuticas para su uso en la mejora de trastornos trombóticos que incluyen afecciones tanto agudas como crónicas. Las afecciones agudas incluyen, entre otras, tanto ataque al corazón como accidente cerebrovascular, mientras que las situaciones crónicas incluyen aquellas de trombosis arterial y venosa profunda y reestenosis. Los polipéptidos de uPA seleccionados pueden usarse como agentes terapéuticos trombolíticos para mejorar los síntomas de tales afecciones. Las composiciones terapéuticas incluyen polipéptidos, moléculas de ADNc solas o como parte de un sistema de administración de vectores víricos u otros sistemas de administración de expresión génica basada en vectores, presentadas en un sistema de administración de liposomas y similares. Una composición para su uso como un agente terapéutico trombolítico generalmente es una cantidad fisiológicamente eficaz de los polipéptidos de uPA seleccionados en un excipiente farmacéuticamente adecuado. Dependiendo del modo de administración y la afección que va a tratarse, los agentes terapéuticos trombolíticos se administran en dosis unitarias o múltiples. Un experto en la materia apreciará que las variaciones en la dosificación dependen de la afección que va a tratarse.

Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento que inhiben o antagonizan la coagulación de la sangre pueden usarse en procedimientos anticoagulantes de tratamiento para trastornos isquémicos tales como un trastorno vascular periférico, un émbolo pulmonar, una trombosis venosa, trombosis venosa profunda (TVP), tromboflebitis superficial (TFS), trombosis arterial, un infarto de miocardio, un ataque isquémico transitorio, angina inestable, un déficit neurológico isquémico reversible, una actividad trombolítica adjunta, afecciones por coagulación excesiva, lesión por reperfusión, anemia de células falciformes o trastorno por accidente cerebrovascular. En pacientes con un aumento de riesgo de coagulación excesiva, tal como TVP o TFS, durante la cirugía, los polipéptidos de uPA seleccionados inactivos de proteasa proporcionados en este documento pueden administrarse para prevenir la coagulación excesiva en cirugías tales como, pero no se limitan a, cardiocirugía, angioplastia, cirugía pulmonar, cirugía abdominal, cirugía espinal, cirugía cerebral, cirugía vascular o cirugía de trasplante de órgano, que incluye trasplante de corazón, pulmón, páncreas o hígado. En algunos casos, el tratamiento se realiza con polipéptidos de uPA seleccionados solos. En algunos casos, los polipéptidos de uPA seleccionados se administran conjuntamente con factores de anticoagulación adicionales según requiera la afección o enfermedad que va a tratarse.

El tPA es la única terapia para accidente cerebrovascular tromboembólico agudo que está aprobada por la Agencia estadounidense del medicamento (FDA). El tPA y variantes del mismo están comercialmente disponibles y han sido aprobados para administración a seres humanos para una variedad de afecciones. Por ejemplo, la alteplasa (Activase®, Genentech, South San Francisco, Calif.) es tPA humano recombinante. La reteplasa (Retavase®, Rapilysin®; Boehringer Mannheim, Roche Centoror) es una forma no glicosilada recombinante de tPA humano en la que la molécula se ha manipulado genéticamente para contener 355 de los 527 aminoácidos de la proteína original. La tenecteplasa (TNKase®, Genentech) es una glicoproteína de 527 aminoácidos derivada de tPA humano que se diferencia del tPA humano que se produce naturalmente en que tiene tres sustituciones de aminoácidos. Estas sustituciones disminuyen la eliminación del plasma, aumentan la unión a fibrina (y así aumentan la especificidad por fibrina) y aumentan la resistencia a inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). La anistreplasa (Eminase®, SmithKline Beecham) es todavía otro tPA humano comercialmente disponible. Los polipéptidos de uPA seleccionados proporcionados en este documento con especificidad hacia dianas de tPA pueden modificarse similarmente y prescribirse para cualquier terapia que sea tratable con tPA.

a. Enfermedades y afecciones trombóticas

Las enfermedades trombóticas se caracterizan por hipercoagulación, o la desregulación de la hemostasia en favor del desarrollo de coágulos de sangre. Enfermedades y afecciones trombóticas a modo de ejemplo incluyen trombosis arterial, trombosis venosa, tromboembolia venosa, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda,

accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio, angina inestable, fibrilación atrial, lesión renal, angioplastia coronaria transluminal percutánea, coagulación intravascular diseminada, septicemia, órganos artificiales, prótesis endovasculares o prótesis, y otras enfermedades trombóticas adquiridas como se trata más adelante. Terapias típicas para enfermedades trombóticas implican terapias con anticoagulantes que incluyen la inhibición de la cascada de la coagulación.

Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento y los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento pueden usarse en terapias con anticoagulantes para enfermedades y afecciones trombóticas que incluyen el tratamiento de afecciones que implican coagulación intravascular. Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento que pueden inhibir la coagulación de la sangre pueden usarse, por ejemplo, para controlar, disolver o prevenir la formación de trombosis. En una realización particular, los polipéptidos de uPA seleccionados en este documento, y los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de uPA seleccionados, pueden usarse para el tratamiento de un trastorno trombótico arterial. En otra realización, los polipéptidos de uPA seleccionados en este documento, y los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de uPA seleccionados modificados, pueden usarse para el tratamiento de un trastorno trombótico venoso tal como trombosis venosa profunda. En una realización particular, los polipéptidos de uPA seleccionados en este documento, y los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de uPA seleccionados, pueden usarse para el tratamiento de un trastorno isquémico tal como accidente cerebrovascular. Ejemplos de mejoras terapéuticas usando polipéptidos de uPA seleccionados incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, menores dosificaciones, menos administraciones y/o menos frecuentes, disminución de efectos secundarios y efectos terapéuticos elevados. Los polipéptidos de uPA seleccionados pueden probarse para eficacia terapéutica, por ejemplo, usando modelos animales. Por ejemplo, los modelos de ratón de accidente cerebrovascular isquémico, o cualquier otro modelo de enfermedad conocido para una enfermedad o afección trombótica, pueden tratarse con polipéptidos de uPA seleccionados (Dodds, Ann NY Acad Sci 516: 631-635 (1987)). La progresión de los síntomas de enfermedad y fenotipos se monitoriza para evaluar los efectos de los polipéptidos de uPA seleccionados. Los polipéptidos de uPA seleccionados también pueden administrarse a modelos animales, además de a sujetos, tal como en ensayos clínicos para evaluar la eficacia *in vivo* en comparación con controles de placebo.

i. Trombosis arterial

Los trombos arteriales se forman como resultado de una rotura en la pared del vaso arterial. La rotura se produce casi siempre en pacientes con enfermedad vascular tal como aterosclerosis. Los trombos arteriales normalmente se forman en regiones de circulación sanguínea alterada y en sitios de rotura debidos a una placa aterosclerótica que expone el subendotelio trombogénico a plaquetas y proteínas de la coagulación, que a su vez activan la cascada de la coagulación. La rotura de placas también puede producir adicionalmente el estrechamiento del vaso sanguíneo debido a la hemorragia en la placa. Los trombos no oclusivos pueden incorporarse a la pared del vaso y pueden acelerar el crecimiento de placas ateroscleróticas. La formación de trombos arteriales puede producir isquemia tanto por obstrucción del flujo como por embolia en la microcirculación distal. Los anticoagulantes y fármacos que suprimen la función plaquetaria y la cascada de la coagulación pueden ser eficaces en la prevención y el tratamiento de trombosis arterial. Tales clases de fármacos son eficaces en el tratamiento de trombosis arterial. La trombosis arterial puede conducir a afecciones de angina inestable e infarto de miocardio agudo. Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento que inhiben la coagulación pueden usarse en el tratamiento y/o la prevención de trombosis arterial y afecciones tales como angina inestable e infarto de miocardio agudo.

ii. Trombosis venosa y tromboembolia

La trombosis venosa es una afección en la que se forma un coágulo de sangre en una vena debido a desequilibrios en las señales para la formación de coágulos frente a la disolución de coágulos, especialmente en casos de baja circulación sanguínea por el sistema venoso. Los resultados de la formación de trombos pueden incluir lesión a la vena y válvulas de la vena, aunque la pared del vaso normalmente permanece intacta. Los coágulos pueden embolizarse frecuentemente, o romperse, y ser desplazados por la corriente sanguínea en la que pueden depositarse en áreas de órganos tales como los pulmones (embolia pulmonar), cerebro (accidente cerebrovascular isquémico, ataque isquémico transitorio); corazón (ataque al corazón/infarto de miocardio, angina inestable), piel (púrpura fulminante) y glándula suprarrenal. En algunos casos, el bloqueo de la circulación sanguínea puede conducir a muerte. Los pacientes con una tendencia a tener tromboembolia venosa recurrente se caracterizan porque tienen trombofilia. Los factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica incluyen traumatismo, inmovilización, enfermedad maligna, insuficiencia cardíaca, obesidad, altos niveles de estrógenos, parálisis de la pierna, infarto de miocardio, venas varicosas, cánceres, deshidratación, tabaquismo, anticonceptivos orales y embarazo. Los estudios genéticos de familias con trombofilia han mostrado altos niveles de factores de coagulación heredables que incluyen FVIII, FIX y FXI (Lavigne y col. J. Thromb. Haemost. 1:2134-2130 (2003)).

La trombosis venosa profunda (TVP) se refiere a la formación de coágulos de sangre venosa en las venas profundas de las piernas. Los tres factores principales que contribuyen a TVP son lesión al revestimiento de la vena, elevada tendencia a que la sangre coagule y ralentización de la circulación sanguínea. En conjunto, estos factores se llaman tríada de Virchow. Las venas pueden lesionarse durante traumatismo o cirugía, o como resultado de afección por enfermedad tal como enfermedad de Buerger o CID, u otro coágulo. Otros factores que contribuyen al desarrollo de

TVP son similares a los de las enfermedades tromboembólicas más generales como se ha tratado anteriormente. El coágulo que se forma en TVP sólo produce una inflamación menor, permitiendo así que se rompa suelto en la corriente sanguínea más fácilmente. Frecuentemente, el trombo puede romperse como resultado de menor contracción de los músculos de las piernas. Una vez que el trombo se convierte en un émbolo puede depositarse en los vasos de los pulmones en los que puede producir un infarto pulmonar. Los pacientes con altos niveles de FIX activo en su circulación sanguínea tienen un riesgo elevado de desarrollar trombosis venosa profunda (Weltermann y col. J. Thromb. Haemost. 1(1): 16-18 (2003)).

La enfermedad tromboembólica puede ser hereditaria, produciéndose la enfermedad por anomalías hereditarias en los factores de coagulación, conduciendo así al desequilibrio en la hemostasia. Varias deficiencias congénitas incluyen antitrombina III, proteína C, proteína S o plasminógeno. Otros factores incluyen resistencia a proteína C activada (también llamada resistencia a APC o efecto del factor V Leiden, en el que una mutación en el factor V hace que sea resistente a la degradación por proteína C), mutación en protrombina, disfibrinogemia (las mutaciones confieren resistencia a fibrinólisis) e hiperhomocisteinemia. El desarrollo de enfermedad tromboembólica en pacientes más jóvenes es casi siempre debido a los defectos congénitos descritos anteriormente y se llama trombofilia juvenil.

Los tratamientos para enfermedad tromboembólica venosa y TVP normalmente implican terapia con anticoagulantes en la que se administran dosis orales de heparina y warfarina. La heparina se infunde normalmente en pacientes para controlar acontecimientos agudos, seguido de terapia con anticoagulantes orales a largo plazo con warfarina para controlar futuros episodios. Otras terapias incluyen inhibidores directos de la trombina, inhibidores de la función plaquetaria tales como aspirina y dextrano, y terapias para contrarrestar la insuficiencia venosa que incluye medias de compresión y dispositivos de compresión neumática. Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento que inhiben la coagulación de la sangre pueden usarse en terapias con anticoagulantes para enfermedad tromboembólica y/o TVP. En algunas realizaciones, los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento que inhiben la coagulación de la sangre pueden usarse en terapias de prevención de enfermedad tromboembólica y/o TVP en pacientes que presentan altos factores de riesgo para enfermedad tromboembólica y/o TVP.

(a) Accidente cerebrovascular isquémico

El accidente cerebrovascular isquémico se produce cuando se interrumpe la circulación sanguínea al cerebro, produciendo la repentina pérdida de circulación a un área del cerebro una pérdida de función neurológica correspondiente. A diferencia de un accidente cerebrovascular hemorrágico, que se caracteriza por hemorragia intracerebral, un accidente cerebrovascular isquémico se produce normalmente por trombosis o embolia. Los accidentes cerebrovasculares isquémicos explican aproximadamente el 80% de todos los accidentes cerebrovasculares. Además de las causas y los factores de riesgo para el desarrollo de una tromboembolia como se trata anteriormente, los procedimientos que producen la disección de las arterias cerebrales (por ejemplo, traumatismo, disección aórtica torácica, arteritis) pueden producir accidente cerebrovascular trombótico. Otras causas incluyen hipoperfusión distal a una atería estenótica u ocluida o hipoperfusión de una región de la zona marginal vulnerable entre 2 territorios arteriales cerebrales. Los tratamientos para accidente cerebrovascular isquémico implican terapia con anticoagulantes para la prevención y el tratamiento de la afección. Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento que inhiben la coagulación pueden usarse en el tratamiento y/o la prevención o reducción del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

iii. Trastornos adquiridos de la coagulación

Los trastornos adquiridos de la coagulación son el resultado de afecciones o enfermedades tales como deficiencia de vitamina K, enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), o desarrollo de anticoagulantes en la circulación. Los defectos en la coagulación de la sangre son el resultado de deficiencias secundarias en los factores de coagulación producidas por la afección o enfermedad. Por ejemplo, la producción de factores de coagulación del hígado está frecuentemente alterada cuando el hígado está en un estado de enfermedad. Junto con la disminución de la síntesis de factores de coagulación, la fibrinólisis aumenta y aumenta la trombocitopenia (deficiencia en plaquetas). La disminución de la producción de factores de coagulación por el hígado también puede resultar de hepatitis fulminante o esteatosis hepática aguda del embarazo. Tales afecciones promueven la coagulación intravascular que consume los factores de coagulación disponibles. Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento pueden usarse en el tratamiento de trastornos de la coagulación adquiridos con el fin de aliviar deficiencias en los factores de coagulación de la sangre.

(a) Coagulación intravascular diseminada (CID)

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno caracterizado por una activación generalizada y continua de la coagulación. En CID hay una pérdida del equilibrio entre la activación de trombina de la coagulación y la degradación de plasmina de coágulos de sangre. La deposición de fibrina vascular o microvascular como resultado puede comprometer el suministro de sangre a diversos órganos, que puede contribuir a la insuficiencia de los órganos. En CID sub-aguda o crónica, los pacientes presentan un fenotipo hipercoagulatorio, con trombosis de la

formación de trombina en exceso, y pueden estar presentes los síntomas y signos de la trombosis venosa. A diferencia de la CID aguda, la CID sub-aguda o crónica se trata mediante procedimientos de alivio de la hipertrombosis que incluyen tratamiento con heparina, antitrombina III y proteína C activada. Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento y los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento pueden usarse en terapias para CID sub-aguda o crónica. En una realización, los polipéptidos de CID sub-aguda o crónica en este documento, y los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de uPA seleccionados, pueden usarse en combinación con otras terapias con anticoagulación. Los polipéptidos de uPA seleccionados pueden probarse para eficacia terapéutica, por ejemplo, usando modelos animales. La progresión de los síntomas de enfermedad y fenotipos se monitoriza para evaluar los efectos de los polipéptidos de uPA seleccionados. Los polipéptidos de uPA seleccionados también pueden administrarse a modelos animales, además de a sujetos tales como en ensayos clínicos para evaluar la eficacia *in vivo* en comparación con controles de placebo.

(b) Infección bacteriana y periodontitis

La infección sistémica por microorganismos tales como bacterias se asocia comúnmente a CID. La regulación por incremento de las vías de la coagulación puede estar mediada en parte por componentes de la membrana celular del microorganismo (lipopolisacárido o endotoxina) o exotoxinas bacterianas (por ejemplo, alfa-toxina estafilocócica) que producen respuestas inflamatorias que conducen a niveles elevados de citocinas. Las citocinas, a su vez, pueden influir la inducción de la coagulación.

Los patógenos bacterianos tales como *Porphyrus gingivalis* son muy conocidos como agentes causantes para periodontitis en adultos. Las bacterias *Porphyrus gingivalis* producen cisteína proteinasas específicas de arginina que funcionan de factores de virulencia (Grenier y col. J. Clip. Microbiol. 25:738-740 (1987), Smalley y col. Oral Microbiol. Immunol. 4:178-181 (1989), Marsh, y col. FEMS Microbiol. 59:181-185 (1989), y Potempa y col. J. Biol. Chem. 273:21648-21657 (1998). Las *Porphyrus gingivalis* generaron dos proteinasas que se denominan en lo sucesivo gingipaínas R de 50 kDa y 95 kDa (RgpB y HRgpA, respectivamente). La proteasa puede escindirse proteolíticamente y de ahí que se activen los factores de coagulación. Por tanto, durante la infección bacteriana, la liberación de las gingipaínas R en la corriente sanguínea puede conducir a una activación no controlada de la cascada de la coagulación que conduce a la sobreproducción de trombina y aumenta la posibilidad de inducir coagulación intravascular diseminada (CID). El gran aumento en las concentraciones de trombina puede contribuir además a la resorción de hueso alveolar por osteoclastos en sitios de periodontitis.

Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento que inhiben la coagulación de la sangre, y los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de uPA seleccionados, pueden usarse en el tratamiento de periodontitis. Los polipéptidos de uPA seleccionados pueden probarse para eficacia terapéutica para la receptividad por las vías respiratorias en modelos de periodontitis. Tales modelos están disponibles en animales tales como primates no humanos, perros, ratones, ratas, hámsteres y cobayas (Weinberg y Bral, J. de Periodontology 26(6), 335-340). Los polipéptidos de uPA seleccionados también pueden administrarse a modelos animales, además de a sujetos, tal como en ensayos clínicos para evaluar la eficacia *in vivo* en comparación con controles de placebo.

b. Otras afecciones asociadas a tPA diana

Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento también pueden usarse en el tratamiento de afecciones neurológicas en las que se ha implicado tPA. Se cree que el tPA regula procesos fisiológicos que incluyen remodelación y plasticidad de tejido debido a la capacidad del tPA para hidrolizar proteínas de la matriz extracelular y otros sustratos (Gravanis y Tsirska (2004) Glia 49:177-183). Los pacientes que han experimentado acontecimientos tales como accidente cerebrovascular o lesión (por ejemplo, debido a accidente o cirugía) frecuentemente padecen lesión neurológica que puede ser tratable con los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento. Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento pueden ser útiles para tratar sujetos que padecen una variedad de enfermedades y afecciones neurológicas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distrofia muscular y afecciones producidas por deprivación de nutrientes o toxinas (por ejemplo, neurotoxinas, fármacos de abuso). Adicionalmente, los polipéptidos de uPA seleccionados pueden ser útiles para proporcionar potenciamiento cognitivo y/o para tratar declive cognitivo, por ejemplo, “olvido senescente benigno”, “alteración de la memoria asociada a la edad”, “declive cognitivo asociado a la edad”, etc. (Petersen y col., J Immunological Meth. 257:107-116 (2001)), y enfermedad de Alzheimer.

Los polipéptidos de uPA seleccionados pueden probarse usando cualquiera de una variedad de modelos animales para lesión al sistema nervioso. Los modelos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, modelos de roedor, conejo, gato, perro o primate para accidente cerebrovascular tromboembólico (Krueger y Busch, Invest. Radiol. 37:600-8 (2002); Gupta y Briyal, Indian J Physiol. Pharmacol. 48:379-94 (2004)), modelos para lesión de médula espinal (Webb y col., Vet. Rec. 155:225-30 (2004)), etc. Los procedimientos y composiciones también pueden probarse en seres humanos. Está disponible una variedad de diferentes procedimientos que incluyen pruebas normalizadas y sistemas de puntuación para evaluar la recuperación de la función motora, sensorial, de

comportamiento y/o cognitiva en animales y seres humanos. Puede usarse cualquier procedimiento adecuado. En un ejemplo podría usarse la puntuación de la Asociación americana de lesión espinal, que se ha convertido en el principal instrumento para medir la recuperación de la función sensorial en seres humanos. Véase, por ejemplo, Martinez-Arizala, J Rehabil. Res. Dev. 40:35-9 (2003), Thomas y Noga, J Rehabil. Res. Dev. 40:25-33 (2003), Kesslak y Keirstead, J Spinal Cord Med. 26:323-8 (2003) para ejemplos de diversos sistemas de puntuación y procedimientos. Los intervalos de dosis preferidos para su uso en seres humanos pueden establecerse probando el (los) agente(s) en sistemas de cultivo de tejido y en modelos animales teniendo en cuenta la eficacia del (de los) agente(s) y también cualquier toxicidad observada.

c. Procedimientos de diagnóstico

Los polipéptidos de uPA seleccionados descritos en este documento pueden usarse en procedimientos de diagnóstico que incluyen, pero no se limitan a, ensayos de diagnóstico para detectar fibrina y productos de degradación de fibrina que tienen actividades alteradas. Por tanto, los ensayos se indican en afecciones trombóticas. Otras aplicaciones de diagnóstico incluyen kits que contienen anticuerpos contra los polipéptidos de uPA seleccionados y son familiares para un experto en la materia.

2. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento para polipéptidos de proteasas seleccionados que escinden dianas de VEGF o VEGFR

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una citocina que se une y señaliza mediante un receptor de la superficie celular específico (VEGFR) para regular angiogénesis, el proceso en el que se generan nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente. La angiogénesis patológica describe el aumento de la vascularización asociada a enfermedad e incluye acontecimientos tales como el crecimiento de tumores sólidos (McMahon, (2000) Oncologist. 5 Suppl 1:3-10), degeneración macular y diabetes. En cáncer, los tumores sólidos requieren un suministro de sangre cada vez mayor para el crecimiento y la metástasis. La hipoxia o mutación oncogénica aumenta los niveles de ARNm de VEGF y VEGF-R en el tumor y las células del estroma de alrededor que conduce a la extensión de los vasos existentes y a la formación de una nueva red vascular. En degeneración macular húmeda, el crecimiento de vasos sanguíneos anormales se forma debajo de la mácula. Estos vasos carecen de sangre y fluido en las células fotorreceptoras que dañan la mácula. En diabetes, una falta de sangre a los ojos también puede conducir a ceguera. La estimulación de VEGF de crecimiento capilar alrededor del ojo conduce a vasos desordenados que no funcionan apropiadamente.

Se han identificado tres receptores de la familia de las tirosina cinasas de VEGF (VEGF-R-1/Flt-1, VEGF-R-2/Flk-1/KDR, VEGF-R-3/Flt-4). KDR (el homólogo de ratón es Flk-1) es un receptor de alta afinidad de VEGF con una Kd de 400-800 pM (Waltenberger, (1994) J Biol Chem. 269(43):26988-95) expresado exclusivamente en células endoteliales. Se ha identificado la asociación de VEGF y KDR como una ruta de señalización específica de células endoteliales clave requerida para la angiogénesis patológica (Kim, (1993) Nature. 362 (6423):841-4; Millauer, (1994) Nature. 367 (6463):576-9; Yoshiji, (1999) Hepatology, 30(5): 1179-86). La dimerización del receptor tras la unión a ligando produce la autofosforilación de los dominios citoplásmicos y el reclutamiento de constituyentes de unión que propagan la señalización en todo el citoplasma y en el núcleo para cambiar los programas de crecimiento celular. El tratamiento de tumores con un VEGF-R2 soluble inhibe el crecimiento tumoral (Lin, (1998) Cell Growth Differ. 9(1):49-58) y la inhibición química de la fosforilación produce células tumorales que se vuelven apoptósicas (Shaheen, (1999) Cancer Res. 59(21):5412-6).

La señalización por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores participa en angiogénesis patológica y el rápido desarrollo de vasculatura tumoral en cáncer. Los fármacos que bloquean esta ruta de señalización previenen el crecimiento y el mantenimiento del suministro de sangre al tumor y conducen a la muerte sistemática del tumor. El reciente éxito del anticuerpo anti-VEGF AVASTR4™ en pacientes con cáncer de colon metastásico ha validado al VEGF como una diana para terapia antiangiogénica del cáncer. A pesar de estos alentadores resultados, la progresión tumoral todavía se ha producido a pesar del tratamiento con anti-VEGF. Los mecanismos del anticuerpo que afectan la función de VEGF y cómo el anticuerpo impide el crecimiento tumoral son desconocidos. Los experimentos de silenciamiento muestran que el bloqueo de la función de VEGF bloquea la angiogénesis. Por tanto, la inhibición de la señalización angiogénica por VEGFR-2 representa un área terapéutica poco desarrollada ideal para el desarrollo de proteasas manipuladas por ingeniería con elección de diana novedosa.

Las terapias que eligen como diana los receptores de VEGF y Flk-1/KDR han inhibido específicamente la angiogénesis patológica y muestran reducción del tamaño de tumor en múltiples modelos de ratón de tumores sólidos humanos y de ratón (Prewett, (1999) Cancer Res. 59(20):5209-18; Fong, (1999) Neoplasia 1(1):31-41. Errata en: (1999) Neoplasia 1(2):183) alone and in combination with cytotoxic therapies (Klement, (2000) J Clin Invest. 105(8):R15-24). Los estudios con inhibidores de moléculas pequeñas y anticuerpos validan a la familia de los receptores de VEGF como una potente diana antiangiogénesis, pero todavía se necesitan agentes terapéuticos más eficaces.

El VEGFR está compuesto por una región extracelular de siete dominios similares a inmunoglobina (Ig), una región transmembrana y dos dominios de tirosina cinasa citoplásmicos. Se ha mostrado que los tres primeros dominios

similares a Ig regulan la unión a ligando, mientras que los dominios 4 a 7 tienen una función en la inhibición de la correcta dimerización y señalización en ausencia de ligando. Como diana para la proteolisis selectiva por proteasas manipuladas por ingeniería tiene las siguientes características de diana prometedora: una región lábil de aminoácidos accesibles a proteolisis; alta identidad de secuencias entre las especies humana, de rata y de ratón; regulación por disminución de la señalización tras la escisión; y generación proteolítica de receptores solubles capaz de unirse productivamente a ligando. Están disponibles varias regiones de VEGF-R2 para la proteolisis específica que incluye la región de tallo antes de la región transmembrana y el bucle sin estructurar entre los dominios similares a Ig. En un ejemplo, las proteasas similares a serina proporcionadas en este documento pueden manipularse por ingeniería para escindir receptores diana específicos entre sus dominios transmembrana y de citocina o de unión a factor de crecimiento (por ejemplo, VEGFR). Así, las regiones de tallo que funcionan para atar los receptores de proteínas a la superficie de una célula o regiones de bucle se desconectan de los dominios globulares en una cadena de polipéptidos.

a. Angiogénesis, cáncer y otras enfermedades o afecciones dependientes del ciclo celular

Las proteasas seleccionadas a modo de ejemplo descritas en este documento escinden VEGF o VEGFR que son responsables de la modulación de angiogénesis. Si la molécula de la superficie celular es un VEGFR que señaliza en la angiogénesis tumoral, la escisión previene la diseminación de cáncer. Por ejemplo, la escisión de un dominio de la superficie celular de una molécula de VEGFR puede inactivar su capacidad para transmitir señales extracelulares, especialmente señales de proliferación celular. Sin angiogénesis que alimentar al tumor, las células cancerosas frecuentemente no pueden proliferar. Por tanto, en una realización, una proteasa seleccionada proporcionada en este documento se usa para tratar cáncer. Por tanto, la escisión de VEGFR puede usarse para modular la angiogénesis en otras patologías tales como degeneración macular, inflamación y diabetes. En una realización, la escisión de un proteína de VEGF o VEGFR diana que participa en la progresión del ciclo celular inactiva la capacidad de la proteína para permitir que avance el ciclo celular. Sin la progresión del ciclo celular, las células cancerosas no pueden proliferar. Por tanto, las proteasas seleccionadas proporcionadas en este documento que escinden VEGF o VEGFR se usan para tratar cáncer y otras patologías dependientes del ciclo celular.

Las proteasas seleccionadas descritas en este documento también pueden escindir proteínas solubles que son responsables de tumorigenicidad. La escisión de polipéptido de VEGF previene la señalización por el receptor de VEGF y disminuye la angiogénesis, disminuyendo así la enfermedad en la que la angiogénesis desempeña una función tal como cáncer, degeneración macular, inflamación y diabetes. Además, la señalización de VEGF es sensible a la modulación del ciclo celular en ciertos tipos de células. Por tanto, las proteasas seleccionadas descritas en este documento que escinden VEGF son útiles en el tratamiento de cáncer y otras patologías dependientes del ciclo celular.

b. Terapias de combinación con proteasas seleccionadas que escinden VEGF o VEGFR

En una realización, el tratamiento de una patología tal como un cáncer implica la administración a un sujeto en necesidad del mismo de cantidades terapéuticamente eficaces de una proteasa que escinde e inactiva específicamente la señalización del complejo VEGF/VEGFR-2, tal como en combinación con al menos un agente anticancerígeno. La terapia antiangiogénica ha demostrado ser satisfactoria contra tanto cánceres sólidos como tumores malignos hematológicos (véase, por ejemplo, Ribatti y col. (2003) J Hemotother Stem Cell Res. 12(1), 11-22). Por tanto, las composiciones descritas en este documento como terapia antiangiogénica pueden facilitar el tratamiento de tanto tumores malignos de tejidos hematológicos como sólidos. Las composiciones y procedimientos de tratamiento descritos en este documento pueden administrarse solas o en combinación con cualquier otro tratamiento anticancerígeno apropiado conocido para un experto en la materia. Por ejemplo, las proteasas seleccionadas descritas en este documento pueden administrarse en combinación con o en lugar de AVASTIN™ en cualquier terapia en la que la administración de AVASTIN™ proporciona beneficio terapéutico.

En una realización, el agente anticancerígeno es al menos un agente quimioterapéutico. En una realización relacionada, la administración de la proteasa es en combinación con al menos una radioterapia. La administración de la terapia de combinación atenuará la señal angiogénica y creará una herramienta de receptor soluble que reduce los niveles de VEGF libre. En una realización específica, una proteasa seleccionada proporcionada en este documento tiene una especificidad *in vitro* que coincide con una región crítica del receptor, el tallo Flk-1/KDR, a lo largo de una región de seis aminoácidos.

Los polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento pueden administrarse en una composición que contiene más de un agente terapéutico. Los agentes terapéuticos pueden ser iguales o diferentes, y pueden ser, por ejemplo, radionúclidos terapéuticos, fármacos, hormonas, antagonistas de hormonas, antagonistas de receptores, enzimas o proenzimas activadas por otro agente, autocrinos, citocinas o cualquier agente anticancerígeno adecuado conocido para aquellos expertos en la materia. En una realización, el agente anticancerígeno coadministrado con el polipéptido de proteasa seleccionado es AVASTIN™. Otros agentes terapéuticos útiles en los procedimientos descritos en este documento incluyen toxinas, anti-ADN, anti-ARN, oligonucleótidos radiomarcados tales como oligonucleótidos antisentido, antiproteína y anticromatina citotóxica o agentes antimicrobianos. Otros agentes terapéuticos son conocidos para aquellos expertos en la materia, y el uso de

tales otros agentes terapéuticos según el procedimiento descrito en este documento se contempla específicamente.

El agente antitumoral puede ser uno de numerosos agentes de quimioterapia tales como un agente alquilante, un antimetabolito, un agente hormonal, un antibiótico, un anticuerpo, un agente biológico anticancerígeno, Gleevec, colchicina, un alcaloide de la vinca, L-asparaginasa, procarbazina, hidroxiurea, mitotano, nitrosoureas o una imidazolcarboxamida. Agentes adecuados son aquellos agentes que promueven la despolarización de tubulina o prohíben la proliferación de células tumorales. Los agentes quimioterapéuticos contemplados incluyen, pero no se limitan a, los agentes anticancerígenos enumerados en Orange Book of Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations, como se compila por la Agencia estadounidense del medicamento y el Departamento estadounidense de salud y servicios sociales. Además de los agentes de quimioterapia anteriores, las proteasas similares a serina proteasas descritas en este documento también pueden administrarse junto con tratamiento de radioterapia. Se contemplan tratamientos adicionales conocidos en la técnica.

El agente terapéutico puede ser un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos se conocen en la técnica e incluyen al menos los taxanos, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas, triazenos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina, alcaloides de la vinca, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, urea sustituida, derivados de metilhidracina, supresores adrenocorticales o antagonistas. Más específicamente, los agentes quimioterapéuticos pueden ser uno o más agentes elegidos del grupo no limitante de esteroides, progestinas, estrógenos, antiestrógenos o andrógenos. Incluso más específicamente, los agentes de quimioterapia pueden ser azaribina, bleomicina, briostatina 1, busulfano, carmustina, clorambucilo, cisplatino, CPT-11, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dexametasona, dietilestilbestrol, doxorubicina, etinilestradiol, etopósido, fluorouracilo, fluoximesterona, gemcitabina, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxiurea, L-asparaginasa, leucovorina, lomustina, mecloretamina, acetato de medroprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mercaptoporina, metotrexato, metotrexato, mitramicina, mitomicina, mitotano, butirato de fenilo, prednisona, procarbazina, semustina, estreptozocina, tamoxifeno, taxanos, taxol, propionato de testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinblastina o vincristina. También se contempla el uso de cualquier combinación de agentes de quimioterapia. La administración del agente quimioterapéutico puede ser antes, durante o después de la administración del péptido de muteína similar a serina proteasa.

Otros agentes terapéuticos adecuados para su uso en combinación o para co-administración con los polipéptidos de proteasas seleccionados descritos en este documento se seleccionan del grupo que consiste en radioisótopo, presencia de boro, inmunomodulador, toxina, agente fotoactivo o colorante, fármaco quimioterapéutico contra el cáncer, fármaco antivírico, fármaco antifúngico, fármaco antibacteriano, fármaco antiprotozoico y agente quimiosensibilizante (véanse las patentes de EE.UU. nº 4.925.648 y 4.932.412). Agentes quimioterapéuticos adecuados se describen, por ejemplo, en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 19ª Ed. (Mack Publishing Co. 1995), y en Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (Goodman y col., Eds. Macmillan Publishing Co., Nueva York, ediciones de 1980 y 2001). Otros agentes quimioterapéuticos adecuados, tales como fármacos experimentales, son conocidos para aquellos expertos en la materia. Además, un radioisótopo terapéutico adecuado se selecciona del grupo que consiste en emisores de α, emisores de β, emisores de γ, emisores de electrones de Auger, agentes de captura de neutrones que emiten partículas α y radioisótopos que se desintegran por captura de electrones. Preferentemente, el radioisótopo se selecciona del grupo que consiste en ^{225}Ac, ^{199}Au, ^{32}P, ^{131}I, ^{131}I, ^{90}Y, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{67}Cu, ^{177}Lu, ^{213}Bi, ^{10}B y ^{211}At.

Si se usa más de un agente terapéutico en combinación con las proteasas seleccionadas descritas en este documento, pueden ser de la misma clase o tipo o pueden ser de clases o tipos diferentes. Por ejemplo, los agentes terapéuticos pueden comprender diferentes radionúclidos, o un fármaco y un radionúclido.

En otra realización se usan isótopos diferentes que son eficaces a distancias diferentes como resultado de sus emisiones de energía individuales como primer y segundo agente terapéutico en combinación con las proteasas proporcionadas en este documento. Tales agentes pueden usarse para lograr un tratamiento más eficaz de tumores, y son útiles en pacientes que presentan múltiples tumores de distintos tamaños, como en circunstancias clínicas normales.

Algunos de los isótopos disponibles son útiles para tratar depósitos de tumores muy pequeños y células individuales. En estas situaciones, un fármaco o toxina puede ser un agente terapéutico más útil para co-administración con una proteasa proporcionada en este documento. Por consiguiente, en algunas realizaciones se usan isótopos en combinación con especies no isotópicas tales como fármacos, toxinas y agentes de captura de neutrones y se coadministran con una proteasa proporcionada en este documento. Se conocen muchos fármacos y toxinas que tienen efectos citotóxicos sobre las células, y pueden usarse en combinación con las proteasas proporcionadas en este documento. Se encuentran en compendios de fármacos y toxinas tales como Merck Index, Goodman y Gilman, y similares, y en las referencias citadas anteriormente.

Los fármacos que interfieren con la síntesis de proteínas intracelulares también pueden usarse en combinación con una proteasa en los procedimientos terapéuticos en este documento; tales fármacos son conocidos para aquellos expertos en la materia e incluyen puromicina, cicloheximida y ribonucleasa.

Los procedimientos terapéuticos descritos en este documento pueden usarse para terapia contra el cáncer. Es muy conocido que radioisótopos, fármacos y toxinas puedan conjugarse a anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unen específicamente a marcadores que se producen por o están asociados a células cancerosas, y que tales conjugados de anticuerpos puedan usarse para dirigir los radioisótopos, fármacos o toxinas a sitios tumorales para potenciar su eficacia terapéutica y minimizar los efectos secundarios. Ejemplos de estos agentes y procedimientos se revisan en Wawrzynczak y Thorpe (en Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer, L. M. Franks y N. M. Teich, eds, Capítulo 18, pág. 378-410, Oxford University Press. Oxford, 1986), en Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer (C. W. Vogel, ed., 3-300, Oxford University Press, N.Y., 1987), en Dillman, R. O. (CRC Critical Reviews in Oncology/Hematology 1:357, CRC Press, Inc., 1984), en Pastan y col. (Cell 47:641, 1986) en Vitetta y col. (Science 238:1098-1104, 1987) y en Brady y col. (Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 13:1535-1544, 1987). Se han desvelado otros ejemplos del uso de inmunoconjugados para el cáncer y otras formas de terapia, entre otros, en las patentes de EE.UU. nº 4.331.647, 4.348.376, 4.361.544, 4.468.457, 4.444.744, 4.460.459, 4.460.561, 4.624.846, 4.818.709, 4.046.722, 4.671.958, 4.046.784, 5.332.567, 5.443.953, 5.541.297, 5.601.825, 5.635.603, 5.637.288, 5.677.427, 5.686.578, 5.698.178, 5.789.554, 5.922.302, 6.187.287 y 6.319.500.

Adicionalmente, los procedimientos de tratamiento descritos en este documento incluyen aquellos en los que una proteasa seleccionada en este documento se usa en combinación con otros compuestos o técnicas para prevenir, mitigar o invertir los efectos secundarios de ciertos agentes citotóxicos. Ejemplos de tales combinaciones incluyen, por ejemplo, administración de IL-1 junto con un anticuerpo para la rápida eliminación como se describe en, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 4.624.846. Tal administración puede realizarse de 3 a 72 horas después de la administración de un tratamiento terapéutico primario con una muteína de granzima B o muteína de MT-SP1 en combinación con un agente anticancerígeno (por ejemplo, con un radioisótopo, fármaco o toxina como componente citotóxico). Esto puede usarse para potenciar la eliminación del conjugado, fármaco o toxina de la circulación y para mitigar o invertir la toxicidad mieloide u otra hematopoyética producida por el agente terapéutico.

En otro ejemplo, y como se observa anteriormente, la terapia contra el cáncer puede implicar una combinación de más de un agente tumoricida, por ejemplo, un fármaco y un radioisótopo, o un radioisótopo y un agente de boro 10 para la terapia activada con neutrones, o un fármaco y un modificador de la respuesta biológica, o un conjugado de moléculas de fusión y un modificador de la respuesta biológica. La citocina puede integrarse en una pauta terapéutica tal para maximizar la eficacia de cada componente de la misma.

Similarmente, ciertos anticuerpos antileucémicos y anti-linfoma conjugados con radioisótopos que son emisores de β o α pueden inducir efectos secundarios mieloides y otros hematopoyéticos cuando estos agentes no se dirigen únicamente a las células tumorales. Esto se observa particularmente cuando las células tumorales están en la circulación y en los órganos formadores de sangre. Se prefiere la administración concomitante y/o posterior de al menos una citocina hematopoyética (por ejemplo, factores de crecimiento tales como factores estimulantes de colonias tales como G-CSF y GM-CSF) para reducir o mejorar los efectos secundarios hematopoyéticos, a la vez que aumentan los efectos anticancerígenos.

Es muy conocido en la técnica que diversos procedimientos de terapia con radionúclidos puedan usarse para el tratamiento de cáncer y otras afecciones patológicas como se describen, por ejemplo, en Harbert, “Nuclear Medicine Therapy”, Nueva York, Thieme Medical Publishers, 1087, pág. 1-340. Un médico experimentado en estos procedimientos podrá adaptar fácilmente la terapia complementaria con citocinas descrita en este documento a tales procedimientos para mitigar cualquier efecto secundario hematopoyético de la misma. Similarmente, la terapia con fármacos citotóxicos, co-administrados con una muteína de proteasa, puede usarse, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer, enfermedades infecciosas o autoinmunitarias, y para la terapia de rechazo de órganos. Tal tratamiento está gobernado por principios análogos a la terapia con radioisótopos con isótopos o anticuerpos radiomarcados. Por tanto, el médico experto común podrá adaptar la descripción del uso de citocinas para mitigar la supresión de médula y otros efectos secundarios hematopoyéticos tales por administración de la citocina antes, durante y/o después de la terapia anticancerígena primaria.

3. Procedimientos a modo de ejemplo de tratamiento para polipéptidos de MT-SP1 seleccionados que escinden dianas de proteínas del complemento

Los polipéptidos de proteasas y las moléculas de ácidos nucleicos descritos en este documento pueden usarse para el tratamiento de cualquier afección en la que participe la activación de la ruta del complemento, particularmente afecciones inflamatorias que incluyen afecciones inflamatorias agudas tales como choque séptico, y afecciones inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide (AR). Las afecciones agudas e inflamatorias pueden manifestarse como una enfermedad inmunomediada tal como, por ejemplo, enfermedad autoinmunitaria o lesión de tejido producida por inflamación mediada por inmunocomplejo. Una afección inflamatoria mediada por complemento también puede manifestarse como una enfermedad neurodegenerativa o cardiovascular que tiene componentes inflamatorios. Esta sección proporciona a modo de ejemplo usos de y procedimientos de administración de proteasas. Estas terapias descritas son a modo de ejemplo y no limitan las aplicaciones de las proteasas. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos de tratamiento de afecciones fisiológicas y

médicas descritas y enumeradas más adelante. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de tratamiento de septicemia, artritis reumatoide (AR), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), lupus eritematoso, esclerosis múltiple (EM), miastenia grave (MG), asma, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome disneico, lesión inflamatoria aguda de tejido mediada por inmunocomplejo (IC), insuficiencia multiorgánica, enfermedad de Alzheimer (EA), lesiones por isquemia-reperfusión producidas por acontecimientos o tratamientos tales como infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, derivación cardiopulmonar (DCP) o injerto de derivación de la arteria coronaria, angioplastia o hemodiálisis, o síndrome de Guillan-Barre.

El tratamiento de enfermedades y afecciones con proteasas puede efectuarse por cualquier vía de administración adecuada usando formulaciones adecuadas como se describe en este documento que incluyen, pero no se limitan a, inyección subcutánea, administración oral y transdérmica. Si fuera necesario, un protocolo de dosificación y de duración y de tratamiento particular puede determinarse empíricamente o extrapolarse. Por ejemplo, dosis a modo de ejemplo de polipéptidos de proteasas recombinantes y nativas pueden usarse como punto de partida para determinar dosificaciones apropiadas. Las proteasas modificadas que tienen más especificidad y/o selectividad en comparación con una proteasa natural o estructural pueden ser eficaces en cantidades y o frecuencias de dosificación reducidas. Los niveles de dosificación pueden determinarse basándose en una variedad de factores tales como peso corporal del individuo, salud general, edad, la actividad del compuesto específico empleado, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de secreción, combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, y la disposición del paciente a la enfermedad y el juicio del médico práctico. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria varían dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular.

Tras la mejora de la afección de un paciente puede administrarse, si fuera necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto o composiciones; y puede modificarse la dosificación, la forma de dosificación o la frecuencia de administración, o una combinación de las mismas. En algunos casos, un sujeto puede requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de enfermedad.

a. Enfermedades inflamatorias inmunomediadas

Las proteasas y proteasas modificadas seleccionadas en el procedimiento descrito en este documento que incluyen, pero no se limitan a, proteasas MT-SP1 variantes descritas en este documento, pueden usarse para tratar enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias que pueden tratarse con proteasas incluyen enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. Enfermedades inflamatorias a modo de ejemplo incluyen enfermedades del sistema nervioso central (SNC), enfermedades autoinmunitarias, afecciones por hiperreceptividad de las vías respiratorias tales como en asma, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y lesión inflamatoria aguda de tejido mediada por inmunocomplejo (IC).

La encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) puede servir de modelo para esclerosis múltiple (EM) (Piddlesden y col., (1994) J Immunol 152:5477). La EAE puede inducirse en varias especies genéticamente susceptibles por inmunización con mielina y componentes de mielina tales como proteína básica de la mielina, proteína de proteolípido y glicoproteína de mielina de oligodendrocitos (MOG). Por ejemplo, la EAE inducida por MOG resume características esenciales de la EM humana que incluyen la evolución crónica de la enfermedad clínica recurrente de la tríada patohistológica de inflamación, gliosis reactiva y formación de placas desmielinizadas confluentes grandes. Las proteasas y proteasas modificadas pueden evaluarse en modelos animales de EAE. Las proteasas se administran tal como por inyección intraperitoneal diaria y la evolución y la progresión de los síntomas se monitoriza en comparación con animales de control. Los niveles de componentes inflamatorios del complemento que pueden exacerbar la enfermedad también pueden medirse ensayando la actividad del complemento en suero en un ensayo hemolítico y ensayando la deposición de componentes del complemento tales como, por ejemplo, C1, C3 y C9.

La activación del complemento modula la inflamación en enfermedades tales como artritis reumatoide (AR) (Wang y col., (1995) PNAS 92:8955). Las proteasas y proteasas modificadas, que incluyen polipéptidos de MT-SP1 variantes descritos en este documento, pueden usarse para tratar AR. Por ejemplo, las proteasas pueden inyectarse localmente o sistémicamente. Las proteasas pueden dosificarse diariamente o semanalmente. Las proteasas PEGiladas pueden usarse para reducir la inmunogenicidad. En un ejemplo, la artritis inducida por colágeno de tipo II (AIC) puede inducirse en ratones como un modelo de enfermedad inflamatoria de las articulaciones autoinmune que es histológicamente similar a AR caracterizada por sinovitis inflamatorias, formación de paño sinovial y erosión de cartílago y hueso. Para inducir AIC, el colágeno bovino de tipo II (B-CII) en presencia de adyuvante completo de Freund puede inyectarse intradérmicamente en la base de la cola. Después de 21 días, los ratones pueden volver a inmunizarse usando el mismo protocolo. Para examinar los efectos de una proteasa o proteasa modificada, que incluye polipéptidos de MT-SP1, 3 semanas tras la exposición inicial a B-CII, una proteasa o control puede administrarse intraperitonealmente dos veces a la semana durante 3 semanas. Los ratones pueden sacrificarse 7 semanas tras la inmunización inicial para el análisis histológico. Para evaluar el efecto terapéutico de una proteasa sobre la enfermedad establecida, una proteasa puede administrarse diariamente durante un total de 10 días tras la aparición de artritis clínica en una o más extremidades. El grado de hinchazón en las articulaciones inicialmente afectadas puede monitorizarse midiendo el espesor de la pata usando compases calibradores. En ambos modelos,

el suero puede extraerse de los ratones para ensayos hemolíticos y la medición de marcadores de activación del complemento tales como, por ejemplo, C5a y C5b-9. En otro ejemplo están disponibles modelos de primate para tratamientos de AR. La respuesta de articulaciones doloridas e hinchadas puede monitorizarse en sujetos tratados con polipéptidos de proteasas y controles para evaluar el tratamiento con proteasa.

Las proteasas o proteasas modificadas que incluyen, pero no se limitan a, polipéptidos de MT-SP1 variantes descritos en este documento pueden usarse para tratar lesión inflamatoria aguda de tejido mediada por inmunocomplejo (IC). La lesión mediada por IC se produce por una respuesta inflamatoria local contra la deposición de IC en un tejido. La respuesta inflamatoria subsiguiente se caracteriza por edema, neutrofilia, hemorragia y finalmente necrosis del tejido. La lesión de tejido mediada por IC puede estudiarse en una reacción de Arthus (RPA) *in vivo*. Brevemente, en la reacción de RPA, un exceso de anticuerpo (tal como, por ejemplo, IgG de conejo dirigida contra albúmina de huevo de gallina) se inyecta en la piel de animales tales como, por ejemplo, ratas o cobayas, a las que previamente se les ha infundido intravenosamente el antígeno correspondiente (es decir, albúmina de huevo de gallina) (Szalai y col., (2000) J Immunol 164:463). Inmediatamente antes de la iniciación de una reacción de RPA, una proteasa, o un control en bolo, puede administrarse al mismo tiempo que el antígeno correspondiente por una inyección intravenosa por la vena femoral derecha. Alternativamente, una proteasa puede administrarse durante la hora inicial de la reacción de RPA, empezando inmediatamente después de la inyección del antígeno y justo antes de la inyección dérmica del anticuerpo. Los efectos de una proteasa sobre la generación de lesión de tejido medida por IC dependiente del complemento pueden evaluarse en diversos momentos después de la iniciación de RPA recogiendo sangre para determinar la actividad hemolítica en suero, y recogiendo el área infectada de la piel para la cuantificación del tamaño de la lesión.

Las proteasas terapéuticas, tales como aquellas descritas en este documento que incluyen polipéptidos de MT-SP1 variantes descritos en este documento, pueden usarse para tratar septicemia y septicemia grave que puede producir choque mortal. Un modelo de choque mortal mediado por complemento puede usarse para probar los efectos de una proteasa como agente terapéutico. En un ejemplo tal, ratas pueden cebarse con una cantidad traza de lipopolisacárido (LPS), seguido de la administración de un anticuerpo monoclonal contra un inhibidor de la membrana del complemento (anti-Crry) (Mizuno M y col., (2002) Int Arch Allergy Immunol 127:55). Una proteasa o control puede administrarse en cualquier momento durante la evolución del inicio del choque mortal tal como antes del cebado con LPS, después del cebado con LPS o después de la administración de anti-Crry, y puede evaluarse el rescate de ratas del choque mortal.

b. Enfermedad neurodegenerativa

La activación del complemento agrava la progresión de enfermedad de Alzheimer (EA) y contribuye a la pérdida de neuritas en cerebros con EA. Las proteasas y proteasas modificadas descritas en este documento que incluyen, pero no se limitan a, polipéptidos de MT-SP1 variantes proporcionados en este documento, pueden usarse para tratar EA. Los modelos de ratón que imitan algunas de las características neuropatológicas y de comportamiento de EA pueden usarse para evaluar los efectos terapéuticos de proteasas. Ejemplos de modelos de ratón transgénico incluyen introducir la proteína del precursor amiloide humano (APP) o la proteína presenilina 1 (PS1) con mutaciones que producen enfermedad en ratones bajo el control de un promotor agresivo. Estos ratones desarrollan características de EA que incluyen aumento en las placas beta-amiloides y neuritas distróficas. Los ratones transgénicos dobles para proteínas mutantes APP y PS1 desarrollan mayores números de placas beta-amiloides fibrilares y muestran glía activada y factores de complemento asociados a la placa. Las proteasas pueden administrarse tal como por inyecciones intraperitoneales o intravenosas diarias, y la evolución y la progresión de los síntomas se monitoriza en comparación con animales de control.

c. Enfermedad cardiovascular

Las proteasas y proteasas modificadas descritas en este documento que incluyen, pero no se limitan a, proteasas MT-SP1 variantes descritas en este documento, pueden usarse para tratar enfermedad cardiovascular. Las proteasas pueden usarse en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que incluyen lesión por isquemia-reperfusión resultante de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, derivación cardiopulmonar, injerto de derivación de la arteria coronaria, angioplastia o hemodiálisis. Las proteasas también pueden usarse en el tratamiento de la respuesta inflamatoria asociada a derivación cardiopulmonar que puede contribuir a lesión de tejido. Generalmente, una proteasa puede administrarse antes de, concomitantemente con o posterior a un tratamiento o acontecimiento que induce una lesión por isquemia-reperfusión mediada por complemento. En un ejemplo, una proteasa puede administrarse a un sujeto antes del tratamiento de un sujeto por un acontecimiento inductor de lesión isquémica mediado por complemento tal como, por ejemplo, injerto de derivación de la arteria coronaria de angioplastia.

Los efectos de una proteasa sobre el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión pueden evaluarse en modelos animales de la lesión. En un modelo tal, la isquemia miocárdica se induce en conejos a los que se les hizo una incisión en su pericardio anterior para colocar una sutura de seda 3-0 alrededor de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) de 5-8 mm desde su origen y apretando la ligadura de manera que el vaso se ocluyera completamente (Buerke y col., (2001) J Immunol 167:5375). Una proteasa tal como, por ejemplo, un polipéptido de

MT-SP1 variante descrito en este documento, o un vehículo de control tal como solución salina, puede administrarse intravenosamente en dosis crecientes como un bolo 55 minutos después de la oclusión coronaria (es decir, 5 minutos antes de la reperfusión). Cinco minutos después (es decir, después de un total de 60 minutos de isquemia), la ligadura de LAD puede deshacerse y el miocardio isquémico puede volver a perfundirse durante 3 horas. Al final del periodo de reperfusión se aprieta la ligadura alrededor de la LAD. Los efectos de una proteasa sobre la lesión por isquemia pueden analizarse evaluando los efectos sobre necrosis miocárdica, niveles de creatina cinasa en plasma y marcadores de activación neutrófila tales como, por ejemplo, actividad de mieloperoxidasa y liberación de radicales superóxido.

En otro modelo de lesión miocárdica mediada por complemento sostenida tras la perfusión de corazones de ratón aislados con tampón de Krebs-Henseleit que contiene 6% de plasma humano, el tratamiento con proteasas o proteasas modificadas puede usarse para limitar la lesión de tejido al corazón. En un ejemplo tal, el tampón usado para perfundir los corazones puede complementarse con dosis variables de proteasas tales como, pero no se limitan a, proteasas variantes que incluyen los polipéptidos de MT-SP1 proporcionados en este documento. Los corazones perfundidos pueden ensayarse para la deposición de C3 y C5b-9 humana, tensión de perfusión de la arteria coronaria, tensión diastólica final y frecuencia cardíaca.

Las proteasas y proteasas modificadas tales como, por ejemplo, los polipéptidos de MT-SP1 variantes descritos en este documento, pueden usarse como agentes terapéuticos antes de o tras la derivación cardiopulmonar (DCP) o injerto de derivación de la arteria coronaria para inhibir la respuesta inmunitaria inflamatoria que frecuentemente sigue a la derivación y que puede contribuir a lesión de tejido. Una recirculación *in vitro* de sangre completa en un circuito de derivación extracorpóreo puede usarse para estimular cambios de plaquetas y leucocitos y la activación del complemento inducido por DCP (Rinder *y col.* (1995) *J. Clin. Invest.* 96:1564). En un modelo tal, la adición de una proteasa o proteasa modificada o tampón de control, en dosis variables, puede añadirse a una bolsa de transferencia que ya contiene sangre de un donante sano y heparina porcina, justo antes de la adición de la sangre al circuito extracorpóreo. Las muestras de sangre pueden extraerse a 5, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos después de la recirculación y ensayarse para estudios de complemento tales como, por ejemplo, ensayos hemolíticos y/o ensayos de activación del complemento para medir C5a, C3a y/o sC5b-9. Como control puede usarse una muestra de sangre de pretratamiento extraída antes de su adición al circuito extracorpóreo. Puede realizarse la citometría de flujo de muestras de sangre para determinar los niveles de moléculas de adhesión en poblaciones de leucocitos en circulación (es decir, neutrófilos) en la sangre tal como, por ejemplo, niveles de CD11b y de P-selectina.

K. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos están incluidos sólo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLO 1

Inhibidores de PAI-1 mutante

A. Expresión y purificación de inhibidores de PAI-1 mutante

El plásmido recombinante pPAIST7HS que lleva el ADNc de PAI-1 humano (que codifica PAI-1 maduro que contiene una Met en el extremo N como se expone en SEC ID Nº: 396) se usó como molde para introducir modificaciones en la secuencia de aminoácidos del bucle del centro reactivo de PAI-1. El plásmido pPAISTHS es un derivado del plásmido pPAIST7 que carece del sitio *HindIII* en el par de nucleótidos I y del sitio *SalI* en el par de nucleótidos 2106. El plásmido pPAIST7 se generó como se ha descrito (Franke y col. (1990) Biochimic et Biophysica Acta 1037: 16-23). Brevemente, el clon de ADNc de PAI-1 pPAI-11RB se escindió con las endonucleasas de restricción *ApaLI* y *PflMI,* y el fragmento de 1127 pb de PAI-1 que contenía 2 pb del codón para el residuo 1 de PAI-1 y la secuencia codificante completa para los residuos 2-376 de la proteína de 379 residuos se purificó por electroforesis en gel. Se construyeron ligadores sintéticos para la reconstrucción de ambos extremos de la secuencia codificante de ADNc de PAI-1 y para introducir un codón de iniciación de síntesis de proteínas ATG inmediatamente antes del triplete que codifica el primer residuo de PAI-1 maduro generando un PAI-1 maduro que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 396. Además, para facilitar la inserción de la región codificante del ADNc en el plásmido pBR322, los ligadores se diseñaron para generar sitios de endonucleasas de restricción *EcoRI* y *HindIII* en los extremos 5' y 3', respectivamente, del fragmento de ADNc de PAI-1. Los ligadores sintéticos son del siguiente modo: extremo N, 5'AATTCTATGG-3' (SEC ID Nº: 392) y 5'- TGCACCATAG-3' (SEC ID Nº: 393); extremo C, 5'-ATGGAACCCTGAA- 3' (SEC ID Nº: 394) y 5'- AGCTTCAGGGTTCCATCAC-3' (SEC ID Nº: 395). Los ligadores se trataron con cinasa de polinucleótido antes de uso. Los ligadores sintéticos (10 pb en el extremo 5' y 13 pb en el extremo 3') se ligaron luego con el fragmento de ADN *ApaLI-PflMI de* 1127 pb, se digirieron con *EcoRI* y *HindIII* y el fragmento de *EcoRI-HindIII* de 1146 pb se aisló por electroforesis en gel y se clonó en pBR322 escindido con *EcoRI* y *HindIII* (SEC ID Nº: 377).

Parar iniciar la construcción del plásmido de expresión pPAIST-7, el subclon del vector pBR322 se escindió con *EcoRI* y el plásmido lineal se desfosforiló usando fosfatasa alcalina bacteriana. Usando un fragmento de ADN de *EcoRI* de 360 pb de pC5A-48 que contiene el promotor trp y el sitio de unión a ribosoma, el pPAIST-7 se generó tras

la ligación convencional.

Para generar el vector de expresión procariota pPAIST7HS (Shubeita y col. (1990) J Biol. Chem., 265: 18379-18385), pPAIST7 se digirió parcialmente con *HindIII* para linealizar el plásmido, se hizo romo con el fragmento de Klenow de ADN polimerasa I de *E. coli* y se ligó para eliminar el sito *HindIII* en la dirección 5'. La deleción de las secuencias en pPAIST7 en la dirección 3' de las secuencias codificantes de PAI-1 entre los sitios *HindIII* y *SalI* y la eliminación del sitio *SalI* se llevó a cabo por digestión parcial secuencial con *SalI*, digestión completa con *HindIII*, creación de extremos romos con el fragmento de Klenow de ADN polimerasa I de *E. coli* y ligación.

La reacción de mutagénesis se llevó a cabo usando el kit de mutagénesis Multi site (Stratagene) siguiendo las condiciones especificadas por el proveedor. Se hizo la mutagénesis de aminoácidos en PAI-1 natural en las posiciones P4-P1' en el bucle del centro reactivo correspondiente a los aminoácidos VSARM (SEC ID Nº: 378). Se hizo un PAI-1 mutante (PAI-1/RRAR) que contenía el reemplazo de la secuencia de aminoácidos natural VSARM con las secuencias RRARM (SEC ID Nº: 379) en el bucle del centro reactivo de PAI-1 de las posiciones P4 a P1'. La secuencia del cebador mutagénico de RRARM fue: 5'-CCACAGCTGTCATAAGGAGGGCCAGAATGGCCCCCGAGGAGATC-3' (SEC ID Nº: 380). Se hizo un segundo PAI-1 mutante (PAI-1/69) que contenía el reemplazo de la secuencia de aminoácidos natural VSARM con la secuencia PFGRS (SEC ID Nº: 389) en el bucle del centro reactivo de PAI-1 de las posiciones P4 a P1'. La secuencia para el cebador mutagénico de PFGRS era:
5'CCACAGCTGTCATACCCTTCGGCAGAAGCGCCCCCGAGGAGATC-3' (SEC ID Nº: 390). Tras la mutagénesis, el ADN aislado de los transformantes se secuenció completamente para confirmar la presencia de mutaciones deseadas y la ausencia de cualquier mutación adicional.

Los mutantes PAI-1/RRAR y PAI-1/69 se expresaron como proteínas de fusión utilizando residuos de polihistidina del extremo N presentes en el vector pPAIST7HS. La expresión y purificación de PAI-1 mutantes (es decir, PAI-1/RRAR y PAI-1/69) se basaron en procedimientos como se describen en Ke y col. (J Biol. Chem., 272: 16603-16609 (1997)). La expresión de variantes naturales y mutadas de PAI-1 se llevó a cabo transformando 0,1 µg de ADN del vector pPAIST7HS que codifica PAI-1 mutante en la cepa de *E. coli* BL21 [DE3]pLys^{s} (Novagen), que sintetiza ARN polimerasa T7 en presencia de isopropil-1-tio-β-D-galactopiranósido. Los cultivos bacterianos se cultivaron a 37ºC con agitación vigorosa a una absorbancia A_{595} de 1,1-1,3, y se añadió isopropil-1-tio-β-D-galactopiranósido a una concentración final de 1 mM para inducir la síntesis de ARN polimerasa T7 y la producción de proteínas de PAI-1. Los cultivos se cultivaron durante 1-2 h adicionales a 37ºC y luego se desplazaron a 30ºC durante 2-6 h. Las células se sedimentaron por centrifugación a 8000 × g durante 20 min a 4ºC y se resuspendieron en 40 ml de tampón de inicio frío (acetato sódico 20 mM, NaCl 200 mM y 0,01% de Tween 20, pH 5,6). La suspensión de células se interrumpió en una celda de presión French (Aminco), y el residuo celular se eliminó por ultracentrifugación durante 25 min a 32.000 × g.

La purificación de PAI-1 mutante activo soluble se realizó inyectando el lisado de *E. coli* que contenía la forma soluble de PAI-1/RRAR o PAI-1/69 sobre una columna XK-26 (Pharmacia Biotech Inc) empaquetada con CM-50 Sephadex (Pharmacia, véase, por ejemplo, Sancho y col. (1994) Eur. J. Biochem. 224, 125-134). La columna se lavó con 5 volúmenes de columna de tampón de inicio (acetato sódico 20 mM, NaCl 200 mM y 0,01% de Tween 20, pH 5,6), y las proteínas de PAI-1 se eluyeron usando un gradiente lineal 0,2-1,8 M de NaCl en el mismo tampón. Las fracciones pico se recogieron, se reunieron y se concentraron usando un concentrador Centriplus 30 (Amicon). Las fracciones concentradas se usaron para la medición de la actividad.

B. Mediciones de la actividad de PAI-1

1. Valoración de sitios activos contra tripsina patrón

La concentración activa de PAI-1/RRAR y PAI-1/69 se determinó por valoración de sitios activos contra tripsina patrón como se describe por Olson y col. (J. Biol. Chem., 270: 30007 (1995)). Brevemente, se hicieron adiciones secuenciales de inhibidor concentrado (0,5 - 6,0 µM) a disoluciones de β-tripsina 1 µM (Sigma) y sonda de p-aminobenzamidina 10 µM (Sigma). La unión se monitorizó a partir del descenso en la fluorescencia que acompaña al desplazamiento de la sonda unida del sitio activo de la enzima a medida que se une el inhibidor. Después de la adición de cada inhibidor concentrado se dejó un tiempo de equilibrio de 1-2 minutos antes de la evaluación de los cambios de fluorescencia a las longitudes de onda de excitación y de emisión de 325 nm y 345 nm, respectivamente, para maximizar la diferencia entre la fluorescencia de la sonda unida y libre. Las valoraciones de control de sólo la sonda con el inhibidor en ausencia de la enzima tripsina se realizaron para corregir la fluorescencia de referencia. Las valoraciones de inhibidor-enzima se ajustaron por análisis de regresión lineal.

2. Valoración de preparaciones de t-PA normalizadas

También se valoraron PAI-1 mutantes contra preparaciones de t-PA normalizadas para evaluar la actividad. La actividad inhibidora de PAI-1 natural o PAI-1 mutante se midió por un ensayo cromogénico directo usando tPA (American Diagnostics, Inc, 100 U/µg) y el sustrato de tPA cromogénico H-*D*-Ile-Pro-Arg-*para*-nitroanilina (S-2288, Chromogenix). PAI-1 seriadamente diluido (0,1 - 4,0 µg) se incubó con t-PA en una placa de microtitulación durante

un tiempo fijo (normalmente, 20-60 minutos) a temperatura ambiente y la actividad residual de tPA se midió mediante la adición del sustrato cromogénico S-2288 a una concentración final de 0,5 mM. La actividad residual de t-PA tras la incubación con concentraciones crecientes de inhibidor se evaluó midiendo la absorbancia a 405 nm.

EJEMPLO 2

Construcción de bibliotecas de exposición sobre fago de variantes de u-PA

A. Clonación de u-PA natural en fagémido

Para demostrar la exposición funcional del dominio de proteasa u-PA sobre fago se realizó PCR de alta fidelidad usando los cebadores 496 y 497, ADN polimerasa Pfu y el plásmido pCMV4 (SEC ID Nº: 373) que contiene ADNc del gen de u-PA de longitud completa (SEC ID Nº: 474) como molde. Los cebadores usados en la amplificación por PCR fueron los siguientes: 496, 5'-ACGTGGCCCAGGCGGCCTTTCAGTGTGGCCAAAAG-3' (SEC ID Nº: 374); 497, 5'-TCCTGGCCGGCCTGGCCGAGCAGGCCATTCTC-3' (SEC ID Nº: 375). Ambos cebadores llevan sitios de restricción (subrayados) para la enzima *Sfi*I en el extremo 5'. Después de la purificación y la digestión con *Sfi*I, el producto de PCR se ligó al vector de fagémido digerido con *Sfi*I, pComb3H (SEC ID Nº: 376) (Andris-Widhopf y col. (2000) J Immunol Methods, 28: 159-81). El fagémido se usó para la exposición monovalente de u-PA natural o mutante (véase más adelante). Esta construcción contiene secuencias que codifican la región del extremo C del gen gIIIp del fago fd. La presencia de dos sitios de restricción *Sfi*I en el vector con dos secuencias de reconocimiento diferentes se explotó para diseñar los cebadores anteriormente mencionados. Los productos de PCR amplificados usando los cebadores 496 y 497 permitieron la clonación direccional del ADNc del dominio de proteasa u-PA (SEC ID Nº: 475) en el fagémido (véase más adelante para las condiciones de ligación). En la construcción final, los productos de PCR que contienen secuencias del dominio de proteasa u-PA se clonaron en el centro de secuencias de OmpA y gIIIp para exponer u-PA natural o mutante como una fusión de gIIIp del extremo N.

B. Construcción de u-PA mutante y bibliotecas de exposición sobre fago de u-PA mutante

Para construir bibliotecas de exposición sobre fago de u-PA, la amplificación por PCR propensa a error se llevó a cabo usando el plásmido pCMV4/u-PA que contiene ADNc del gen de uPA como molde, como se expone anteriormente, durante 25 ciclos en mezclas de reacción de 100 µl usando reactivos suministrados con el kit de mutagénesis PCR Diversify (Clontech). Se siguieron condiciones de PCR apropiadas para ajustar tres reacciones de PCR diferentes para amplificar sólo el dominio de proteasa del gen de uPA (SEC ID Nº: 475) usando los cebadores 496 y 497 de antes variando las cantidades de manganeso (Mn^{2+}) o dGTP como se describe por el fabricante para lograr el 0,2, 0,5 o el 0,9% de incorporación de la tasa de mutación en el ADNc. Los productos de PCR amplificados (805 pb, SEC ID Nº: 475) se purificaron usando un kit de purificación de PCR (Qiagen) seguido de digestión con la enzima *Sfi*I. Los productos de PCR digeridos con *Sfi*I de cada reacción de mutagénesis se usaron para generar tres bibliotecas diferentes.

Para la construcción de bibliotecas, el vector pComb3H (SEC ID Nº: 376) se digirió con la enzima *Sfi*I y el fragmento de ADN más grande de esta reacción se purificó en gel usando un kit “Gel slice” (Qiagen). Se llevaron a cabo tres reacciones de ligación separadas para construir tres bibliotecas con productos de PCR que contenían 0,2, 0,5 y 0,9% de tasas de mutación. Al menos 1 µg del vector purificado en gel se mezcló con productos de PCR digeridos con *Sfi*I (relación 1:2) y las mezclas de ligación se incubaron durante la noche a 18ºC. A continuación, las mezclas de ligación se purificaron usando el kit Qiagen mini elute (Qiagen) y el ADN se eluyó finalmente en 60 µl de agua purificada Milli Q. El ADN purificado se sometió a electroporación en 400 µl de células competentes para electroporación XL-1 Blue de *E. coli* (Stratagene) usando un pulsador de genes (Bio Rad). Entonces, las células se transfirieron a 10 ml de medio SOC (Invitrogen) y se incubaron a 37ºC en un agitador durante 1 h seguido de siembra en placas de agar de LB grandes (245 mm x 245 mm) complementado con carbenicilina (75 µg/ml). Después de la incubación durante la noche de las placas a 30ºC, los transformantes se rascaron usando una rasqueta de células y los cultivos resultantes se cultivaron en 2x medio YT complementado con carbenicilina (75 µg/ml) a 37ºC agitando durante 2 horas. Los cultivos se infectaron con fago colaborador (VCS M13) a una MOI (multiplicidad de infección) de 5 para la amplificación de las bibliotecas. Después de 1 hora de crecimiento a 37ºC agitando, los cultivos se complementaron con kanamicina a concentraciones finales de 3 µg/ml y se cultivaron durante la noche a 30ºC con agitación. Las células se recogieron y las partículas de fago presentes en el sobrenadante se precipitaron usando una disolución de PEG-NaCl. Simultáneamente, para calcular la diversidad de cada biblioteca, una alícuota de las células electroporadas se sembró en placas de agar de LB complementado con carbenicilina (100 µg/ml) y después de la incubación durante la noche a 37ºC las colonias se contaron. Se usaron los mismos procedimientos para generar generaciones sucesivas de bibliotecas de exposición sobre fago de u-PA para mejorar adicionalmente las variantes de u-PA identificadas contra el inhibidor PAI-1/RRAR. El ADN de variantes de u-PA identificadas de las bibliotecas previas se usó como molde para la construcción de bibliotecas de la siguiente generación.

Las eficiencias catalíticas de las bibliotecas de fago natural o de u-PA generadas usando mutagénesis al azar se analizaron usando el ensayo indirecto de activación del plasminógeno. Brevemente, 5 µl de fago de u-PA (normalmente ~5 x 10^{12} ufc), Lys-plasminógeno 0,2 µM (American Diagnostic) y Spectrozyme PL 0,62 mM

(American Diagnostica) estaban presentes en un volumen total de 100 µl. Los ensayos se realizaron en placas de microtitulación, y la densidad óptica a 405 nm se leyó cada 30 segundos durante 1 h en un Thermomax de Molecular Devices. Las reacciones se realizaron a 37ºC. La inhibición de u-PA o el fago de la variante de u-PA también se evaluó. Brevemente, 5 µl de fagos de u-PA (normalmente ~5 x 10^{12} ufc) se mezclaron con PAI-1 natural (0,1 µM) o inhibidor PAI-1/RRAR mutante (1,0 µM) y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente seguido de la adición de Spectrozyme PL 0,62 mM, Lys-plasminógeno 0,2 µM (American Diagnostics, Inc.). Los ensayos se leyeron como se ha mencionado antes.

Ejemplo 3

Selección de u-PA variante de bibliotecas de fago de u-PA contra inhibidor mutante

A. Selección de complejos de fago de u-PA/ PAI-1 mutante

El inhibidor PAI-1/RRAR mutante o PAI-1/69 se usaron como "sustrato cebo" en el experimento de inmunoadsorción para aislar fago/s de u-PA alterado/s con reactividad mejorada hacia la secuencia del sustrato mutante de bibliotecas de exposición sobre fago de u-PA combinatorias grandes descritas en el Ejemplo 2 anterior. En resumen, 5 µl (~ 2 x 10^{12} a ~ 1 x 10^{13}) de fago de u-PA, que contiene una representación igual de fago de u-PA de las tres bibliotecas de fago de u-PA (0,2, 0,5 y 0,9% de frecuencia de mutagénesis), se mezclaron con 5 µl de sustrato cebo (PAI-1/RRAR o PAI-1/69 0,1 a 1,0 µM) y 10 µl de 10x tampón indirecto a pH 7,4 (Tris 0,5 M, NaCl 1,0 M, EDTA 10 mM, 0,1% de Tween 80) en un volumen total de 100 µl (es decir, la reacción contuvo 80 µl de H_2O). La reacción se incubó durante tiempos variables a temperatura ambiente (normalmente 1 hora, sin embargo, el tiempo de incubación se ajustó para controlar la rigurosidad de la disolución).

Los complejos de fago de u-PA-inhibidor PAI-1 se capturaron usando Sepharose activada con $CuSO_4$. La pre-activación de Sepharose quelante (200 µl; Pharmacia) se llevó a cabo mediante tratamiento con $CuSO_4$ (100 mM). Sepharose activada con $CuSO_4$ se bloqueó con 0,5% de BSA en tampón PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 100 µl de perlas Sepharose bloqueadas con BSA a 100 µl de la reacción de mezcla de inmunoadsorción anterior en presencia de 800 µl de tampón de unión (NaCl 0,5 M, Tris 20 mM, imidazol 20 mM, pH 7,4) para capturar los complejos de inhibidor PAI-1-fago de u-PA marcados con His. La incubación continuó durante otra 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de inmunoadsorción se centrifugó durante 1 min a 2000 rpm y las perlas Sepharose que contenían los complejos de fago de u-PA-inhibidor PAI-1 unidos se lavaron con 1 ml de tampón de unión para eliminar los fagos sin unir. La etapa de lavado se repitió 5-10 veces y las perlas que contenían complejos unidos se transfirieron a tubos nuevos después de cada lavado para evitar cualquier posible "remanente" de fagos no específicos.

Los complejos de fago de u-PA-PAI-1/RRAR unidos se eluyeron en 100 µl de tampón de elución (EDTA 0,5 M). Una alícuota de 95 µl de los fagos eluidos se usó para infectar 1 ml de células XL-1 Blue de *E. coli* (DO 0,6) para calcular la salida de las bibliotecas (que indica el número de fago obtenido después de la selección). Las bacterias infectadas se sembraron en placas grandes (245 mm x 245 mm) que contenían carbenicilina (75 µg/ml) para generar una biblioteca para la siguiente ronda de selección. Finalmente, la biblioteca de salida restante (es decir, el fago seleccionado) se usó para preparar clones de fago individuales para el cribado y/o generar una nueva biblioteca para la siguiente ronda de selección. Las concentraciones de sustrato cebo usadas en la selección y los tiempos de incubación de la biblioteca con el sustrato cebo se ajustaron según el nivel de rigurosidad deseado. Por ejemplo, las condiciones se elegirían de forma que < 1%, 2%, 5%, 10%, o más del 10%, de la actividad de u-PA de la biblioteca fuera inhibida por el "PAI-1 cebo" que contiene la secuencia del sustrato cebo. Normalmente, la primera ronda de selección se llevó a cabo usando mayores concentraciones (por ejemplo, 0,5 µM) de PAI-1 cebo y para rondas sucesivas de selección se redujeron la concentración de serpina cebo y el tiempo de incubación con bibliotecas. Además, pueden usarse múltiples rigurosidades en paralelo en cada ronda de selección. Basándose en la calidad de la salida (por ejemplo, relación señal con respecto a ruido de la salida de fago en las selecciones de serpina cebo +/- emparejadas (véase la descripción más adelante)) y la calidad de los "éxitos" resultantes basándose en análisis funcionales, la salida de fago de una o más de estas selecciones puede llevarse a la(s) siguiente(s) ronda(s) de selección.

En paralelo, los experimentos de control se realizaron usando las condiciones anteriormente mencionadas para la selección de fago de la biblioteca de u-PA sin cebo y el fago de este experimento de control se comparó con la salida de las selecciones de biblioteca en presencia de sustrato de serpina de cebo. Las ufc de la salida de la biblioteca seleccionada en presencia de cebo estuvieron normalmente en el intervalo de 10^4 a 10^5, superior a la salida obtenida de la selección de control. Si se observó una mayor referencia con la selección de control, la inmunoadsorción se repitió usando condiciones más rigurosas tales como reduciendo los tiempos de incubación, aumentando las concentraciones de reactivos (biblioteca, cebo o perlas) y aumentando el número y el tiempo de lavado del fago seleccionado unido a Sepharose quelante (hasta un factor de 10 o más).

B. Cribado de fagos de u-PA con reactividad y eficiencia catalítica elevadas hacia nuevas secuencias de sustrato

Una alícuota de fagos de u-PA eluidos (5 µl) se mezcló con células XL-1 Blue de *E. coli* (100 µl) para la infección y se incubaron a 37ºC durante 1 h. Entonces, las células de *E. coli* infectadas se sembraron en placas de agar de LB complementado con carbenicilina (100 µg/ml). Después de la incubación durante la noche a 37ºC, las colonias individuales se recogieron para preparaciones de fagos. Las células se cultivaron en 2 ml de 2x YT complementado con carbenicilina (100 µg/ml) y tetraciclina (10 µg/ml) y la preparación de fagos se realizó como se ha descrito (Sambrook, J y col. (1989) Molecular Cloning, A laboratory Manual, Cold spring Harbor laboratory). El fago identificado se probó en los siguientes ensayos para evaluar la actividad. Las preparaciones de fagos individuales se usaron en el ensayo indirecto de activación del plasminógeno para identificar fagos activos, y las preparaciones de fagos activos se usaron para los ensayos de inhibición.

1. Ensayo indirecto de activación del plasminógeno

Las preparaciones de fagos individuales se usaron en el ensayo indirecto de activación del plasminógeno para identificar fagos de u-PA activos. Brevemente, 5 µl de fago de u-PA (normalmente ~5 x 10^{12} ufc), Lys-plasminógeno 0,2 µM (American Diagnostic) y Spectrozyme PL 0,62 mM (American Diagnostica) estaban presentes en un volumen total de 100 µl. Los ensayos se realizaron en placas de microtitulación, y la densidad óptica a 405 nm se leyó cada 30 segundos durante 1 h en un Thermomax de Molecular Devices. Las reacciones se realizaron a 37ºC.

2. Inhibición de fago de u-PA por PAI-1/RRAR mutante

El fago que se identificó como activo en el ensayo indirecto de actividad de plasminógeno se probó adicionalmente para la inhibición por PAI-1/RRAR mutante. Brevemente, para los ensayos de inhibición, 5 µl de fagos de u-PA activos (normalmente ~5 x 10^{12} ufc) se añadieron a pocillos duplicados de una placa de microtitulación seguido de la adición de una concentración fija de PAI-1 mutante (por ejemplo, 1,0 µM) a un pocillo y solución salina tamponada con fosfato (PBS) al pocillo duplicado. Después de mezclar, la reacción se dejó continuar durante un tiempo fijo (por ejemplo, 30 min) a temperatura ambiente, seguido de adición de Spectrozyme PL 0,62 mM, Lys-plasminógeno 0,2 µM (American Diagnostics, Inc.). Para los experimentos de control, el fago de u-PA natural se evaluó bajo las mismas condiciones. Las placas se leyeron a 405 nm en un espectrofotómetro durante 2 h. Los fagos de u-PA seleccionados que presentaron sensibilidad mejorada por PAI-1/RRAR o PAI-1/69 en comparación con fago de u-PA natural se seleccionaron para análisis adicionales y se sometieron a secuenciación de ADN.

3. Cribado del sustrato de péptido

Además, para identificar variantes de fago de u-PA con eficiencia catalítica mejorada, los clones de fago individuales se cribaron contra un sustrato Ac-RRAR-AMC. Para el ensayo, un volumen fijo de los sobrenadantes de fagos (por ejemplo, 35 µl) se mezcló con el sustrato Ac-RRAR-AMC 75 µM en 1x tampón de ensayo indirecto (Tris 50 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, 0,01% de Tween 80) en un volumen total de 100 µl. El ensayo se llevó a cabo en placas de ensayo negras de 96 pocillos o de 384 pocillos (Corning) y se leyeron a 380-450 nm durante 2 h en un lector de espectrofotómetro (Molecular Devices).

Para confirmar su mejora, los fagos de u-PA positivos identificados después de los cribados de inhibidor y sustrato de péptido se volvieron a cribar usando los ensayos expuestos anteriormente.

C. Identificación de mutantes de u-PA seleccionados y optimización de mutantes identificados

Los clones de fagos positivos se mezclaron con células XL-1 Blue de *E. coli* para la infección como se ha mencionado antes y los cultivos se cultivaron durante la noche con agitación a 37ºC. El ADN de plásmido se purificó del cultivo durante la noche usando un kit de preparación de plásmidos (Qiagen). El ADN se envió para la secuenciación a medida usando los siguientes cebadores: 535- 5'-CAGCTATCGCGATTGCAG-3' (SEC ID Nº: 381); 5542-5'GTGCGCAGCCATCCCGG-3' (SEC ID Nº: 382). Los residuos de aminoácidos alterados en los genes de u-PA mutante se identificaron después de analizar los datos de secuenciación.

La siguiente Tabla 10 expone variantes de u-PA identificadas a partir de la selección de u-PA variante de bibliotecas de fago de u-PA contra un inhibidor mutante PAI-1/RRAR. Las mutaciones expuestas en la siguiente Tabla 10 están con la numeración de la quimotripsina. Los números entre paréntesis indican el número de veces que se identificaron los mutantes en el procedimiento de selección de fagos. Basándose en los resultados de los ensayos de actividad, las mejores variantes de fagos de u-PA se marcan subrayadas. Las secuencias de aminoácidos de una preproproteína de u-PA maduro (SEC ID Nº: 433) que contiene las mutaciones diseñadas se exponen en cualquiera de SEC ID Nº: 434-445.

Tabla 10

Bibliotecas de fago de u-PA frente a PAI-1/RRAR	Nombre del mutante	Sitio/s de mutación (número de quimotripsina)	Aminoácido/s modificado/s	SEC ID Nº:
Selección I	AR73 (2)	30	Phe - Ileu	434
	AR81	73,89	Leu - Ala, Ileu - Val	435

(continuación)

Bibliotecas de fago de u-PA frente a PAI-1/RRAR	Nombre del mutante	Sitio/s de mutación (número de quimotripsina)	Aminoácido/s modificado/s	SEC ID Nº:
Selección II y III	AR1	73	Leu-Pro	436
	AR3	217	Arg-Cys	437
	AR4 (3)	155	Leu-Pro	438
	AR7	75, 89, 138	Ser-Pro, Ileu-Val, Ileu-Thr	439
	AR32	137	Glu-Gly	440
	AR36	72, 155	Arg-Gly, Leu-Pro	441
	AR37	133	Gly-Asp	442
	AR66	160	Val-Ala	443
	AR24	38	Val-Asp	444
	AR85	132, 160	Phe-Leu, Val-Ala	445

Los residuos de aminoácidos alterados en el gen de u-PA mutante que presenta elevada sensibilidad contra el inhibidor PAI-1/69 tras la selección contra el inhibidor PAI-1/69 se identificaron después de analizar los datos de secuenciación expuestos anteriormente. Los mutantes identificados de la biblioteca de exposición sobre fago de proteasas de primera generación (I) se exponen a continuación en la Tabla 11. Se crearon bibliotecas de exposición sobre fago de proteasas de posteriores generaciones usando el procedimiento expuesto anteriormente en el Ejemplo 2B usando el kit de mutagénesis PCR Diversify y los cebadores 496 y 497. Para la biblioteca de exposición sobre fago de generación II, el mutante de u-PA u-PA/Ic que contiene una mutación correspondiente a F30V basándose en la numeración de la quimotripsina se usó como molde para la reacción de mutagénesis. Los mutantes identificados a partir de la biblioteca de exposición sobre fago de proteasas de segunda generación (II) se exponen en la siguiente Tabla 11. Para la generación de la biblioteca de exposición sobre fago III, el mutante de u-PA u-PA-IIb o el mutante de u-PA-IIb que contiene mutaciones correspondientes a F30V/ Y61 (A)H o F30V/ K82E, respectivamente, basándose en la numeración de la quimotripsina, se usaron como moldes para la reacción de mutagénesis. Los mutantes identificados a partir de la biblioteca de exposición sobre fago de proteasa de tercera generación (III) se exponen en la siguiente Tabla 11. Para la generación de la biblioteca de exposición sobre fago IV, el mutante de u-PA u-PA/IIIa que contiene mutaciones correspondientes a F30V/K82E/V159A, basándose en la numeración de la quimotripsina, se usó como molde para la reacción de mutagénesis. Los mutantes identificados a partir de la biblioteca de exposición sobre fago de proteasas de cuarta generación (IV) se exponen en la siguiente Tabla 11. Los números entre paréntesis indican el número de veces que el fago de u-PA seleccionó el que tenía la misma mutación. El subrayado indica las nuevas mutaciones adquiridas por el mutante. Las secuencias de aminoácidos de un preproproteína de u-PA maduro (SEC ID Nº: 433) que contiene las mutaciones diseñadas se exponen en cualquiera de SEC ID Nº: 460-472.

Tabla 11

Bibliotecas de fago	Nombre del mutante	Sitios de mutación	Aminoácidos modificados	SEC ID Nº:
I	u-PA/Ia	21	Phe-Val	460
	u-PA/Ib	24	Ile-Leu	461
	u-PA/Ic (2)	30	Phe-Val	462
	u-PA/Id	30	Phe-Leu	463
II	u-PA/IIa	30, 61 (A)	Tyr-His	464
	u-PA/IIb	30, 82	Lys-Glu	465
	u-PA/IIc	30, 156	Lys-Thr	466
III	u-PA/IIIa (8)	30, 82, 159	Val-Ala	467
	u-PA/IIIb	30, 82, 39, 159	Thr-Ala, Val-Ala	468
	u-PA/IIIc	30, 82, 158, 159	Thr-Ala, Val-Ala	469
	u-PA/IIId (2)	30, 61 A, 92	Lys-Glu	470

(continuación)

Bibliotecas de fago	Nombre del mutante	Sitios de mutación	Aminoácidos modificados	SEC ID Nº:
IV	u-PA/IVa	30, 82, 159, 80, 89, 187	Glu-Gly, Ile-Val, Lys-Glu	471
	u-PA/IVb	30, 82, 159, 80, 84, 89, 187	Glu-Gly, Glu-Lys, Ile-Val, Lys-Glu	472

1. Optimización y recombinación de los residuos de aminoácidos 30 y 155 en bibliotecas de exposición sobre fago dirigidas contra el inhibidor PAI-1/RRAR

Para enriquecer la sensibilidad de variantes de u-PA contra el inhibidor PAI-1/RRAR, el aminoácido 30 y el aminoácido 155 basándose en la numeración de la quimotripsina (identificada como puntos calientes en las primeras selecciones como se exponen en la Tabla 10 anterior) se eligieron como diana para la aleatorización y recombinación usando los siguientes cebadores, respectivamente:

TC30- 5'GCCCTGGNNSGCGGCCATC- 3' (SEC ID Nº: 383)
TC155- 5'GGAGCAGNNSAAAATGACTG- 3' (SEC ID Nº: 384)

La mutagénesis se realizó usando el kit de mutagénesis dirigida a sitio Quick Change multi (Stratagene) siguiendo las condiciones descritas por el fabricante. En resumen, después de la fosforilación de los cebadores usando la cinasa de polinucleótido T4 (New England Biolabs) siguiendo las condiciones descritas por el fabricante, se realizaron tres reacciones diferentes para la aleatorización de los residuos 30 y 155: 1) 30 individualmente; 2) 155 individualmente; y 30 más 155 juntos. La construcción de ADN, pComb3H/variante de u-PA (pARF 81), que lleva mutaciones en los residuos L73A y I89V con respecto a las secuencias del dominio de proteasa u-PA natural correspondiente, se usó como molde en la reacción de mutagénesis usando los cebadores TC30 (SEC ID Nº: 383) y TCI55 (SEC ID Nº: 384) individualmente para la aleatorización de las posiciones 30 y 155, respectivamente. En otra reacción, estos dos cebadores se usaron para aleatorizar las posiciones 30 y 155 juntas en el ADN de variante de pARF 81. La reacción de mutagénesis se llevó a cabo usando el kit de mutagénesis Multi site (Stratagene) siguiendo las condiciones especificadas por el proveedor. Después de la mutagénesis, los productos de reacción se transformaron en células XL-1 Blue de *E. coli* para la construcción de bibliotecas (véase el Ejemplo 2 anterior). Las bibliotecas de fago de u-PA amplificadas se usaron para la selección de variantes mejoradas de u-PA como se expone en el Ejemplo 3A y 3B anteriores.

La siguiente Tabla 12 expone variantes de u-PA identificadas de la selección contra un inhibidor mutante PAI-1/RRAR de u-PA variante de bibliotecas de fago de u-PA dirigidas en las que todas las variantes tenían mutaciones de referencia en los residuos de aminoácidos L73A y I89V basándose en la numeración de la quimotripsina. Las mutaciones expuestas en la siguiente Tabla 12 están con la numeración de la quimotripsina. Los números entre paréntesis indican el número de veces que se identificaron los mutantes en el procedimiento de selección de fagos. Basándose en los resultados de los ensayos de actividad, las mejores variantes de fagos de u-PA se marcan subrayadas. Las secuencias de aminoácidos de una preproproteína de u-PA maduro (SEC ID Nº: 433) que contiene las mutaciones diseñadas se exponen en cualquiera de SEC ID Nº: 446-459.

Tabla 12

Bibliotecas de u-PA dirigidas frente a PAI-1/RRAR	Nombre del mutante	30 (Phe)	155 (Leu)	SEC ID Nº
Selección I y II	ARF2	Thr	-	446
	ARF6	Leu	-	447
	ARF11	Val	-	448
	ARF17	Gly	-	449
	ARF16	Leu	-	450
	ARF33	-	Val	451
	ARF35	Met	-	452
	ARF36	-	Met	453
	ARF37	Met	-	454
	ARF43	Leu	-	455
	ARF47	Val	-	456
	ARF48	Leu	Met	457
	ARF103	Leu	-	458
	ARF115	Gly	Met	459

EJEMPLO 4

Expresión de las enzimas u-PA modificadas por transfección transitoria de células COS.

Para la expresión de las enzimas u-PA variantes en un sistema de expresión de mamífero, los clones positivos identificados de los resultados de la exposición sobre fago se usaron como molde (pComb3H que lleva las secuencias del dominio de proteasa u-PA mutante) para la amplificación por PCR de ADNc que codifica el gen de la variante de u-PA seleccionada. La PCR de extensión por solapamiento (Ho, S y col. (1989) Gene 77, 51-59) se llevó a cabo usando los siguientes cebadores.

717- 5' -TTTCAGTGTGGCCAAAAG -3' (SEC ID Nº: 385);
718, 5'-CAGAGTCTTTTGGCCACA -3' (SEC ID Nº: 386);
850, 5' -GGGGTACCGCCACCATGAGAGCCCTGCTGGCGCGC-3' (SEC ID Nº: 387);
851, 5'-GCTCTAGATCATCAGAGGGCCAGGCCATTCTCT-3' (SEC ID Nº: 388). Los cebadores 850 y 851 llevan las secuencias para las enzimas de restricción *Kpn*I y *Xba*I (subrayadas), respectivamente.

La PCR se realizó en dos etapas para realizar la amplificación de longitud completa del gen de u-PA del ADNc mutado como se describe más adelante. En la primera etapa, la PCR se llevó a cabo en una reacción de 100 µl para amplificar un producto de 500 pb (correspondiente a EGF y los dominios en rosquilla de u-PA) usando ADN polimerasa Pfu, los cebadores 850, 718 y pCMV4 que contiene el gen de u-PA de longitud completa (SEC ID Nº: 474) como molde. Similarmente, otra PCR se llevó a cabo para amplificar el dominio de proteasa u-PA mutante (800 pb, es decir, que se corresponde con las secuencias de mutante con respecto a la secuencia natural expuesta en SEC ID Nº: 475) usando los cebadores 851 y 717 con el u-PA-pComb3H mutante apropiado como molde. Estos dos productos de PCR se purificaron en gel y se usaron en la siguiente ronda de amplificación por PCR. En la segunda etapa, los productos de PCR purificados en gel (5 µl cada uno) se usaron como moldes en 100 µl de mezcla de reacción con los cebadores 850 y 851. Los cebadores 717 y 718 tienen secuencias complementarias solapantes que permitieron la amplificación del ADNc de u-PA de longitud completa (1,3 kb) en la segunda etapa de PCR. El producto de PCR se purificó usando un kit de purificación de PCR (Qiagen) y luego se digirió con las enzimas de restricción *Kpn*I y XbaI. Después de la purificación usando columnas QIAquick (Qiagen), el gen de u-PA de longitud completa se ligó con el vector de expresión en mamífero pCMV4 (SEC ID Nº: 373) que se había digerido previamente con *Kpn*I y *Xba*I. La mezcla de ligación se sometió a electroporación en células XL-1 Blue de *E. coli* y se sembró en placas de LB complementado con carbenicilina (100 µg/ml). Después de la incubación durante la noche de las placas a 37ºC, las colonias individuales se recogieron y se cultivaron en 2 ml de medio LB para la purificación de plásmidos. Los plásmidos se usaron para secuenciar el gen de u-PA entero usando los siguientes cebadores de secuenciación. UPAF1-5'ATGAGAGCCCTGCTGGCGCGCC-3' (SEC ID Nº: 476) y UPAF2-5'GGAAAAGAGAATTCTACCG-3' (SEC ID Nº: 477).

Los clones de u-PA mutante con las mutaciones correctas, sin ninguna mutación adicional, se prepararon en cantidades grandes usando el kit de preparación Midi Plasmid (Qiagen) y se usaron para electroporación en células

COS-1 usando un pulsador de genes Bio-Rad. Se colocaron 20 µg de ADNc, 100 µg de ADN de vehículo y aproximadamente 10^7 células COS-1 en una cubeta de 0,4 cm y la electroporación se realizó a 320 V, 960 microfaradios, y Ω = ∞ (Tachias y col. (1995) J Biol. Chem., 270: 18319-18322). Tras la electroporación, las células transfectadas se incubaron durante la noche a 37ºC en medio DMEM (Irvine Scientific) que contenía 10% de suero bovino fetal y butirato de sodio 5 mM. Entonces, las células se lavaron con medio de libre de suero y se incubaron en DMEM durante 48 h a 37ºC. Después de la incubación con medio libre de suero, el medio acondicionado se recogió y se usó para la caracterización adicional.

EJEMPLO 5

Caracterización de u-PA mutantes purificados

A. Medición de la concentración de enzima

La forma monocatenaria de las enzimas u-PA mutantes en medios acondicionados se convirtió en la enzima bicatenaria correspondiente mediante tratamiento con plasmina-Sepharose (Calbiochem). La concentración de u-PA activo en estos medios se midió por valoración de sitios activos con una preparación de inhibidor PAI-1 convencional que se había valorado previamente contra un patrón primario de tripsina como se describe en el Ejemplo 1 anterior. Las concentraciones de enzima totales se midieron por enzimoinmunoanálisis de adsorción siguiendo los protocolos del manual de laboratorio, Harlow y col. (1998) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory. La relación de estas concentraciones da la fracción de variante de u-PA que es activa en cada medio.

B. Ensayo cromogénico directo de u-PA

Los ensayos directos de actividad de u-PA utilizaron el sustrato sal de monoacetato de carbobenzoxi-L-γ-glutamil (α-t-butoxi)-glicil-arginina-p-nitroanilida (Cbo-L-(γ)-Glu(α-t-βuO)-Gly-Arg-pNA AcOH; Spectrozyme® uPA, American Diagnostica) (Madison y col. (1995) J Biol. Chem., 270:7558-7562). La actividad enzimática se determinó midiendo el aumento en la absorbancia del (pNA) libre generado por unidad de tiempo a una absorbancia de 405 nm. Los ensayos cinéticos se realizaron con el tiempo usando concentraciones de enzima entre 6 y 8 nM. La concentración de uPA Spectrazyme® se varió de 25 a 150 µM en ensayos de u-PA bicatenario, y de 25 a 200 µM en ensayos del dominio de proteasa u-PA. Las reacciones se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos y las velocidades de reacción se evaluaron por medición de la absorbancia a 405 nm cada 30 segundos durante hasta 2 horas usando un lector de placas Spectromax M2 o M5 (Molecular Devices). Las constantes cinéticas k_{cat}, K_m y k_{cat}/K_m (constante de especificidad) se calcularon representando la inversa de la concentración del sustrato frente a la inversa de la velocidad de absorbancia a DO_{405}, y ajustándolas a la ecuación de Lineweaver-Burk (1/velocidad=($K_m/V_{máx}$)(1/[S]) + $1/V_{máx}$; en la que $V_{máx}=[E]*k_{cat}$).

La siguiente Tabla 13 expone los resultados de análisis cinéticos de mutantes de u-PA identificados que presentan elevada sensibilidad contra el inhibidor PAI-1/69 en un ensayo directo de actividad enzimática de u-PA. Los resultados muestran que cada uno de los u-PA mutantes identificados tiene una actividad enzimática disminuida con respecto al u-PA natural como se determina a partir de la medición de la constante de especificidad para la escisión (kcat/Km) del sustrato de u-PA Spectrozyme®. En la tabla, las variantes probadas son aquellas identificadas en la Tabla 11 anterior tras la selección de generaciones sucesivas (I a IV) de bibliotecas de exposición sobre fago de u-PA.

TABLA 13:

Mutantes de u-PA	K_m (mM)	k_{cat} (s-1)	k_{cat}/K_m (M-1 s-1)	u-PA mutante/natural
u-PA/Ic (30)	0,745	22,3	$2,9 \times 10^5$	0,30
u-PA/IIb (30, 82)	0,299	11	$3,6 \times 10^5$	0,38
u-PA/IIIa (30, 82, 159)	0,239	11,6	$4,8 \times 10^5$	0,50
u-PA/IIIb (30, 39, 82, 159)	0,212	9,6	$4,5 \times 10^5$	0,47
u-PA/IVa (30, 80, 82, 89, 159, 187)	0,177	10	$5,6 \times 10^5$	0,58
u-PA/IVb (30, 80, 82, 84, 89, 159, 187)	0,321	11	$3,4 \times 10^5$	0,35
u-PA natural	0,174	16,6	$9,5 \times 10^5$	1,0

C. Análisis cinético de variantes de u-PA usando sustrato flourogénico

Los ensayos directos para medir la actividad de las variantes de u-PA contra la secuencia del sustrato diana RRAR se realizaron utilizando un sustrato Ac-RRAR-AMC. El uso del sustrato de péptido fluorogénico 7-amino-4-metilcumarina (AMC) es un procedimiento rutinario para la determinación de la especificidad de la proteasa (Zimmerman y col. (1977) Anal Biochem, 78:47-51; Harris y col. (2000) PNAS, 97:7754-7759). La escisión específica

del enlace de anilida libera el grupo saliente AMC fluorogénico, proporcionando un medio eficiente para determinar las velocidades de escisión para sustratos individuales. Los sustratos se diluyeron seriadamente de 0,05 a 12,0 mM y se incubaron en presencia de proteasa (9 - 25 nM) en una placa de ensayo de media área negra de 96 pocillos Costar. La fluorescencia del grupo saliente AMC libre se midió en un espectrofotómetro de fluorescencia (Molecular Devices Gemini XPS) a una longitud de onda de excitación (380 nm) y longitud de onda de emisión (450 nm) con referencia a un patrón de AMC. La tasa de aumento en la fluorescencia se midió durante 30 minutos con lecturas tomadas a intervalos de 30 segundos. Las constantes cinéticas k_{cat}, K_m y kcat/K_m (constante de especificidad) se calcularon representando la inversa de la concentración del sustrato frente a la inversa de la velocidad de escisión del sustrato, y ajustándolas a la ecuación de Lineweaver-Burk (1/velocidad = (K_m/$V_{máx}$)(1/[S]) + 1/$V_{máx}$; en la que $V_{máx}$= [E]*k_{cat}).

La siguiente Tabla 14 expone los resultados del análisis cinético de las variantes de u-PA ARF2 y ARF36 contra el sustrato Ac-RRAR-AMC. Los resultados muestran que la constante de especificidad para el sustrato RRAR por las variantes de proteasa u-PA seleccionadas son aproximadamente o más de 10 veces superiores en comparación con u-PA natural.

TABLA 14:

Mutantes	K_m (µM)	K_{cat}/K_m (M^{-1} s^{-1})	Mejora de K_{cat}/K_m de u-PA mutante/natural
u-PA/ARF2	546	434	11,7
u-PA/ARF36	614	357	9,6
u-PA natural	381	37	1,0

D. Análisis cinético de la activación del plasminógeno usando un ensayo cromogénico indirecto

Se realizó un ensayo cromogénico indirecto para determinar las actividades de u-PA natural y mutante producido como preparaciones de proteína purificada (Madison y col. (1989) Nature, 339: 721-724; Madison y col. (1990) J Biol. Chem., 265: 21423-21426). En este ensayo, la p-nitroanilina libre es liberada del sustrato cromogénico Spectrozyme PL (sal de diacetato H-D-norleucilhexahidrotirosil-lisina-p-nitroanilida, American Diagnostics, Inc.) por la acción de la plasmina generada por la acción de u-PA sobre el plasminógeno. La liberación de p-nitroanilina libre se midió espectrofotométricamente a DO_{405} nm.

Para el ensayo, 100 µl de mezclas de reacción que contenían 0,25-1 ng de las enzimas uPA que iban a probarse, Spectrozyme PL 0,62 mM, Lys-plasminógeno 0,2 µM (American Diagnostics, Inc.), se combinaron en un tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 0,1 M, EDTA 1,0 mM y 0,01% (v/v) de Tween 80. La reacción se incubó a 37ºC en placas de microtitulación de fondo plano de 96 pocillos (Costar, Inc.) y la densidad óptica a 405 nm (DO405) se leyó cada 30 s durante 1 h en un Thermomax de Molecular Devices. Las constantes cinéticas k_{cat}, K_m y k_{cat}/K_m (constante de especificidad) se calcularon como se describe antes (Madison, E. L (1989) Nature 339, 721-724).

La siguiente Tabla 15 expone los resultados de análisis cinéticos de mutantes de u-PA identificados que presentan elevada sensibilidad contra el inhibidor PAI-1/69 en un ensayo indirecto de actividad enzimática de u-PA. Los resultados muestran que cada uno de los u-PA mutantes identificados tiene una actividad enzimática disminuida con respecto al u-PA natural como se determina a partir de la medición indirecta de la constante de especificidad para la escisión (kcat/Km) de la escisión del sustrato Spectrozyme® PL. En la tabla, las variantes probadas son aquellas identificadas en la Tabla 11 anterior tras la selección de generaciones sucesivas (I a IV) de bibliotecas de exposición sobre fago de u-PA.

TABLA 15:

Mutantes de u-PA	K_m (µM)	k_{cat} (s^{-1})	k_{cat}/k_m (M^{-1} s^{-1})	u-PA mutante/natural
u-PA/Ic	9,01	24,7	$2,7 \times 10^6$	0,24
u-PA/IIb	8,6	22,6	$2,6 \times 10^6$	0,23
u-PA/IIIa	6,31	37,6	$5,9 \times 10^6$	0,53
u-PA/IIIb	9,3	29,8	$3,2 \times 10^6$	0,29
u-PA/IVa	7,03	38,7	$5,5 \times 10^6$	0,50
u-PA/IVb	7,5	45,3	$6,0 \times 10^6$	0,54
u-PA natural	6,03	70,1	$1,1 \times 10^7$	1,0

E. Análisis cinético de la inhibición de enzimas u-PA mutantes por PAI-1 natural y PAI-1 mutante

Las constantes de velocidad de segundo orden (ki) para la inhibición de u-PA mutante y natural (control positivo) se determinaron usando condiciones de pseudo-primer orden (k*i* <2 x 10^6) o segundo orden (k*i* >2 x 10^6). Para cada enzima, las concentraciones de enzima e inhibidor (PAI-1 mutante) se eligieron para dar varios puntos de datos para las que la actividad residual enzimática varió entre el 20 y el 80% de la actividad inicial. Las mediciones cinéticas de la tasa de interacción de u-PA natural y mutante con PAI-1 natural y mutante se realizaron a 24ºC en tampón Tris-HCl 0,1 M (pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM y 0,1% (v/v) de Tween 20. El ensayo cromogénico indirecto como se describe en la Parte D anterior se usó para determinar la actividad enzimática residual en función del tiempo.

Las constantes de velocidad para la inhibición de u-PA natural o mutante por PAI-1 fueron bajo condiciones de pseudo-primer orden para un exceso de PAI-1 con respecto a u-PA como se describe previamente (véase, por ejemplo, Holmes y col. (1987) Biochemistry, 26: 5133-5140; Beatty y col. (1980) J. Biol. Chem., 255:3931-3934; Madison y col. (1990) PNAS, 87: 3530-3533; Madison y col. (1993) Methods Enzymol., 223:249-271). Brevemente, u-PA natural o mutante purificado (3-50 fmol) se incubó a temperatura ambiente durante 0 a 120 minutos con PAI-1 natural o mutante (35-1330 fmol). Tras la incubación, las mezclas se diluyeron y la actividad residual enzimática se determinó en un ensayo cromogénico convencional expuesto en D anteriormente. Los datos se analizaron representando ln (actividad residual / actividad inicial) frente al tiempo y determinando la pendiente de la línea recta resultante. Entonces, las constantes de velocidad de pseudo-primer orden se derivaron dividiendo la pendiente entre la concentración del inhibidor en la reacción.

Para las reacciones de segundo orden, concentraciones equimolares de u-PA natural o mutante y PAI-1 natural o mutante se mezclaron directamente en los pocillos de la placa de microtitulación y se preincubaron a temperatura ambiente durante periodos de tiempo variables de 0 a 30 min. Tras la preincubación, las mezclas se inactivaron con un exceso de anticuerpos anti-PAI neutralizantes y la actividad enzimática residual se midió en el ensayo cromogénico indirecto. Los ensayos cromogénicos indirectos se compararon con reacciones de control que no contenían PAI-1 o a las que se añadió PAI-1 después de la preincubación y adición de anticuerpo anti-PAI-1, plasminógeno y Spectrozyme PL a la mezcla de reacción. Los datos se analizaron representando ln (actividad residual / actividad inicial) frente al tiempo y determinando la pendiente de la línea recta resultante. Entonces, las constantes de velocidad de segundo orden se derivaron dividiendo la pendiente entre la concentración del inhibidor en la reacción.

La siguiente Tabla 16 expone las constantes de velocidad de segundo orden para la inhibición de variantes de u-PA por el inhibidor PAI-1/RRAR. Los resultados muestran que las variantes ARF2 y ARF36 tienen aproximadamente una mejora de 20 veces en la especificidad por el sustrato de inhibidor PAI-1/RRAR como se evalúa por el aumento de la constante de velocidad k*i* para la inhibición en comparación con u-PA natural.

TABLA 16:

Variantes de u-PA	Constante de velocidad de 2º orden ($M^{-1}s^{-1}$)	Mejora de u-PA mutante/natural
u-PA/ARF2	1,6 x 10^5	18,3
u-PA/ARF36	1,7 x 10^5	20,2
u-PA natural	8,7 x 10^3	1,0

Las siguientes Tablas 17 y 18 son los resultados de constantes de velocidad de segundo orden de inhibición para el inhibidor PAI-1/69 natural (Tabla 17) o mutante (Tabla 18) por u-PA natural o variantes de u-PA seleccionadas contra el inhibidor PAI-1/69. Los u-PA variantes expuestos en cada una de las Tablas 17 y 18 son aquellos identificados de una (I) a cuatro (IV) rondas sucesivas de una selección de biblioteca en fago de u-PA como se representa en la Tabla 11 anterior. Los resultados en la Tabla 17 muestran que algunos de los u-PA mutantes (es decir, u-PA/IIIa, u-PA/IIIb y u-PA/IVa) tienen una constante de velocidad de segundo orden ligeramente elevada para la inhibición con respecto a u-PA natural y los mutantes u-PA/Ic, u-PA/IIb y u-PA/IVb tienen una constante de velocidad de segundo orden disminuida para la inhibición con respecto a u-PA natural. Los resultados en la Tabla 18 muestran que la constante de velocidad de segundo orden para la inhibición es espectacularmente elevada para cada una de las variantes de u-PA seleccionadas para la inhibición por el inhibidor PAI-1/69 mutante. Los resultados muestran que cada una de las variantes seleccionadas tiene una mejora superior a 13 veces en la especificidad por el sustrato de inhibidor PAI-1/69, presentando cada una de las variantes u-PA/IIIb, u-PA/IVa y u-PA/IVb mejoras próximas a o superiores a 40 veces en la especificidad.

TABLA 17:

Mutantes de u-PA	Constante de velocidad de 2º orden ($M^{-1}s^{-1}$)	Factor de sensibilidad (u-PA mutante/natural)
u-PA/Ic	$2,4x10^6$	0,3
u-PA/IIb	$2,9x10^6$	0,3
u-PA/IIIa	$9,7x10^6$	1,2
u-PA/IIIb	$1,3x10^7$	1,6
u-PA/IVa	$2,7x10^7$	1,6
u-PA/IVb	$6,8x10^6$	0,8
u-PA natural	$7,5 \times 10^6$	1,0

TABLA 18:

Mutantes de u-PA	Constante de velocidad de 2º orden ($M^{-1}s^{-1}$)	Factor de sensibilidad elevado (u-PA mutante/natural)
u-PA/Ic	$1,0x10^5$	13,7
u-PA/IIb	$1,1x10^5$	15,3
u-PA/IIIa	$1,8x10^5$	24,5
u-PA/IIIb	$2,8x10^5$	37,5
u-PA/IVa	$2,7x10^5$	35,9
u-PA/IVb	$3,2x10^5$	42,6
u-PA natural	$7,5 \times 10^3$	1,0

EJEMPLO 6

Selección de MT-SP1 variante de bibliotecas de fago de MT-SP1 contra el inhibidor de AT3 mutante

Un inhibidor de antitrombina III (AT3) mutante (SEC ID Nº: 5) que contiene una secuencia de hexapéptidos en los residuos del bucle del sitio reactivo (RSL) P4-P3-P2-P1-P1'-P2' de una AT3 natural correspondiente a los residuos de aminoácidos IAGRSL (SEC ID Nº: 478) se mutó para contener una sustitución en estos residuos dando SLGRKI (SEC ID Nº: 479), correspondiente a los residuos de aminoácidos de una secuencia de escisión del complemento C2. El mutante $AT3^{SLGR-KI}$ se usó como "sustrato cebo" en el experimento de selección de proteasas para aislar fago con reactividad mejorada hacia la secuencia de sustrato mutante de una biblioteca de exposición sobre fago de MT-SP1 combinatoria grande. En resumen, para el análisis de selección de la primera generación, 5 µl de una biblioteca de fago 1:100 de SM1 (~ 3×10^{13})-MT-SP1 que es una biblioteca de baja frecuencia mutagénica (es decir, 0,2-0,5% de frecuencia de mutagénesis) que tiene actividad enzimática se combinó en representación igual con 5 µl de biblioteca de fago de 1:100 de SM2 (~ 3×10^{12})-MT-SP1 que contenía una frecuencia de mutagénesis mayor (es decir, 0,9%). Las bibliotecas de fago se mezclaron con 5 µl de heparina (5 ng/µl; de la disolución madre de mucosa intestinal porcina), 5 µl de sustrato $AT3^{SLGR-KI}$ cebo (que oscila en concentraciones de 0 (es decir, 5 µl de H_2O), 0,018 µM, 0,18 µM, 1,8 µM o 18 µM) en presencia de 5 µl (18 µM) de AT3 natural purificada de plasma y 5 µl 10x tampón de actividad MTSP (Tris-HCl 0,5 M, pH 8, NaCl 0,3 M, 0,1% de Tween 30) en un volumen total de 50 µl (es decir, la reacción contuvo 20 µl de H_2O). La reacción se incubó durante 4,5 horas a 37ºC.

Los complejos de fago de MTSP-1-inhibidor de AT3 se capturaron usando Sepharose activada con $CuSO_4$. Se preactivaron 200 µl de Sepharose quelante (Pharmacia) con $CuSO_4$ (100 mM). Sepharose activada con $CuSO_4$ (100 µl) se bloqueó con 2 ml de 0,5% de BSA en tampón PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Las perlas se recogieron de la disolución de bloqueo sedimentando a 6500 rpm durante 60 s seguido de resuspensión en 450 ul de tampón de unión (NaCl 0,5 M, Tris 100 M a pH 8, imidazol 10 mM, 0,1% de Tween 20). Se añadieron 50 µl de la reacción de mezcla de inmunoadsorción anterior a las perlas Sepharose activadas con $CuSO_4$ para capturar los complejos de inhibidor de AT3-fago de MTSP-1 marcados con His. La incubación continuó durante otra 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de inmunoadsorción se centrifugó durante 1 min a 2000 rpm y las perlas Sepharose que contenían los complejos de fago de AT3-inhibidor de MTSP-1 unidos se lavaron con 500 µl de tampón de unión para eliminar los fagos sin unir. La etapa de lavado se repitió 5 veces y las perlas que contenían complejos unidos se transfirieron a tubos nuevos después de cada lavado para evitar cualquier posible "remanente" de fagos no específicos.

Los complejos de fago de MT-SP1- $AT3^{SLGR-KI}$ unidos se eluyeron en 100 µl de tampón de elución (EDTA 0,5 M, pH 8,0). Una alícuota de 50 µl de los fagos eluidos se usó para infectar 3 ml de células activamente en crecimiento TG1

de *E. coli* (A600= 0,5; 0,5 DO = ~ 1,5 x 10^8 colonias/ml) durante 20 minutos a 37ºC. Las bacterias infectadas se sembraron en placas grandes (245 mm x 245 mm) que contenían carbenicilina (75 µg/ml) y se incubaron a 30ºC durante la noche. A la siguiente mañana, las placas se recogieron. Las colonias sobre cada placa se contaron y se compararon con la placa de referencia que no contenía inhibidor $AT3^{SLGR-KI}$. Los resultados de los recuentos de colonias se exponen en la Tabla 19.

TABLA 19: Resultados de la selección de la primera generación

Concentración de $AT3^{SLGR-KI}$ en reacción	Colonias de la selección de la primera generación
$AT3^{SLGR-kI}$ 18 µM	Césped
$AT3^{SLGR-kI}$ 1,8 µM	6088
$AT3^{SLGR-kI}$ 0,18 µM	1712
$AT3^{SLGR-kI}$ 0,018 µM	3700
$AT3^{SLGR-kI}$ 0 µM	840

Las colonias de las placas que contenían $AT3^{SLGR-KI}$- se rasparon en 25 ml de 2YT complementado con carbenicilina (~ 100 µg/ml) después de colocarse las placas en el cuarto frío durante 2 horas para endurecer el agar. Se añadieron 20 ml del medio 2YT que contenía bacterias a 500 ml de la carbenicilina que contenía 2YT y se determinó que A_{600} era 0,13. Las bacterias se cultivaron a una DO = ~0,5 y luego se añadieron ~ 1 x 10^{10} a 2,6 x 10^{13} ufc/ml de fago colaborador (VS M13) (en ~150 µl-200 µl) para la amplificación de las bibliotecas. Después de 1 hora de crecimiento a 37ºC agitando, los cultivos se complementaron con kanamicina a concentraciones finales de 3 µg/ml y se cultivaron durante la noche a 30ºC con agitación. Las células se recogieron y las partículas de fago presentes en el sobrenadante se precipitaron usando una disolución de PEG-NaCl. Para el análisis de la selección de fago de MT-SP1 de segunda generación, las condiciones fueron similares a las de la primera generación, excepto que la reacción contra el sustrato cebo $AT3^{SLGR-KI}$ fue sólo 27 minutos en lugar de 4,5 horas para potenciar la rigurosidad de la selección.

Tras la elución de los complejos de fago de MT-SP1-$AT3^{SLGR-KI}$ unidos como se ha descrito anteriormente se usó una alícuota de 50 µl de los fagos eluidos para infectar 3 ml de células activamente en crecimiento TG1 de *E. coli* (A600= 0,5; 0,5 DO = ~1,5 x 10^8 colonias/ml) durante 20 minutos a 37ºC. Las bacterias infectadas se sembraron en placas grandes (245 mm x 245 mm) que contenían carbenicilina (75 µg/ml) y se incubaron a 30ºC durante la noche. A la siguiente mañana, las placas se recogieron. Las colonias sobre cada placa se contaron y se compararon con la placa de referencia que no contenía inhibidor de $AT3^{SLGR-KI}$. Los resultados de los recuentos de colonias se exponen en la Tabla 20.

TABLA 20: Resultados de la selección de la segunda generación

Concentración de $AT3^{SLGR-KI}$ en reacción	Colonias de la selección de la segunda ronda; (referencia)	Relación de enriquecimiento en comparación con la referencia
$AT3^{SLGR-KI}$ 18 µM	2476 (165)	15:1
$AT3^{SLGR-KI}$ 1,8 µM	1750 (90)	19:1
$AT3^{SLGR-KI}$ 0,18 µM	2012 (110)	18:1
$AT3^{SLGR-KI}$ 0,018 µM	1824 (89)	21:1

Las colonias se recogieron para la posterior caracterización. Las células se cultivaron en 2 ml de 2x YT complementado con carbenicilina (100 µg/ml) y tetraciclina (10 µg/ml) y la preparación de fagos se realizó como se ha descrito (Sambrook, J y col. (1989) Molecular Cloning, A laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory). El fago seleccionado se probó para la actividad enzimática contra un sustrato Ac-SLGR-ACC. Además, el fago seleccionado se seleccionó para resistencia a inactivación por AT3 natural o plasma.

EJEMPLO 7

Expresión y purificación de inhibidores de AT3 mutantes

A. Generación de AT3 variante

Las proteínas de AT3 mutantes para su uso como “sustratos cebo” de captura de proteasas se crearon introduciendo modificaciones en la secuencia de aminoácidos del bucle del centro reactivo (RCL) de AT3 usando la región codificante del gen de antitrombina III (AT3) humana (SEC ID Nº: 612, comprado de Origene Technologies, nº de catálogo TC11083.1) como molde. El ADNc de AT3 se amplificó por PCR usando el cebador directo que tiene la

secuencia de ácidos nucleicos expuesta en SEC ID Nº: 626: **GTCACTGACTGACGT**GGA TCCCACGGGAGCCCTGTGGACATC (que contiene una secuencia de relleno (mostrada en negrita anteriormente), un sitio BamH1 (mostrado en cursiva) y una parte que se hibrida con el gen de AT3 (mostrado en texto sencillo)), y un cebador inverso que tiene la secuencia de ácidos nucleicos expuesta en SEC ID Nº: 628: GTAGCCAACCCTTGTGTTAAGGGAGGCGGAAGCCATCACCACCATCACCA CTAAGAATTC. Tras la amplificación, el ADNc se subclonó en el vector de transferencia de baculovirus pAcGP67b (BD Biosciences SEC ID Nº: 494) usando sitios de restricción Bam y EcoRI. Durante esta etapa de subclonación se añadió tanto una marca 6xHis en el extremo C (SEC ID Nº: 496) como una marca FLAG en el extremo C (DYKDDDDK; SEC ID Nº: 495) de manera que los mutantes de AT3 pudieran aislarse posteriormente por purificación por afinidad. La secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de la proteína de fusión de AT3 clonada, que contiene AT3 fusionada con la marca 6xHis usando un ligador de cuatro aminoácidos GGGS (SEC ID Nº:620), se expone en SEC ID Nº:613 y 614, respectivamente.

Para preparar los sustratos cebo de AT3 mutante para aislar proteasas diana con diversas especificidades, las reacciones de mutagénesis se llevaron a cabo usando el kit de mutagénesis dirigida a sitio Quikchange® (Stratagene) siguiendo las condiciones especificadas por el proveedor para introducir residuos de aminoácidos de secuencias de escisión diana en lugar de la secuencia del bucle del centro reactivo (RCL) de AT3 natural, IAGRSL (SEC ID Nº: 478) (residuos de aminoácidos 422-427 de la secuencia de polipéptidos de AT3 precursor expuesta en SEC ID Nº: 5; y los residuos de aminoácidos 390-395 de la secuencia de polipéptidos de AT3 maduro expuesta en SEC ID Nº: 493).

Un mutante tal, AT3 (AT3/ RRVR-ICE) (SEC ID Nº: 497), se preparó reemplazando residuos de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos IAGRSL natural con los residuos de aminoácidos RRVRKE (SEC ID Nº: 498) de una secuencia de escisión de VEGFR2 elegida como diana. Se preparó otro mutante, AT3 (AT3/ SLGR-KI) (SEC ID Nº: 499), reemplazando la secuencia de aminoácidos IAGRSL natural con los residuos de aminoácidos SLGRKI (SEC ID Nº: 479) de una secuencia de escisión de proteína del complemento C2 elegida como diana.

Para la PCR en Quikchange®, el cebador de RCL de AT3 natural tuvo la siguiente secuencia de ácidos nucleicos que se expone en SEC ID Nº: 630:
GCTGCAAGTACCGCTGTTGTGATTGCTGGCCGTTCGCTAAACCCCAACAG GGTGACTTTC. El cebador de la secuencia diana del complemento C2 tuvo la siguiente secuencia de ácidos nucleicos que se expone en SEC ID Nº: 632:
GCTGCAAGTACCGCTGTTGTGTCGTTAGGCCGTAAAATTAACCCCAACAGGGTGA CTTTC. El cebador de la secuencia diana de VEGFR2 tuvo la siguiente secuencia de ácidos nucleicos que se expone en SEC ID Nº: 634:
GCTGCAAGTACCGCTGTTGTGCGCCGTGTGCGCAAAGAAAACCCCAACAG GGTGACTTTC.

Los vectores que contienen los ADNc de AT3 natural y los vectores que contienen el ADNc de AT3 mutante se transformaron cada uno y se amplificaron en células supercompetentes XL-1 Blue (Stratagene). El ADN de plásmido se purificó de las células usando el kit Qiagen Plasmid Maxi (Qiagen) siguiendo las condiciones especificadas por el proveedor.

B. Expresión de mutantes de AT3

Se usaron células de insecto Sf9 para expresar y purificar proteínas de AT3 naturales y mutantes tanto marcadas con His como marcadas con FLAG usando los vectores de transferencia pAcGP67b que contienen la AT3 descrita anteriormente. Las células Sf9 se adaptaron para el crecimiento en medio libre de suero SF900 II (Invitrogen) y se cultivaron al 85-90% de confluencia en placas de 35 mm. Las células se transfectaron usando el sistema de expresión en baculovirus FlashBac® (Oxford Expression Technologies) siguiendo las condiciones y el protocolo especificado por el proveedor. 500 ng del vector de transferencia de AT3 y 500 ng del vector de recombinación FlashBac® se preincubaron durante 20 min con 5 µl de reactivo de transfección Cellfectin® (Invitrogen) en 1 ml de medio libre de suero SF900 II sin antibióticos, luego se aplicaron gota a gota a células. Cinco (5) horas después de la transfección, las células se centrifugaron y se resuspendieron en 2 ml de medio libre de suero SF900 II con antibióticos (antibiótico/disolución antimicótica; Cellgro) y se incubaron a 28ºC durante 4 días. El virus se expandió en células Sf9 a un título máximo de 1 x 10^6 pfu/ml como se ha determinado por ensayo en placa. Entonces, la AT3 recombinante se expresó usando la línea de células de insecto High Five® (BTI-TNSB 1-4) (Invitrogen) y medio libre de suero Excell™ 405 (JRH Biosciences). Las células se infectaron a una multiplicidad de infección (MOI) entre 0,1 y 1 y se cultivaron en 300 ml de volúmenes de cultivo en matraces Erlenmeyer de 1 l durante 4-5 días agitando a 125 rpm en una plataforma de agitación orbital.

C. Purificación basada en afinidad de proteínas de AT3 naturales y mutantes

Para la purificación basada en afinidad de proteínas de AT3 marcadas con His, los sobrenadantes de los cultivos del Ejemplo 7B se purificaron por centrifugación y filtración usando un filtro de 0,45 µm y se dializaron en un tampón que contenía fosfato de sodio 50 mM a pH 7,5, NaCl 300 mM. La proteína se purificó por cromatografía en columna usando el aparato de cromatografía BioLogic Duoflow™ (Bio-Rad) y 10 ml de resina de afinidad de metal cobalto TALON® (Clontech). La proteína marcada con His unida a la resina se eluyó con un gradiente lineal de fosfato de

sodio 50 mM a pH 7,5, NaCl 300 mM y fosfato de sodio 50 mM a pH 6,5, NaCl 300 mM, imidazol 150 mM. Las fracciones que contenían la proteína se combinaron y se dializaron en tampón de almacenamiento de AT3 (fosfato de sodio 50 mM a pH 6,5, NaCl 300 mM, 5% de glicerol). Para demostrar que la preparación de AT3 purificada contenía la proteína activa se realizó un ensayo de inhibición de MT-SP1 (valoración del sitio activo), como se describe en este documento en el Ejemplo 14 más adelante, con el fin de medir la capacidad de la AT3 dializada para inhibir la capacidad de MT-SP1 para escindir un sustrato. La mezcla de reacción de este ensayo de inhibición de MT-SP1 se evaluó cinéticamente para la escisión de sustrato Ac-RQAR-ACC 0,4 mM (acetil-Arg-Gln-Ala-Arg-ACC) (síntesis por el cliente) en un SpectraMax® M5 (lector de microplacas SpectraMax® M5, Molecular Devices) (Molecular Devices, Inc). "ACC" en el nombre de este sustrato se refiere al grupo saliente 7-amino-4-carbamoilmetilcumarina. El grupo saliente ACC se detectó a longitudes de onda de excitación (Ex) = 380, emisión (Em) = 450 y corte (c/o) = 435. El rendimiento total de la proteína de AT3 marcada con His purificada fue aproximadamente 1-3 mg/l.

Para la purificación basada en afinidad de proteínas de AT3 marcadas con FLAG, los sobrenadantes de los cultivos se purificaron por centrifugación y filtración como se ha descrito anteriormente. El sobrenadante purificado se dializó en solución salina tamponada con Tris (TBS) a pH 7,4 y se añadió a un matraz Erlenmeyer de 1 l nuevo en un volumen total de 300 ml. Se añadieron 2 ml de gel de afinidad anti-FLAG M2 pre-equilibrado (Sigma) y el volumen total se incubó en una plataforma de agitación orbital a 125 rpm durante 3 horas a 4ºC. La proteína de AT3 marcada con FLAG unida a resina se recogió por gravead usando una columna de cromatografía de 20 ml con frita (Bio-Rad). La resina se lavó una primera vez con 5 ml de TBS, una vez con 5 ml de TBST (TBS con 0,1% de Tween-20) y una segunda vez con 5 ml de TBS. Entonces, la proteína de AT3 se eluyó añadiendo 10 ml de TBS que contenían 0,2 mg/ml de péptido FLAG (Sigma). El eluato se concentró y se dializó en tampón de almacenamiento de AT3 (fosfato de sodio 50 mM a pH 6,5, NaCl 300 mM, 5% de glicerol) y la actividad se ensayó como antes usando un ensayo de inhibición de matriptasa (MT-SP1) (valoración del sitio activo) como se ha descrito anteriormente y en el Ejemplo 14A más adelante. El rendimiento total de la proteína de AT3 marcada con FLAG purificada fue aproximadamente 0,5-1 mg/l.

Estas proteínas de AT3 marcadas con FLAG y His purificadas se usaron como captura de proteasas para la identificación de proteasas que reconocen secuencias de sitio diana particulares, por ejemplo, en los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 8

Construcción de bibliotecas de exposición sobre fago de variantes de proteasa

A. Clonación del dominio de la proteasa MT-SP1 natural y C122S (cadena B) en el vector de exposición sobre fagémido pMal-C2

El ADNc (SEC ID Nº: 504) que codifica un dominio de la proteasa MT-SP1 madura (cadena B de MT-SP1) (SEC ID Nº: 505), que contiene los aminoácidos 615-854 de la proteína de MT-SP1 de longitud completa expuesta en SEC ID Nº: 253, se clonó usando los sitios de restricción Nde1 y HindIII en un vector pMal-C2 (SEC ID Nº: 615) (New England Biolabs), que contiene una secuencia conductora STII (TGAAAAAGAATATCGCATTTCTTCTTGCATCTATGTTCGTTTTTTCTATTG CTACAAACGCGTATGCA (SEC ID Nº: 636) para facilitar la secreción, y los ácidos nucleicos que codifican un dominio del extremo C del fago filamentoso M13 GeneIII (SEC ID Nº:616). El ADNc del dominio de la proteasa MT-SP1 se insertó entre la secuencia conductora y el dominio de GeneIII de manera que la construcción final contuvo la secuencia de ácidos nucleicos expuesta en SEC ID Nº: 510, que codifica una proteína de fusión de MT-SP1-extremo N de GeneIII. La secuencia de aminoácidos codificada (SEC ID Nº: 506) de esta proteína de fusión se expone más adelante, con la secuencia conductora de STII (SEC ID Nº: 511) en texto sencillo, el dominio de MT-SP1 maduro en negrita y el dominio de GeneIII del extremo C (SEC ID Nº: 512) en cursiva. * indica la presencia de un codón de terminación en la secuencia de ácidos nucleicos que codifica la proteína.

SEC ID Nº: 506:

mkkniafllasmfvfsiatnayavvggtdadegewpwqvslhalgqghicgaslispnwlvsaahcyi
ddrgfrysdptqwtaflglhdqsqrsapgvqerrlkriishpffndftfdydiallelekpaeyssmvr
piclpdashvfpagkaiwvtgwghtqyggtgalilqkgeirvinqttcenllpqqitprmmcvgflsg
gvdscqgdsgggplssveadgrifqagvvswgdgcaqrnkpgvytrlplfrdwikentgv*sgsssggs*
egggsegggsegggsgggsgsgdfdyekmanankgamtenadenalqsdakgkldsvatdygaaidgf
igdvsglangngatgdfagsnsqmaqvgdgdnsplmnnfrqylpslpqsvecrpfvfsagkpyefsidcdk
*inlfrgvfafllyvatfmyvfstfanilrnkes**

Además de la proteína de fusión de la cadena B de MT-SP1 natural se generó una proteína de fusión de variante de la cadena B de MT-SP1 (CB469) - GeneIII usando el procedimiento descrito anteriormente. La secuencia de aminoácidos de la variante CB469, expuesta en SEC ID Nº: 507, se generó sustituyendo la cisteína por una serina en la posición 122 (basándose en la numeración de la quimotripsina) de la secuencia del dominio de la proteasa MT-SP1 natural, que se muestra en la secuencia anteriormente en cursiva y se expone en SEC ID Nº: 505. Esta secuencia de CB469 se clonó en el vector pMal-C2 como se ha descrito anteriormente. Con el fin de lograr una exposición mejorada, el vector de fagémido que contiene los ácidos nucleicos que codifican esta proteína de fusión de MT-SP1 variante se usó para generar bibliotecas de exposición sobre fago de mutante de MT-SP1 como se describe en el Ejemplo 8B más adelante.

B. Mutagénesis de dominios de proteasas para la generación de bibliotecas de exposición sobre fago de mutantes

La generación de bibliotecas de exposición sobre fago que contienen dominios de proteasas mutados se hizo usando protocolos de mutagénesis por PCR propensa a error convencionales que se conocen en la técnica (Matsumura y col., Methods Mol Biol. 2002; 182:259-67; Cirino y col., Methods Mol Biol. 2003;231:3-9) como se ejemplifica más adelante.

1. Mutagénesis de proteínas de fusión de MT-SP1 de la cadena B

Para la construcción de proteínas de fusión que contienen MT-SP1 mutante, el ADNc de CB469 de MT-SP1 se amplificó a partir del vector pMal-C2 por PRC propensa a error usando el kit de mutagénesis al azar por PCR Diversify® (BD Biosciences, Clonetech) y las siguientes condiciones sugeridas por el proveedor para obtener cinco (5) mutaciones por kilobase. El cebador directo de MT-SP1 usado en esta PCR, que tiene la secuencia de ácidos nucleicos expuesta en SEC ID Nº:508):
GCGCAGATATCGTACCG**CATATG***AAAAAGAATATCGCATTTCTT*, se diseñó para hibridarse dentro de la secuencia conductora STII (con los residuos mostrados en cursiva) y contuvo una secuencia del restricción N (mostrada en negrita). El cebador inverso de MT-SP1, que tiene la secuencia de ácidos nucleicos expuesta en SEC ID Nº: 509: GTGCATGCTGACTGACT**GAGCTC***CCGCTTACCCCAGTGTTCTC,* se diseñó para hibridarse dentro de la porción 3' de la secuencia que codifica el dominio de la proteasa MT-SP1 (con los residuos mostrados en cursiva) y contuvo un secuencia del sitio de restricción Sac1 (mostrada en negrita).

2. Purificación de productos de mutagénesis

La Taq polimerasa se une fuertemente a ADN y, por tanto, no se elimina completamente por el kit de purificación por PCR Qiagen; y su presencia puede interferir con los digestos de restricción en la dirección 3' de productos de PCR (Crowe y col., Nucleic Acids Res. 1991 January 11; 19(1): 184; Wybranietz y col., Biotechniques (1998) 24, 578-580). Por tanto, para eliminar la Taq polimerasa de los productos de PCR naturales y mutantes amplificados del Ejemplo 8B(1), antes de su purificación, a la reacción se añadió lo siguiente: EDTA 5 mM, 0,5% de SDS, 50 ng/µl de proteinasa K. Para eliminar la Taq polimerasa, la mezcla se incubó a 65ºC durante 15 minutos.

Para garantizar que no había molde natural restante (que posiblemente podría interferir con los procedimientos de selección descritos más adelante), el producto de PCR se purificó para eliminar el ADN mensajero. Para separar el vector del producto de PCR, las muestras se cargaron sobre un 1% de gel de agarosa en presencia de 10x tampón de carga en gel Orange G (New England Biolabs) que no co-migra con el producto de PCR o escalera. El producto de PCR se escindió del gel usando un escalpelo. El producto escindido se purificó usando tanto los protocolos del kit de extracción en gel QIAquick® (Qiagen) como del kit de extracción en gel Zymoclean™ (Zymoclean CA, nº de cat. D4001) siguiendo las condiciones especificadas por el proveedor.

Para el kit de extracción en gel Qiagen, el fragmento de gel escindido se solubilizó en tampón QG y lentamente se pasó a través de una columna Qiagen QG, cada una de las cuales tiene una capacidad de unión de aproximadamente 5 - 10 µg, y no contiene más de 2 ml. Se usó un número suficiente de columnas para acomodar el volumen completo de material de partida. Las columnas se centrifugaron en tubos colectores a 14.000 rpm para eliminar cualquier tampón residual QG. Se añadieron 0,7 ml de tampón PE a cada columna y las muestras se incubaron durante 2-5 minutos. Entonces, las columnas se centrifugaron dos veces, durante 1 minuto adicional cada una, a 13.000 rpm para eliminar todo el tampón PE residual. Las muestras se transfirieron a un tubo de microcentrífuga nuevo de 1,5 l, seguido de adición de 50 µl de H_2O e incubación durante dos minutos. El ADN eluido se eluyó por centrifugación a 7000 rpm. El rendimiento típico fue entre el 30% y el 60% de la cantidad de partida de muestra.

Para el kit de extracción en gel Zymoclean™ se usaron tanto una como más de las columnas del kit de extracción en gel Zymoclean™ (cada una de las cuales tiene una capacidad de unión máxima de 5 µg), o una o más columnas del kit Zymoclean™ DNA Clean & Concentrator™ (cada una de las cuales tiene una capacidad de 25 µg), dependiendo de la cantidad de material de partida. Usando este kit, el fragmento de ADN escindido se transfirió a un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, seguido de adición de tres (3) volúmenes de tampón ADB ™ a cada volumen de agarosa escindida del gel. Las muestras se incubaron a 37-55ºC durante 5-10 minutos hasta que la rebanada de gel se había disuelto completamente. La disolución de agarosa disuelta se transfirió a una columna Zymo-Spin I™ en un tubo de recogida y se centrifugó a al menos 10.000 rpm durante 30-60 segundos. Se desechó el flujo continuo de la columna. Se añadieron 200 µl de tampón de lavado a la columna y se centrifugó a al menos 10.000 rpm durante 30 segundos. El flujo continuo se desechó y se repitió la etapa de lavado. Se añadieron 50 µl de agua directamente a la matriz de la columna. El volumen de elución mínimo fue 10 µl para la columna de extracción en gel Zymoclean™ y 35 ml para la columna DNA Clean & Concentrator™. La columna se colocó en un tubo de 1,5 ml y se centrifugó a al menos 10.000 rpm durante 30-60 segundos para eluir el ADN.

Después de la elución usando uno de estos dos procedimientos, las muestras se reunieron y la concentración de ADN se evaluó midiendo la absorbancia de la muestra a 260 nm en una cubeta de UV de 70 µl usando un espectrofluorómetro. La concentración de ADN se calculó según la siguiente ecuación: 1A260 = 50 ng/µl de ADNb.

C. Construcción de bibliotecas de fago de mutantes de proteasa usando el vector de fagémido pMal-C2

Para la construcción de bibliotecas de exposición sobre fago que expresan dominios de proteasa mutante, los productos de PCR digeridos, tal como aquellos obtenidos a partir de la mutagénesis y purificación por PCR de proteasas descritos en el Ejemplo 8A y B anteriormente, se ligaron en el vector de fagémido pMal-C2 descrito anteriormente. Para este procedimiento, el vector se digirió usando Nde1 y Sac1, y el producto se purificó en gel y se combinó en una reacción de ligación (descrita más adelante) con los productos de PCR digeridos con restricción purificados. El peso molecular (MW) del fagémido pSTII-g3 pMal-C2 digerido con Nde1/Sac1 purificado en gel es 5835 pares de bases (pb); el MW del producto de PCR de MT-SP1 digerido con Nde1/Sac1 es 806 pb. Normalmente, para una reacción de ligación de 2 ml, 7,58 µg de vector de corte fueron aproximadamente 1 nM de vector y 3,14 µg de producto de MT-SP1 fueron aproximadamente 3 nM de producto de inserto.

Para la ligación de los productos de MT-SP1, 40 µl (3 nM, 3,14 µg) del producto digerido purificado se mezclaron con: 40 µl (1 nM, 7,58 µg) de vector digerido purificado; 1510 µl de H_2O; 400 µl de 5x tampón de ADN ligasa T4 (Gibco); y 10 µl (10 unidades) de ADN ligasa T4 (New England Biolabs). La reacción de ligación se llevó a cabo durante la noche a 16ºC o a temperatura ambiente durante 4 horas en un volumen de 2 ml. Después de la ligación, la ADN ligasa se inactivó por calor incubando la mezcla de reacción de ligación a 65ºC durante 15 minutos, seguido de adición de 4 ml de tampón de unión de ADN ZymoResearch. Entonces, esta muestra se añadió, 800 µl de una vez, a una columna ZymoResearch de 25 µg. La columna se lavó dos veces con 600 µl de tampón de lavado ZymoResearch y se eluyó con 50 µl de agua, que se había calentado previamente a 42ºC. La recuperación de ADN en porcentaje se evaluó midiendo la absorbancia de la muestra de elución diluida (3 µl de elución en 70 µl de H_2O) a 260 nm usando un espectrofluorómetro. Por ejemplo, para la ligación de 3 ml anterior, si la A260 se correspondió con 0,12 = 140 ng/µl, entonces se determinó que el rendimiento total era aproximadamente 7 µg (que es aproximadamente el 70% de recuperación de ADN de la ligación).

El producto de ligación se sometió a electroporación en células XL-1 Blue que pueden acomodar aproximadamente 500 ng/µl por electroporación. Se añadieron 7,5 µl de una ligación 140 ng/µl por 200 µl de células XL-1 Blue (Stratagene). Las células se añadieron a una cubeta de 0,2 cm de hueco y se sometieron a electroporación en un pulsador de genes (Bio-Rad, CA) usando las siguientes condiciones: voltaje (V) = 2500, capacitancia = 25 (uF), resistencia = 200 ohm. Inmediatamente tras la electroporación, 1 ml de medio SOC (Invitrogen) se añadió a la cubeta. Entonces, las células se transfirieron a 25 ml de medio SOC y se incubaron a 37ºC durante 20 minutos. Tras esta incubación se prepararon cinco (5) alícuotas pequeñas (100 microlitros) de diluciones 100 veces seriadas de las células y se sembraron en placas pequeñas de agar de carbenicilina 2YT y se incubaron durante la noche a 37ºC para contar el número de colonias (representativo del número de clones de la biblioteca generada por electroporación). En un procedimiento, el volumen de cultivo restante se centrifugó para sedimentar las células, seguido de resuspensión en 12 ml de tampón SOC y siembra en placas grandes de agar (245 mm x 245 mm)

complementado con carbenicilina (75 ug/ml) y se cultivaron durante la noche a 30ºC. Alternativamente, para preparar la disolución madre de fago a partir de la biblioteca, las células se añadieron directamente a 500 ml de medio 2YT complementado con carbenicilina (75 ug/ml) con fago colaborador M13KO7 a 1 x 10^{10} UFC/ml y se cultivaron durante la noche a 37ºC.

EJEMPLO 9

Selección de dominios de proteasas variantes a partir de bibliotecas de fago de dominio de proteasa usando captura de proteasas AT3 mutante

A. Selección de complejos de fago de MT-SP1/AT3 mutante y ensayo de lectura basado en ELISA

En este ejemplo, un inhibidor de AT3 mutante que contiene la secuencia de escisión diana del complemento C2 SLGRKI, como se describe en el Ejemplo 7 anterior, se usó como "sustrato cebo" en un experimento de inmunoadsorción diseñado tanto para aislar como para proporcionar una lectura para la presencia de fagos que llevaban MT-SP1 mutante con reactividad mejorada hacia la secuencia de escisión diana. Los fagos se aislaron de bibliotecas combinatorias de exposición sobre fago de MT-SP1 grandes producidas como se describe en los Ejemplos 8A, 8B y 8C anteriores usando el siguiente procedimiento.

1. Interacción con y escisión de variantes de AT3 por fagos que llevan MT-SPL mutante

Los mutantes de MT-SP1 unidos a fago de las bibliotecas de fago se seleccionaron primero usando AT3 mutante que tiene el sitio de escisión diana del siguiente modo. Cada reacción de escisión se llevó a cabo en pocillos duplicados de una placa de poliestireno de 96 pocillos (Nunc Maxysorp) durante 60 minutos a 37ºC incubando los siguientes componentes de reacción en un volumen de 70 µl: 35 µl de fago de la biblioteca de MT-SP1 a 3,14E^{12} UFC/ml; 7 µl de 10x tampón de actividad de MT-SP1 (Tris-HCl 0,5 M, pH 7,4, NaCl 1 M, 1% de Tween20); 7 µl de 10 µM de heparina de bajo peso molecular (BD Biosciences); 14 µl de H_2O; y 7 µl de AT3-SLGRKI mutante marcado con His. Las reacciones de escisión individuales se llevaron a cabo con las siguientes concentraciones de AT3-SLGRKI diferentes: 100 nM, 33 nM, 11 nM, 3,3 nM, 1,1 nM y 0,33 M. Cada reacción se terminó con la adición de 2 µl de 100 mg/ml del inhibidor de proteasas fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo (Pefabloc, Roche Diagnostics). Entonces se añadieron 40 µl de 0,55% de BSA, 0,275% de disolución de Tween 20 y se mezclaron minuciosamente pipeteando arriba y abajo.

2. Captura de complejos de fago de MT-SP1-AT3 usando anticuerpos anti-His

Mientras tanto, los pocillos en otra placa de poliestireno de 96 pocillos (Nunc Maxysorp) se recubrieron durante 1 hora con agitación a temperatura ambiente con 100 µl de 5 ng/µl de estreptavidina (Pierce) en tampón carbonato 0,2 M (pH 9, Pierce). Entonces, los pocillos se lavaron tres veces con 250 µl de PBST, se bloquearon con 200 µl de 0,2% de BSA en PBS durante 2 horas a temperatura ambiente, se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con 100 µl de 5 ng/µl de anticuerpo anti-6HIS biotinilado para capturar mutantes de AT3 marcadas con His y se lavaron minuciosamente con PBST. Entonces, cada muestra de fago de MT-SP1 mutante de la reacción de escisión de AT3 en el Ejemplo 9A(1) se añadió por duplicado a la placa de 96 pocillos recubierta y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Entonces, las placas se lavaron 14 veces con 250 µl de PBST.

3. Lectura basada en ELISA para la selección de complejos de fago de MT-SP1-AT3

Después de lavar, la primera de las dos filas en la placa de microtitulación se usó para llevar a cabo un ensayo basado en ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) para obtener una lectura para la captura de fago. A cada pocillo en esta fila se añadieron 100 µl de una dilución 1:5000 de un anticuerpo anti-fago M13 conjugado con HRP (GE Healthcare) y se dejó que se unieran durante una hora. Entonces, los pocillos en esta fila se lavaron 8 veces usando un lavador de placas Skanwasher (Molecular Devices), seguido de la adición de 100 µl de disolución de sustrato de TMB/peróxido (Pierce) e incubación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Esta reacción se inactivó con 100 µl de H_2SO_4 2 M y se ensayó en un lector de placas SpectraMax® (Molecular Devices) para la absorbancia a 450 nM. Esta lectura se usó como un sustituto de la presencia de complejos de fago-AT3. En este ensayo se observó un aumento en la absorbancia dependiente de la concentración (basado en concentraciones crecientes del cebo AT3-SLGRKI usado en la reacción de escisión en el Ejemplo 9A(1)). Además, cuando el procedimiento se realizó usando rondas sucesivas de inmunoadsorción como se describe en este documento, se observó una elevada absorbancia después de cada ronda, que indica que este procedimiento de inmunoadsorción podría enriquecer sucesivamente el conjunto de fagos para la afinidad por el sitio de escisión diana. Estos datos sugieren que este procedimiento puede usarse para seleccionar, de una biblioteca de fago, proteínas de fusión de dominio de proteasas mutantes que tienen afinidad por una secuencia diana particular. El ensayo de ELISA proporcionó un procedimiento para obtener una lectura para esta selección y enriquecimiento usando la misma placa de 96 pocillos que se usó para la captura basada en afinidad y posterior elución descrita en el Ejemplo 9A(4) más adelante.

4. Elución de fago de MT-SP1 seleccionado

La segundo de las dos filas duplicadas de la placa de microtitulación del Ejemplo 9A(2) se usó entonces para eluir específicamente fagos unidos para su uso en purificación y cribado posteriores. A cada pocillo en esta fila se añadieron 100 µl de HCl 100 mM y se incubaron durante 5 minutos para eluir el fago específicamente unido. El eluato de fago resultante se añadió a un pocillo separado que contenía 33 µl de Tris 1 M a pH 8 para la neutralización ácida antes de la infección. Entonces, los 133 µl de mezcla de fagos neutralizados se añadieron a 1 ml de células XL-1 Blue que se cultivaban a DO600 de 0,5, que luego se incubaron durante 20 minutos a 37ºC y se sembraron en placas de agar 2xYT (245 mm x 245 mm) complementado con carbenicilina. Estas células se usaron en los procedimientos de cribado, secuenciación y purificación posteriores como se describe en los ejemplos más adelante.

Este procedimiento de selección y de ensayo basado en ELISA también se usó para seleccionar y evaluar mutantes de uPA de bibliotecas de uPA, tales como aquellos descritos en los Ejemplos 2 y 3 anteriores.

B. Purificación de fagos que llevan dominios de proteasa seleccionados

Este ejemplo describe un procedimiento para el aislamiento del sobrenadante de fagos que ha sido seleccionado usando inhibidores de cebo. Se determinaron los títulos (ufc/ml) de fagos seleccionados, tales como aquellos recuperados en el Ejemplo 9A anterior. Las disoluciones madres de fagos se diluyeron con PBS y se usaron para infectar células XL-1 Blue de *E. coli* que se cultivaban a una DO600 de 0,5 o aproximadamente 2,1 x 10^8 células/ml. El intervalo de infectividad deseado fue 1000 - 2000 colonias por placa. Las células infectadas se sembraron en agar 2YT complementado con 100 µg/ml de carbenicilina en placas BioAssay de poliestireno cuadradas de 245 mm x 245 mm (Corning) y se dejó que se cultivaran durante 16-20 horas o hasta que el tamaño de la colonia tuviera aproximadamente 2 mm de diámetro. Usando un recolector de colonias automatizado, las colonias individuales se recogieron y se dispersaron en pocillos en una placa de polipropileno de 96 pocillos, conteniendo cada pocillo 150-170 ul de medio 2YT complementado con 100 µg/ml de carbenicilina y 12 µg/ml de tetraciclina. Los pocillos de control se inocularon con células infectadas tanto con fago molde (fago que tiene un dominio de proteasa que se ha usado como molde para la mutagénesis) como con fago que contenía proteínas de fusión que contienen variantes de proteasa inactiva. Las placas inoculadas se taparon con una membrana permeable al aire, se colocaron en una estufa de incubación HiGro (GeneMachines) y se agitaron a 400 rpm a 37ºC durante 14-20 horas.

Después de la incubación, para obtener células en fase logarítmica, se usaron 100 µl de cada pocillo para inocular un pocillo en una placa de 96 pocillos profunda que contenía 1 ml de medio 2YT complementado con 100 ug/ml de carbenicilina y 12 µg/ml de tetraciclina. Entonces, la placa de pocillos profunda se tapó con una membrana permeable al aire y se colocó en la estufa de incubación HiGro® con agitación a 400 rpm a 37ºC con aireación con oxígeno hasta que la densidad celular alcanzó una DO600 de entre 0,4 y 0,6. Un periodo de incubación típico fue entre 4 y 5 horas. Después de la incubación se añadieron 100 µl de una disolución madre de fago colaborador a cada pocillo y la placa se tapó y se agitó de nuevo a 400 rpm durante 5-10 minutos a 37ºC. Después de los 5-10 minutos de agitación, la placa se incubó a 37ºC en un estado estático sin agitación durante 30-45 minutos. Entonces, la agitación se reanudó a 400 rpm durante 15-30 minutos a 37ºC. Tras la agitación se añadieron 100 µl de disolución de kanamicina (400 µg/ml) a cada pocillo para dar una concentración final de 33,3 µg/ml en cada pocillo. La placa se volvió a tapar y se agitó a 400 rpm a 37ºC durante 12 - 16 horas. Para sedimentar las células, la placa se centrifugó entonces a 3500 - 4500 rpm durante 20 minutos a 4ºC. Después de la centrifugación, los sobrenadantes, que contenían en fago aislado, se usaron tanto inmediatamente para el cribado como se describe en los ejemplos más adelante como primero se guardaron a 4ºC.

C. Precipitación con polietilenglicol (PEG) de sobrenadantes de fagos de dominios de proteasa

Este ejemplo describe un procedimiento para eliminar la actividad de proteasa de referencia posiblemente contaminante (a la que son sensibles algunos ensayos de caracterización descritos en este documento más adelante) en sobrenadantes de fagos seleccionados purificados usando precipitación con polietilenglicol. En este procedimiento, después de rescatar los sobrenadantes de fagos que llevan MT-SP1 (tales como aquellos seleccionados y eluidos en el Ejemplo 9A) durante la noche (12-16 horas) con muestras de fago colaborador, se centrifugaron durante 20 minutos a 4ºC a 3500-4500 rpm y de cada pocillo se sacaron 1000 ul de sobrenadante y se transfirieron a un pocillo en otra placa de pocillos profunda de 96 pocillos.

Para la precipitación, 250 µl de una disolución que contiene 20% de PEG (en volumen) en NaCl 2,5 M se añadiron a cada pocillo. La placa se tapó y se mezcló por inversión vigorosa, y luego se colocó en un baño de agua con hielo y se dejó estática durante 1-2 horas. Entonces, la placa se centrifugó durante 60 minutos a 4500 rpm o durante 90 minutos a 3500 rpm. La disolución de sobrenadante de cada pocillo se decantó y la placa se secó dando palmaditas y se dejó que drenara durante 20-30 minutos. El precipitado resultante se resuspendió usando PBS a un volumen final equivalente al 20% del volumen de sobrenadante de fagos original (200 ul) para dar un concentrado 5 veces. Este material se usó tanto inmediatamente en los ensayos descritos más adelante como se guardó a 4ºC hasta que estuviera listo para ser probado.

EJEMPLO 10

Cribado de fagos que llevan dominios de proteasa que tienen elevada reactividad y eficiencia catalítica hacia secuencias de sustrato diana

Las preparaciones de fagos individuales, tales como aquellas descritas en el Ejemplo 9B y 9C, se usaron en diversos ensayos para determinar su especificidad y/o actividad.

A. Análisis de fagos que expresan variantes de dominios de proteasa monitorizando la inhibición de la hidrólisis de péptidos fluorogénicos por proteínas cebo

Como un enfoque para evaluar los clones de fagos que llevan proteasa mutante puede realizarse un ensayo de inhibición bioquímica que compara la capacidad de un inhibidor (serpina cebo) para inhibir la actividad del dominio de proteasa variante seleccionada con su capacidad para inhibir la actividad del dominio de proteasa molde (es decir, la proteasa “parental”) que se usó originariamente en la construcción de las bibliotecas de fagémido. Con este enfoque, la capacidad de los fagos que llevan proteasas mutantes, tales como aquellos recuperados en el Ejemplo 9 anterior, para escindir un sustrato fluorogénico que contiene una secuencia de sustrato diana se evalúa en presencia y en ausencia de una concentración dada de inhibidor cebo, y en comparación con la capacidad del dominio de proteasa molde para escindir la misma secuencia en presencia del mismo cebo. El uso de sustratos de péptidos fluorogénicos es un procedimiento rutinario para la determinación de la especificidad de la proteasa (Zimmerman y col. (1977) Anal Biochem, 78:47-51; Harris y col. (2000) PNAS, 97:7754-7759).

Para el análisis de la inhibición de mutantes de la cadena B de MT-SP1 en comparación con la inhibición del molde de la cadena B de MT-SP1 B (usado para mutación en el Ejemplo 8B(1)), la AT3 variante (con una secuencia diana deseada) puede usarse como inhibidor y Ac-RQAR-ACC puede usarse como sustrato. En este sustrato, la escisión específica del enlace de anilida libera el grupo saliente ACC fluorescente, proporcionando un medio eficiente para determinar las velocidades de escisión para sustratos individuales.

En un ejemplo de un ensayo tal, la capacidad de los fagos que llevan la proteasa uPA, tales como aquellos recuperados en el Ejemplo 3 anterior, para escindir el sustrato fluorogénico Ac-AGR-AMC (SEC ID Nº: 617) se evaluó en presencia y en ausencia de una concentración dada de PAI cebo. Como se ha descrito anteriormente, el uso de un sustrato de péptido fluorogénico 7-amino-4-metilcumarina (AMC) tal es un procedimiento rutinario para la determinación de la especificidad de la proteasa. En este ejemplo, 35 µl de sobrenadante de fagos (tal como el obtenido como se describe en el Ejemplo 3(A)) se transfirieron a tanto un pocillo de ensayo designado como a un pocillo de control designado en una placa de polipropileno de 384 pocillos (CoStar, nº 3658). A los pocillos de ensayo se añadieron 35 µl de 2x tampón de ensayo indirecto que contiene el mismo PAI cebo usado en la selección. La concentración de cebo fue la misma que se usó en la selección. Se añadieron 35 µl de 2x tampón de ensayo indirecto (sin inhibidor) a los pocillos de control correspondientes. Las placas se incubaron a 37ºC durante 60 minutos. Tras la mezcla del fago con inhibidor o tampón de control, a los pocillos se añadieron 10 µl de un sustrato de péptido fluorogénico AGR-AMC, diluido a una concentración final de ensayo de 60 µM en tampón de ensayo indirecto. La fluorescencia se midió usando un lector de placas SpectraMax® de Molecular Devices con excitación a 380 nm, emisión fijada a 460 nm, usando el modo de lectura cinética durante una hora. Adicionalmente se analizaron clones que muestran inhibición potenciada del sustrato diana con respecto a la proteasa molde.

B. Análisis de actividad de proteasa variante usando sustratos de péptidos fluorogénicos

Para evaluar directamente la actividad y especificidad de mutantes de MT-SP1 se realizó un ensayo usando los sustratos de péptidos fluorogénicos Ac-RQAR-ACC (que tiene la secuencia de escisión autocatalítica nativa reconocida por MT-SP1 natural) y Ac-SLGR-ACC (Acetil-Ser-Leu-Gly-Arg-ACC) que tiene la secuencia de escisión del sitio diana C2). Como se observa anteriormente, ACC en los nombres de estos sustratos representa 7-amino-4-carbamoilmetilcumarina, que es el grupo saliente fluorescente. Por tanto, como se observa anteriormente, el uso de sustratos de péptidos fluorogénicos es un procedimiento rutinario para la determinación de la especificidad de la proteasa (Zimmerman y col. (1977) Anal Biochem, 78:47-51; Harris y col. (2000) PNAS, 97:7754-7759). En este ejemplo, la escisión específica del enlace anilida libera el grupo saliente ACC fluorescente, proporcionando un medio eficiente para determinar las velocidades de escisión para sustratos individuales. En este procedimiento, 35 µl de 2x tampón de ensayo indirecto se añadieron a todos los pocillos de prueba. 35 µl del sobrenadante de fagos (aislado como se describe en el Ejemplo 9B) o fago precipitado con PEG resuspendido (aislado como se describe en el Ejemplo 9C) se añadieron a cada uno de los pocillos designados. Después de la adición del fago, la placa se centrifugó a 2000 rpm durante 1 minuto para eliminar las burbujas de aire. 10 µl de cada uno de los sustratos de péptidos (Ac-SLGR-ACC (concentración de ensayo final = 125 µM)) y Ac-RQAR-ACC (concentración de ensayo final = 60 uM)) se diluyeron con 1x tampón de ensayo indirecto y luego se añadieron individualmente a los pocillos apropiados. La tasa de hidrólisis (ROH), medida como unidades de fluorescencia relativa/segundo (UFR/s)); indicativa de la escisión del sustrato, se monitorizó con el tiempo usando un lector de microplacas SpectraMax® M5 (Molecular Devices) usando el modo de lectura cinética.

EJEMPLO 11

Producción, selección, evaluación e identificación de mutantes de MT-SP1

A. Ensayo fluorogénico de mutantes de MT-SP1 de cadena B de la biblioteca de fagémido

Este ejemplo describe un ensayo fluorogénico que se llevó a cabo para analizar la actividad y especificidad de los fagos que llevan el dominio de la proteasa MT-SP1 producidos usando la biblioteca producida como se describe en el Ejemplo 8. La biblioteca de MT-SP1 se preparó como se describe en el Ejemplo 8 anterior, usando la cadena B nativa de MT-SP que tiene una serina en lugar de la cisteína en la posición 122 basándose en la numeración de la quimotripsina (SEC ID Nº: 507) como molde. La biblioteca se preparó como se ha descrito antes, usando el vector pMal-C2 y condiciones de PRC propensa a error recomendadas por el proveedor para lograr una velocidad de mutagénesis aproximada del 0,5%. El rendimiento de esta reacción de mutagénesis fue 4 x 10^9 recombinantes.

La selección de fagos basándose en la tasa de interacción con y escisión de la AT3 variante que contiene la secuencia de sustrato diana (en lugar del RCL nativo; como se describe en el Ejemplo 7) se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 9A usando una forma de 96 pocillos de polipropileno. Para esta selección, 1 x 10^{12} fagos recombinantes se mezclaron con AT3 variante 3,3 nM que llevaba una secuencia de RCL SLGRKI RCL durante 30 minutos. Después de lavar, el fago se eluyó como se describe en el Ejemplo 9A anterior, y se usó para infectar células XL-1 Blue como se describe en el Ejemplo 9B.

Se realizaron rondas sucesivas de selección para enriquecer para la rápida interacción con y escisión de la secuencia de sustrato diana usando procedimientos proporcionados y descritos en este documento. Por ejemplo, los clones seleccionados en la primera ronda se sometieron a una segunda ronda de selecciones como se describe en este documento usando AT3 3,3, 1,1, y 0,33 nM durante una hora como se describe en el Ejemplo 9A(3).

Tras la primera ronda de selección, el sobrenadante de fagos se preparó como en el Ejemplo 9C usando precipitación con PEG de clones seleccionados. Los clones de fago se cribaron usando el procedimiento del Ejemplo 10(B) anterior usando como sustratos fluorogénicos tanto Ac-SLGR-ACC (que contiene secuencia del sitio de escisión diana C2) y Ac-RQAR-ACC (que contiene la secuencia de escisión nativa para el MT-SP1 nativo). Para cada clon, la tasa de fluorescencia (ROF) determinada a partir del ensayo de Ac-SLGR-ACC se comparó con la ROF determinada a partir del ensayo de Ac-RQAR-ACC como medio para comparar la actividad de cada dominio de la proteasa MT-SP1 mutada en la secuencia de sustrato nativa para su actividad en las secuencias de sustrato diana. Las ROF en los ensayos de MT-SP1 mutante también se compararon con la ROF en el ensayo de MT-SP1 (C122S) molde. Los resultados obtenidos con clones individuales se muestran en la siguiente Tabla 21 que enumera números de clones y enumera la tasa de fluorescencia como UFR/s (unidades de fluorescencia relativa por segundo).

Tabla 21: Cribado de fago que lleva el dominio de la proteasa MT-SP1 mutante seleccionado para la tasa de escisión de AT3-SLGRKI

Número de clon de MT-SP1 mutante	Tasa de Ac-SLGR-ACC (UFR/s)	Tasa de Ac-RQAR-ACC (UFR/s)
Molde	1,85	15,6
CPC-0019595	7,1	33
CPC-0023085	0,8	2
CPC-0023230	1,3	4
CPC-0023401	3,9	12
CPC-0023949	0,7	2
CPC-0024129	3,8	15
CPC-0024153	2,5	6
CPC-0024527	4,3	12
CPC-0024715	3,2	12
CPC-0025366	1,3	1
CPC-0025387	6,8	14
CPC-0025533	6,9	23
CPC-0025582	1,7	3

CPC-0025720	2,5	5
CPC-0025866	1,2	4
CPC-0025876	4,0	8

(continuación)

Número de clon de MT-SP1 mutante	**Tasa de Ac-SLGR-ACC (UFR/s)**	**Tasa de Ac-RQAR-ACC (UFR/s)**
CPC-0025890	10,6	33
CPC-0025941	1,0	4
CPC-0025974	9,3	41
CPC-0026100	14,8	25
CPC-0026122	6,5	31
CPC-0026125	17,4	84
CPC-0026200	7,0	21
CPC-0026219	8,0	23
CPC-0026232	7,1	15
CPC-0026597	11,0	34
CPC-0026727	0,8	2
CPC-0026761	7,8	25
CPC-0027290	3,9	12
CPC-0027306	11,0	50
CPC-0027309	8,3	50
CPC-0027326	9,1	54
CPC-0027335	12,3	57
CPC-0027369	2,3	11
CPC-0027399	13,4	99
CPC-0027484	2,5	12
CPC-0027516	3,4	17
CPC-0027617	1,4	7
CPC-0027706	0,4	1
CPC-0027718	2,1	7
CPC-0027797	5,5	15
CPC-0027841	2,7	9
CPC-0028017	5,1	16
CPC-0028333	5,6	17
CPC-0028341	5,5	26

B. Identificación de fagos de mutantes de MT-SP1 seleccionados por secuenciación de ADN

Este ejemplo describe un procedimiento usado para la identificación de clones de fagos positivos que se prepararon como se describe en los ejemplos previos y se seleccionaron basándose en los resultados de un ensayo fluorogénico tal como el descrito en el Ejemplo 10B anterior. Para este procedimiento, clones individuales se mezclaron con células XL-1 Blue de *E. coli* para la infección y los cultivos se cultivaron durante la noche con agitación a 37ºC. El ADN de plásmido se purificó del cultivo durante la noche usando un kit de preparación de plásmidos (Qiagen), y el ADN se envió para secuenciación para la identificación de los mutantes.

En un ejemplo de este procedimiento, las secuencias de aminoácidos de mutantes de MT-SP1 de cadena beta seleccionados del Ejemplo 11A anterior se identificaron usando las etapas explicadas resumidamente anteriormente.

El cebador de secuenciación que se usó para la identificación de estos clones se expone en SEC ID Nº: 618: S'GGTGTTTTCACGAGCACTTC3' . Los resultados obtenidos analizando los datos de secuenciación se exponen en la siguiente Tabla 22. Esta tabla sólo enumera los mutantes con residuos que se ha encontrado que están mutados en más de una cepa aislada. La Tabla 22 enumera las mutaciones/posiciones de aminoácidos para cada clon en comparación con la secuencia de la cadena B de MT-SP1 natural (SEC ID Nº: 505), que se determinó por análisis de datos de secuenciación. La numeración de aminoácidos es según la numeración de la quimotripsina. SEC ID Nº también se enumeran para tanto la secuencia de residuos de aminoácidos que codifica el dominio de la proteasa MT-SP1 (cadenas B) que contiene las mutaciones de aminoácidos indicadas como también para la secuencia de residuos de aminoácidos que codifica la proteína MT-SP1 de longitud completa que tiene las mismas mutaciones.

Tabla 22: Mutantes de MT-SP1 seleccionados

Número de clon de MT-SP1 mutante	Mutación de aminoácidos (numeración de la quimotripsina)	SEC ID Nº (dominio de proteasa):	SEC ID Nº (longitud completa):
CPC-0019595	C122S/I136TIN164D/T166NF184(A)L/D217V	516	537
CPC-0023085	I41F/C122S	517	538
CPC-0024153	I41F/C122S/A126T/V244G	518	539
CPC-0025366	D23E/141F/T98P/C122S/T1441I	519	540
CPC-0025387	I41F/C122S	520	541
CPC-0025582	I41F/C122S/L171F/V244G	512	542
CPC-0025720	C122S/H143R/Q175R	522	543
CPC-0025876	141F/C122S/L171F	523	544
CPC-0025974	C122S/R230W	524	545
CPC-0026100	I41F/C122S/I154V/V244G	525	546
CPC-0026232	I41F/L52M/C122S/V129D/Q221(A)L	526	547
CPC-0027399	F99L/C122S	527	548
CPC-0027706	F97Y/C122S/I136V/Q192H/S201I	528	549
CPC-0027797	H71R/C122S/P131S/217V	529	550
CPC-0028017	C-122S/D217V	530	551
CPC-0028333	T65K/F93L/F97Y/C122S/D217V	531	552

EJEMPLO 12

Preparación y caracterización de cantidades grandes de la proteasa MT-SP1 unida a fago seleccionada

A. Preparación a gran escala de fago de MT-SP1

Este ejemplo describe la preparación de grandes cantidades de fagos que llevan los dominios de la proteasa MT-SP1 seleccionada para el análisis y el posterior uso de los dominios de proteasa seleccionada en procedimientos en la dirección 3' tales como traducción *in vitro* en las proteasas MT-SP1 completas. Para este ejemplo, colonias que llevan fagos individuales seleccionadas como en el Ejemplo 11 anterior se cultivaron durante la noche en medio 2YT complementado con carbenicilina, a una concentración final de 50 µg/ml, y tetraciclina, a una concentración final de 12 µg/ml, en matraces Erlenmeyer pequeños estériles de tapón naranja de Corning durante la noche. Para preparar las disoluciones madre de glicerol se añadieron 85 µl de glicerol al 60% a 500 µl de cada cultivo seguido de almacenamiento a -80ºC. El volumen restante de cada cultivo se añadió a un matraz con deflectores de cuello ancho de 2 l que contenía 500 ml de medio 2YT complementado con carbenicilina y tetraciclina. Alternativamente, esta etapa se realizó en un matraz de 500 ml en un volumen de 50 ml. El cultivo se cultivó hasta que se alcanzó una DO600 de 0,5.

Se añadió fago colaborador M13KO7 al cultivo para dar $1E^{10}$ UFC/ml y el cultivo se incubó durante 1 hora a 37ºC. Se añadió kanamicina a una concentración final de 30 µg/ml. Los cultivos con fago colaborador se rescataron durante la noche por incubación a 37ºC. Tras el cultivo durante la noche, las muestras se centrifugaron a 6000 rpm durante 15 minutos. Se añadió un volumen de disolución de PEG/NaCl (20% de PEG 8K/NaCl 1,5 M) por 5 volúmenes de cultivo. Entonces, la muestra se agitó a 4ºC durante 20 minutos. Las muestras se centrifugaron a 10.000 rpm durante 20 minutos y los sobrenadantes se eliminaron. Después de una segunda etapa de

centrifugación a 10.000 rpm, el sedimento se resuspendió en 5 ml (para el volumen de 500 ml inicial) o 1 ml (para el volumen de 50 ml inicial) de PBS. Las células precipitadas que no se resuspendieron se eliminaron por una breve centrifugación a 14.000 rpm durante 2 minutos. Se añadió glicerol, al 10% en volumen, al sobrenadante que contenía las células resuspendidas. Las células se congelaron a -80ºC.

B. Ensayo de fago preparado usando sustratos ACC y QF

Este ejemplo describe un ensayo fluorogénico usado para evaluar la actividad y especificidad de los fagos preparados en el Ejemplo 12A. Clones de fagos que llevan MT-SP1 mutante precipitados con PEG, preparados usando el cultivo de 50 ml de volumen como se describe en el Ejemplo 12A, se normalizaron a $1E^{13}$ partículas/ml. Entonces, el fago se ensayó enzimáticamente usando los sustratos fluorogénicos ACC y QF (fluorescencia extinguida, de "Quenched Fluorescence") del siguiente modo. Se añadieron 5 µl de fago (a $1E^{13}$ partículas/ml) a cada pocillo en una placa de microtitulación de medios pocillos de polipropileno negra Costar (Corning) junto con 5 µl de 10x tampón de ensayo de MT-SP1, 35 µl de H_2O y 5 µl de sustrato en un volumen total de 50 µl. Los sustratos usados en los pocillos individuales fueron: Ac-SLGR-ACC (concentración final 120 uM), Ac-RQAR-ACC (concentración final 60 uM), o los siguientes sustratos de fluorescencia extinguida: SLGR-KI y RQAR-SA (usados ambos a la concentración final 0,625 uM). El sustrato Ac-SLGR-ACC se usó para evaluar la escisión por los clones de MT-SP1 mutante de la secuencia de escisión diana (complemento C2), mientras que el sustrato Ac-RQAR-ACC se usó para evaluar la escisión de la secuencia de escisión diana nativa por MT-SP1. Asimismo, el sustrato SLGR-KI se usó para evaluar la escisión de la secuencia de escisión diana (complemento C2), mientras que el sustrato RQAR-SA se usó para evaluar la escisión de la secuencia de escisión diana nativa por MT-SP1. La relación de estas dos tasas de escisión fue una medida cuantitativa de la especificidad de las proteasas seleccionadas por la nueva secuencia de escisión elegida como diana. La comparación de estas relaciones para una proteasa variante seleccionada y la proteasa estructural original correspondiente (es decir, parental) indicó si la proteasa seleccionada presentó selectividad potenciada hacia la nueva secuencia de escisión elegida como diana. Para la lectura de ACC, el lector de placas SpectraMax® se ajustó para la excitación a 380 nM y para detectar la emisión a 460 nM, con un corte de 435 nM. Para la lectura de QF, el lector de placas SpectraMax® se ajustó para la excitación a 490 nM, para detectar la emisión a 520 nM, con un corte de 515 nM. Los resultados de este ensayo se exponen en la siguiente Tabla 23. Como antes, SEC ID Nº se enumeran para tanto la secuencia de residuos de aminoácidos que codifica los dominios de la proteasa MT-SP1 (cadenas B) que contienen las mutaciones de aminoácidos indicadas como también para la secuencia de residuos de aminoácidos que codifica la proteína de MT-SP1 de longitud completa que tiene las mismas mutaciones, como se ha determinado por secuenciación, como se describe en el Ejemplo 11B anterior. Los números de UFR (unidades de fluorescencia relativa) se corresponden con las tasas de hidrólisis observadas en una reacción de 60 minutos a 37ºC para cada sustrato.

Tabla 23: Ensayo cinético de **clones** de fago que llevan el dominio de proteasa MT-SP1 seleccionada

Número de clon de MT-SP1 mutante	**Mutación de aminoácidos (numeración de la quimotripsina)**	**SEC ID Nº (dominio de proteasa):**	**SEC ID Nº (longitud completa):**	**Ac-SLGR-ACC (UFR/s)**	**Ac-RQAR-ACC (UFR/s)**	**SLGR-KI (UFR/s)**	**RQAR-SA (UFR/s)**
Molde	C122S	507	515	2,4	23,5	0,12 .	0,11
CPC-0028341	141T/C122S/P173S/Q209L	531	553	10,9	56,8	0,36	0,48
CPC-0033634	F97L/C122S/F234L	533	554	6,2	37,2	0,21	0,19
CPC-002S971	C122S/Q175R	534	555	3,4	11,0	0,20	0,18
CPC-0027484	N95K/C122S	535	556	2,0	9,5	0,07	0,05
CPC-0028993	Y60(G)S/C122S	536	557	0,5	1,0	0,02	0,01
* UFR/s= unidades de fluorescencia relativa / segundo (tasa de hidrólisis)							

EJEMPLO 13

Expresión de proteínas de mutantes de MT-SP1 seleccionadas usando traducción *in vitro*

Este ejemplo describe la expresión de dominios de la proteasa MT-SP1 seleccionados y cribados como en los ejemplos descritos antes, que no son parte de una proteína de fusión de genes III.

A. Subclonación de la secuencia de MT-SP1 en un vector IVEX modificado

Con el fin de expresar dominios de la proteasa MT-SP1 seleccionados en fago, como se describe en los ejemplos anteriores, que no se sintetizan como proteínas de fusión de genes III, la región codificante para el dominio de la proteasa MT-SP1 que contiene la secuencia de activación del extremo N y una marca 6xHis en el extremo C se clonó en el vector de traducción *in vitro* pIVEX.2.3d RTS (Roche; SEC ID Nº: 559)) usando los sitios de restricción NdeI y XhoI. La secuencia de aminoácidos del extremo N completa de pIVEX:2.3d.MT-SP1 que precede al sitio de escisión RQAR se expone en SEC ID Nº: 558: MEKTRHHHHHHSGSDCGLRSFT**RQAR**. Los residuos que codifican las proteínas de la cadena B de MT-SP1, que se seleccionaron usando bibliotecas de fagémido como se ha descrito anteriormente, se ensayaron usando procedimientos de cribado fluorogénicos como se describe en el Ejemplo 10B y 11A, y se secuenciaron como se describe en el Ejemplo 11B, se subclonaron en el vector pIVEX.2.3d.MT-SP1 usando los sitios de restricción internos SphI y BsrGI. Se crearon seleccionadores de fagémido que tienen mutaciones en la secuencia de MT-SP1 que estaban fuera de estos sitios internos para su uso en este procedimiento por mutagénesis por PCR.

B. Expresión de MT-SP1 por traducción *in vitro*

La expresión de los dominios de la proteasa MT-SP1 usando un kit de traducción *in vitro*, el kit de disulfuro de *E. coli* RTS 100 (Roche Applied Science), se realizó usando condiciones especificadas por el proveedor con las siguientes optimizaciones: los componentes de la disolución de reacción de 50 µl se modificaron para incluir 12 µl de mezcla de aminoácidos, 10 µl de mezcla de reacción, 12 µl de lisado, junto con la adición de 5 µl de tampón Hepes 1 M a pH 8, 2,5 µl de Tween-2012 nM, 2,5 µl de la proteína disulfuro isomerasa (PDI) y 6 µl de la chaperona RTS GroE Supplement (Roche Applied Science). La mezcla de alimentación de 1 ml también se modificó para incluir 168 µl de mezcla de aminoácidos, 24 µl de metionina, 608 µl de mezcla de alimentación, 100 µl de Hepes 1 M a pH 8, 50 µl de Tween-20 12 nM y 50 µl de agua. La reacción de traducción *in vitro* (IVT) se incubó en un agitador de placas a 30ºC durante 18 horas.

C. Purificación de MT-SP1 marcada con His

Tras la reacción de traducción *in vitro* (IVT), la proteína insoluble se purificó por centrifugación y se transfirió a un tubo nuevo. El sobrenadante purificado (con un volumen de aproximadamente 45 µl) se enrasó a un volumen final de 1 ml en fosfato de sodio 50 mM a pH 7,5, NaCl 300 mM. La disolución se aplicó a 300 µl de resina TALON® preequilibrada en una columna de cromatografía con frita de 2 ml (Clontech) y se dejó que circulara por gravedad. La columna se lavó con 3 ml de una disolución que contenía fosfato de sodio 50 mM a pH 7, NaCl 300 mM e imidazol 7,5 mM; y se eluyó con 600 µl de una disolución que contenía fosfato de sodio 50 mM a pH 6,5, NaCl 300 mM e imidazol 75 mM. El eluato se dializó en solución salina tamponada con fosfato con 0,1% de Tween-20 (PBST) y se concentró a 20 µl. Normalmente, el rendimiento de proteasa purificada fue aproximadamente el 70%.

EJEMPLO 14

Caracterización de dominios de la proteasa MT-SP1 mutada

Este ejemplo describe la caracterización de los dominios de la proteasa MT-SP1 mutante mutada que se produjeron como en el Ejemplo 13 anterior.

A. Valoración de sitios activos de reacciones de IVT

Para evaluar la actividad de proteasa, la valoración de sitios activos de dominios de la proteasa MT-SP1 mutante traducidos *in vitro* se realizó en sobrenadante purificado con el inhibidor de MT-SP1 M84R Ecotin, como se ha descrito (Takeuchi y col., (1999) PNAS 96,11054-11061). Para este ensayo, la proteína de IVT se diluyó a una concentración final de 1:10,000 en 1x tampón de actividad de MT-SP1 y se incubó con Ecotin 15 nM en diluciones seriadas 1:2,5 durante 1 hora a 30ºC. La reacción se evaluó cinéticamente para la escisión del sustrato Ac-RQAR-ACC 0,4 mM en un lector de microplacas SpectraMax® M5 (Molecular Devices, Inc). El grupo saliente ACC se detectó a longitudes de onda de excitación (Ex) = 380, emisión (Em) = 450 y corte (c/o) = 435. Los puntos de ensayo que muestran actividad fraccionaria entre el 20% y el 80% de la actividad sin inhibir se representaron en una gráfica de actividad frente a la concentración de Ecotin, y se dibujó una línea por los puntos. El corte con el eje x de la línea se usó para establecer la concentración activa de la proteasa por IVT. La reacción se representó gráficamente, representando la parte lineal de la curva la concentración activa de la proteasa por IVT. Por tanto, la concentración de sitios activos (expuesta para varios mutantes en la Tabla 24 más adelante; conc. de sitio activo) se determinó usando la valoración de sitios activos.

B. Ensayo de mutantes de dominios de la proteasa MT-SP1 por IVT con sustratos ACC y QF

Varios selectores de fago de MT-SP1 producidos por IVT se evaluaron para elevada especificidad por el sitio de escisión de RCL mutante con respecto al sitio de escisión de MT-SP1 RQAR nativo por ensayos enzimáticos cinéticos de fluorescencia extinguida (QF). Los sobrenadantes de IVT, purificados como se describe en el Ejemplo 13C anterior, se diluyeron 1:10.000 en 1x tampón de actividad de MT-SP1 y se incubaron con 6,25 µM de tanto el sustrato QF de RQAR-SL nativo como el sustrato de escisión de C2 de RCL mutante; SLGR-KI. La escisión se evaluó usando un lector de placas SpectraMax® M5 (Molecular Devices) con longitudes de onda de Ex = 490, Em = 520 y c/o = 515. La especificidad relativa de la proteasa producida por IVT para la secuencia diana de RCL con respecto a la secuencia nativa se calculó usando la relación de UFR/s (unidades fluorescentes relativas por segundo) para SLGR-KI y RQAR-SL. Los resultados se exponen en la siguiente Tabla 24. En la columna rotulada SEC ID Nº: las SEC ID Nº que exponen la secuencia de aminoácidos de los dominios de proteasa que contienen las mutaciones de aminoácidos indicadas se enumeran primero; y las SEC ID Nº que exponen la secuencia de residuos de aminoácidos que codifica MT-SP 1 de longitud completa que contiene las mutaciones de aminoácidos indicadas se muestran entre paréntesis. Los números de UFR indican las unidades de fluorescencia relativa medidas (tasa de hidrólisis) para cada sustrato.

Tabla 24: Ensayo cinético de dominios de proteasa MT-SP1mutantes

Número de clon de MTSP1 mutante	**Mutación de aminoácidos (numeración de la quimotripsina)**	**SEC ID Nº:**	**Conc. de sitios activos**	**Ac-SLGR-ACC UFR/s**	**Ac-RQAR-ACC UFR/s**	**Ac-SLGR-KI QF UFR/s**	**Ac-RQAR-SA QF UFR/s**
CPC-0025720	C122S/H143R/ Q175R	522 (543)	3,9	0,10	0,46	0,05	0,04
CPC-0025876	141F/C122S/L171F	523 (544)	2,5	0,10	0,39	0,00	0,01
CPC-0027399	F99L/C122S	527 (548)	4,2	0,55	9,84	0,04	0,09
CPC-0027797	H71R/C122S/P 131S/D217V	529 (550)	3,7	0,31	1,62	0,14	0,19
CPC-0028017	C122S/D217V	530 (551)	4,7	1,42	7,29	0,38	0,50
CPC-0028333	T65K/F93L/F97 Y/C122S/D217V	531 (552)	3,6	1,05	5,97	0,37	0,51
Molde	C122S	507 (515)	3,5	0,22	3,58	0,05	0,06

EJEMPLO 15

Expresión de proteínas de mutantes de MT-SP1 seleccionados como proteína purificada

A. Transferencia del dominio de la proteasa MT-SP1 en el vector pQE

Un subconjunto de clones de fago que llevan dominios de la proteasa MT-SP1 ensayados en los ejemplos previos se seleccionó para la transferencia de la secuencia del dominio de la proteasa MT-SP1 en un vector de expresión pQE30 que se modificó previamente para la expresión del dominio de la proteasa MT-SP1 natural. El kit de clonación por PCR InFusion DryDown (Clonetech) se usó para transferir clones seleccionados en pQE30-MT-SP1 (SEC ID Nº: 624) usando condiciones especificadas por el proveedor y como se describen por Benoit y col. (2006), Protein Expression & Purification 45:66-71. Para este procedimiento, una parte del ADN del clon de fago que codifica el dominio de la proteasa MT-SP1 se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el cebador directo pQE-Insert-F2:
TTCACGAGACAGGCTCGTGTTGTTGGGGGCACGGAT (SEC ID Nº: 560) y el cebador inverso pQE-Insert-R3:
CAGCTAATTAAGCTTATTATACCCCAGTGTTCTCTTT (SEC ID Nº: 561), llevando cada uno colas 5' no hibridantes. El plásmido pQE30-MT-SP1 sin el dominio de la proteasa MT-SP1 se linealizó usando PCR con el cebador directo: pQE-Linear-F2: **ACGAGCCTGTCTCGTGAA**TGACCGCAGCCC (SEC ID Nº: 562) y el cebador inverso: pQE-Linear-R1:
TAATAAGCTTAATTAGCTGAGCTTGGACTCC (SEC ID Nº: 563) seguido de tratamiento de los productos de PCR tanto donantes como aceptores con la enzima DpnI. Para cada secuencia de cebador de linealización expuesta anteriormente, la región de homología de 18 nt de longitud, una cola de cebador de 5' no hibridante, se muestra en negrita. Entonces, tanto el ADN aceptor como el donante se mezclaron juntos, y la reacción InFusion se ejecutó en un volumen de 10 µl usando condiciones especificadas por el proveedor. 2 µl de la mezcla de reacción se transformaron en 50 µl de células competentes TOP10F' de *E. coli* (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las colonias se seleccionaron en placas de agar de LB complementado con 100 ppm de carbenicilina. Se aisló ADN de plásmido de los clones seleccionados y se secuenciaron usando el cebador directo MT-SP1-5F: GGAGAAACCGGCAGAGTAC (SEC ID Nº: 564) y el cebador inverso MT-SP1-5R: GGTTCTCGCAGGTGGTCTG (SEC ID Nº: 565) para verificar la correcta transferencia. Estos cebadores se hibridan completamente.

B. Expresión, replegamiento y purificación de dominios de la proteasa MT-SP1 mutada

Los plásmidos que codifican el dominio de proteasa de variantes de MT-SP1 en el vector pQE30 (Qiagen) descritos en el Ejemplo 15B anterior se transformaron en células BL21-Gold(DE3) de *E. coli* (Stratagene). Cultivos de iniciador pequeño que contienen 1 ml de LB complementado con 100 µg/ml de carbenicilina se inocularon a partir de colonias y se incubaron durante entre 8 y 10 horas a 37ºC. Se usaron 100 µl de este cultivo para inocular 50 ml de 2x medio YT complementado con 100 µg/ml de carbenicilina y se cultivaron durante la noche. En tubos cónicos de 50 ml (Corning), las células se recogieron por centrifugación, luego se lisaron. Los cuerpos de inclusión (IB) se aislaron con el reactivo BugBuster® (Novagen) usando las condiciones especificadas por el proveedor. Los sedimentos de IB se solubilizaron con 1 ml de una disolución desnaturalizante que contenía Tris 100 mM a pH 8, GdmHCL 6 M y DTT 20 mM. Después de eliminar cualquier material insoluble por centrifugación en tubos de microcentrífuga (20.000 x g durante 10 min), el sobrenadante se diluyó en 40 ml de disolución de replegamiento que contenía arginina 1,5 M, Tris 100 mM a pH 8, NaCl 150 mM, glutatión reducido 5 mM y glutatión oxidado 50 µM en tubos cónicos de 50 ml (Corning). Los tubos se colocaron horizontalmente en una plataforma Nutator (Fisher Scientific) a 4ºC durante 3-4 días. Entonces, las variantes de MT-SP1 replegadas, todavía no activadas, se dializaron extensivamente a temperatura ambiente contra Tris 25 mM a pH 8, NaCl 25 mM durante 3-4 días. Tras la eliminación de la arginina durante la diálisis pudieron activarse las variantes de dominios de la proteasa MT-SP1.

Entonces, las preparaciones brutas de variantes de dominios de la proteasa MT-SP1 activada se purificaron por cromatografía en una columna HiTrap™ Q HP de 5 ml (GE Healthcare) unida a un sistema AKTA que operaba en modo automatizado, permitiendo el procesamiento de hasta siete variantes por ronda. El tampón de electroforesis fue Bis-Tris 25 mM a pH 6,5 y la MT-SP1 purificada se eluyó dentro de un gradiente de 50 ml a NaCl 350 mM. Las fracciones activas se reunieron, luego se cambió el tampón a PBS + benzamidina 20 mM y se concentró a 0,5-10 mg/ml usando dispositivos Amicon-Ultra 15 (Millipore) con un MWCO de 10 kDa. Finalmente, las alícuotas se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se guardaron a -80ºC.

EJEMPLO 16

Preparación de cebos del inhibidor PAI mutante biotinilado

Este ejemplo describe procedimientos que se usaron para expresar y purificar proteínas del inhibidor PAI mutante, marcado con biotina para la captura sobre superficies recubiertas con estreptavidina, para su uso en la selección de proteasas uPA variantes de bibliotecas de uPA. Estos inhibidores PAI mutantes también son útiles para la selección de algunas proteasas MT-SP1 variantes de bibliotecas de MT-SP1, dependiendo de la variante de MT-SP1 y la secuencia del RCL usada en el PAI.

A. Biotinilación del extremo N de 6xHis-PAI-1

Para la biotinilación de 6xHis-PAI-1, o las variantes del bucle del centro reactivo del mismo, PAI-1 natural marcado con His (SEC ID Nº: 625) y variantes de PAI-1 marcado con His, como se describen en este documento en el Ejemplo 1, se transformaron en la cepa huésped Rosetta-2 (DE3)pLysS (Novagen). La expresión se llevó a cabo esencialmente como se ha descrito (Blouse, G. E., Perron, M. J., Thompson, J. H., Day, D. E., Link, C. A., y Shore, J. D. (2002) Biochemistry 41 (40), 11997-12009), con las siguientes modificaciones. La inducción se llevó a cabo durante tres horas a 30ºC en 2x medio YT complementado con 0,2% de glucosa, 100 ug/ml de carbenicilina y 10 ug/ml de cloranfenicol (Cm). Entonces, la fracción activa de 6xHis-PAI-1 se purificó a partir de los lisados celulares como se ha descrito (Blouse, G. E., Perron, M. J., Kvassman, J. O., Yunus, S., Thompson, J. H., Betts, R. L., Lutter, L. C., y Shore, J. D. (2003) Biochemistry 42(42), 12260-12272; Kvassman, J.-O., y Shore, J. D. (1995) Fibrinolysis 9, 215-221).

Las variantes de 6xHis-PAI-I se biotinilaron preferencialmente en el extremo N usando el reactivo escindible de disulfuro EZ-Link NHS-SS-PEO_4-Bioti (PIERCE, Rockford, IL nº 21442). Las reacciones se llevaron a cabo a pH 6,2, durante 4 horas, a 4ºC sobre hielo en un tampón que contenía NaPi 50 mM/NaCl 300 mM/EDTA 1 mM. La reacción se inició mediante la adición de un exceso molar de 5 veces de reactivo de biotinilación disuelto en DMSO. La concentración final de DMSO en la reacción se mantuvo a menos del 1%. La reacción de biotinilación se inactivó mediante la adición de Tris 0,5 M/NaCl 1,0/EDTA 10 mM, pH 7,4, a una concentración de Tris final de 20 mM. El reactivo de biotinilación en exceso se eliminó por diálisis extensiva contra un tampón de almacenamiento que contenía NaPi 50 mM/NaCl 300 mM/EDTA 1 mM, pH 6,2. La concentración de PAI-1 en la disolución resultante se confirmó usando un coeficiente de extinción de 0,93 ml mg^{-1} cm^{-1} (véase: Kvassman, J.-O., y Shore, J. D. (1995) Fibrinolysis 9,215-221). El grado de biotinilación se determinó usando el kit EZ-Quant HABA/Avidin (PIERCE, Rockford, IL, nº 28005), siguiendo las condiciones especificadas por el proveedor, y normalmente estuvo entre 1,0 y 1,2 moles de biotina por 1 mol de variante de PAI-1.

B. Biotinilación *in vivo* de PAI: Biotinilación de BRS-TEV-OptiPAI-1^{estab} *in vivo*:

Este ejemplo describe un procedimiento que se usó para biotinilar *in vivo* PAI. En este ejemplo, una secuencia de reconocimiento apropiada se incorporó en el gen que codifica la molécula cebo de manera que la elección como

diana de la biotina del cebo pudiera llevarse a cabo en células en crecimiento, en lugar de llevarse a cabo con cebo purificado *in vitro.* Un gen que codifica la proteína PAI-1 estable (pAI-1^{estab}, que tiene la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 567), que tiene las mutaciones N150H, K154T, Q319L y M3541 (Berkenpas, M. B., Lawrence, D. A., y Ginsburg, D. (1995) EMBO J. 14(13), 2969-2977), se diseñó para contener las siguientes regiones en el siguiente orden: 1) codón de iniciación, 2) secuencia de reconocimiento de biotina (BRS), 3) secuencia de proteasa del virus del grabado del tabaco (TEV), 4) secuencia codificante de PAI, 5) codón de terminación; con optimización de codón de *Escherichia coli*. Este gen PAI-1^{estab} sintético se clonó en el vector de expresión comercial pET21-a (Novagen, Madison, WI) (SEC ID Nº: 566) usando las enzimas de restricción *Xba*I y *Hind*III produciendo el plásmido pCAT0002 (SEC ID Nº: 619), que expresó PAI-1 optimizado (OptiPAI-1; codificado por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID Nº: 621, en la que el residuo de posiciones de aminoácidos 3-17 y 20-26 se corresponde con los sitios BRS y TEV, respectivamente) usando el sistema de expresión T7. Entonces, el plásmido pCAT0002 se cotransformó en células competentes BL21-Gold (DE3) de *E. coli* (Stratagene, San Diego, CA) que llevaban el plásmido pBirA (descrito en Asai y col., (1999) J. Biol. Chem. 274:20079-20078), que expresa por incremento la biotina ligasa de *E. coli*, BirA. Los transformantes se seleccionaron en placas de agar de Luria-Bertani (LB) complementado con 100 ug/ml de carbenicilina y 10 µg/ml de cloranfenicol (Cm).

La expresión de BRS-TEV-OptiPAI-1^{estab} (SEC ID Nº: 621) y las variantes del bucle del centro reactivo del mismo se llevó a cabo esencialmente como se ha descrito (Blouse, G. E., Perron, M. J., Thompson, J. H., Day, D. E., Link, C. A., y Shore, J. D. (2002) Biochemistry 41(40), 11997-12009), con las siguientes modificaciones. La inducción se inició mediante la adición de IPTG 0,1 mM y D-biotina 0,1 mM durante tres horas a 30ºC en 2x medio YT complementado con 0,2% de glucosa, 100 µg/ml de carbenicilina y 10 µg/ml de cloranfenicol (Cm). La fracción activa de BRS-TEV-OptiPAI-1^{estab} se purificó posteriormente a partir de los lisados celulares como se ha descrito (véase: Blouse, G. E., Perron, M. J., Kvassman, J. O., Yunus, S., Thompson, J. H., Betts, R. L., Lutter, L. C., y Shore, J. D. (2003) Biochemistry 42(42), 12260-12272; y Kvassman, J.-O., y Shore, J. D. (1995) Fibrinolysis 9, 215-221) o por selección por cromatografía en avidina monomérica (PIERCE, Rockford, IL, nº 20227), siguiendo las condiciones especificadas por el proveedor, con las siguientes modificaciones. El tampón de unión contuvo Tris 50 mM/NaCl 100 mM/EDTA 1 mM /0,01% de Ttween-80 y tuvo un pH de 7,4; y se usó un tampón de elución competitivo que contenía este tampón de unión más D-biotina 2 mM. La biotina de la etapa de elución competitiva se eliminó por diálisis extensiva contra un tampón de almacenamiento que contenía NaPi 50 mM/300 mM NaCl/EDTA 1 mM, pH 6,2. La concentración de PAI-1 se confirmó usando un coeficiente de extinción de 0,93 ml mg^{-1} cm^{-1} como se ha descrito (Kvassman, J.-O., y Shore, J. D. (1995) Fibrinolysis 9, 215-221).

C. Biotinilación *in vitro* de V1C OptiPAI-1^{estab}

Este ejemplo expone procedimientos para la biotinilación del extremo N de una variante de PAI. Los procedimientos descritos en este ejemplo se llevaron a cabo para incorporar un grupo reactivo apropiado en el gen que codifica la molécula de cebo de PAI, de forma que la elección como diana de la biotina del cebo podría llevarse a cabo después de purificarse la proteína, permitiendo el marcado específico de posición del cebo. En este ejemplo, como el PAI nativo no contiene ningún residuo de cisteína, se añadió un codón de cisteína al ADN que codifica el gen PAI para crear un PAI que contiene Cys que luego podría hacerse reaccionar con los reactivos de biotinilación reactivos con Cys.

La secuencia de BRS-TEV del extremo N de OptiPAI-1, en el plásmido pCAT0002 descrito anteriormente, se delecionó con introducción simultánea de la mutación V1C usando el kit de mutagénesis QuikChange-XL (Stratagene, San Diego, CA) según las especificaciones del proveedor produciendo el plásmido pCAT0051 (SEC ID Nº: 623) que expresa la proteína V1C OptiPAI-1^{estab} (SEC ID Nº: 622). El plásmido pCAT0051 se transformó en células competentes BL21(DE3) pLysS de *E. coli* (Stratagene, San Diego, CA). Los transformantes se seleccionaron en placas de agar de Luria-Bertani (LB) complementado con 100 ug/ml de carbenicilina y 10 ug/ml de cloranfenicol (Cm).

La expresión de la proteína V1C OptiPAI-1^{estab} y las variantes del bucle del centro reactivo de la misma se llevó a cabo esencialmente como se ha descrito (Blouse, G. E., Perron, M. J., Thompson, J. H., Day, D. E., Link, C. A., y Shore, J. D. (2002) Biochemistry 41(40), 11997-12009), con las siguientes modificaciones. La inducción se inició mediante la adición de IPTG 0,1 mM durante tres horas a 30ºC en 2x medio YT que se complementó con 0,2% de glucosa, 100 ug/ml de carbenicilina y 10 ug/ml de cloranfenicol. La fracción activa V1C OptiPAI-1^{estab} o variante de la misma se purificó a partir de los lisados celulares como se ha descrito (Blouse, G. E., Perron, M. J., Kvassman, J. O., Yunus, S., Thompson, J. H., Betts, R. L., Lutter, L. C., y Shore, J. D. (2003) Biochemistry 42(42), 12260-12272; y Kvassman, J.-O., y Shore, J. D. (1995) Fibrinolysis 9, 215-221).

Las proteínas V1C OptiPAI-1 y variantes se biotinilaron en el residuo de cisteína del extremo N modificado por ingeniería usando el reactivo de biotinilación reactivo con tiol y reversible EZ-Link Biotin-HPDP (*N*-(6-(biotinamido)hexil)-3'-(2'-piridilditio)-propionamida) (PIERCE, Rockford, IL, nº21341). La conjugación de biotina se llevó a cabo según las especificaciones del proveedor, con algunas modificaciones, del siguiente modo. Las disoluciones madre de biotina-HPDP se prepararon a 5 mg/ml en DMF anhidra (9,3 mM). V1C OptiPAI-1^{estab} se desaló rápidamente sobre columnas de filtración en gel G-25, de las que se eluyó en un tampón de conjugación que contenía NaPi 50 mM/NaCl 150 mM/EDTA 1 mM/0,01% de Tween-80, pH 7,4. Las reacciones de biotinilación se

iniciaron mediante la adición de un exceso molar de 10 veces de disolución madre de biotina-HPDP. La concentración final de dimetilformamida (DMF) se mantuvo inferior al 2-3%.

Las reacciones se llevaron a cabo durante 4 horas a 25ºC y el progreso de la reacción se siguió usando la liberación del grupo saliente piridin-2-tiona a 343 nm. El reactivo de biotinilación en exceso se eliminó por diálisis extensiva contra un tampón de almacenamiento que contenía NaPi 50 mM/NaCl 300 mM/EDTA 1 mM, pH 6,2. La concentración de PAI-1 se confirmó usando un coeficiente de extinción de 0,93 ml mg^{-1} cm^{-1} como se ha descrito (Kvassman; J.-O., y Shore, J. D. (1995) Fibrinolysis 9, 215-221). El grado de biotinilación fue normalmente 1,0-1,2 moles de biotina por mol de variante de PAI-1 usando el kit EZ-Quant HABA/Avidin y la liberación de piridin-2-tiona (PIERCE, Rockford, IL, nº 28005).

EJEMPLO 17

Cribado de variantes de MT-SP1 de sobrenadantes de cultivo de *E. coli* y extractos periplásmicos

Este ejemplo describe dos procedimientos, cada uno usado como una alternativa al cribado de la actividad de variantes de MT-SP1 en fago ensayando tanto la proteína del espacio periplásmico de *E. coli* como la proteína del medio de cultivo celular de *E. coli*.

Para ambos procedimientos se preparó 1 ml de cultivos del siguiente modo. 1 ml de medio 2YT complementado con 100 ug/ml de carbenicilina y 12 ug/ml de tetraciclina se dispensó a cada pocillo de una placa de pocillos profundos de 96 pocillos y se inoculó con 10 µl de células XL-1 Blue que se habían infectado con fago que lleva dominio de la proteasa MT-SP1 durante la noche como se describe en el Ejemplo 14 anterior, de una placa maestra de 96 pocillos. La placa de pocillos profundos se tapó con una membrana permeable al aire y se colocó en un estufa de incubación con agitador HiGro con agitación a 400 rpm a 37ºC con aireación de oxígeno hasta que la densidad celular alcanzó DO600 0,4 - 0,6 (normalmente 4-5 horas de agitación). En ese momento se añadió IPTG a una concentración final de 0,5 mM, y el crecimiento con agitación continuó durante la noche. Al siguiente día, la placa se centrifugó a 3600 rpm durante 20 min para sedimentar las células.

A. Cribado de variantes de MT-SP1 a partir de preparaciones periplásmicas

Los procedimientos en este ejemplo se usaron para ensayar las proteínas de fusión de MT-SP1 de longitud completa-gen III, y los productos de escisión enzimáticamente activos de las proteínas de fusión, que se habían transportado en el espacio periplásmico de *E. coli*. Después de la centrifugación a 3600 rpm, el sobrenadante de cultivo se desechó y el sedimento de células se usó para liberar las proteínas periplásmicas usando cualquiera de las siguientes condiciones: Condición 1: los sedimentos de células se resuspendieron en 150 µl de solución salina tamponada con fosfato fría (PBS); la suspensión se transfirió a una placa de PCR de 96 pocillos; seguido de una etapa de congelación-descongelación (20 min a -80ºC / 10 min en un baño de agua a temperatura ambiente); o Condición 2: los sedimentos de células se resuspendieron en 150 ul de 3% de reactivo de extracción de proteínas BugBuster (Novagen); la suspensión se transfirió a una placa de PCR de 96 pocillos; y la suspensión se incubó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, las suspensiones de células se centrifugaron durante 20 min a 3600 rpm a 4ºC y los sobrenadantes que contenían las proteínas periplásmicas se eliminaron cuidadosamente sin perturbar el sedimento. Además, los extractos periplásmicos se usaron para determinar la actividad enzimática de las variantes de MT-SP1 usando sustratos apropiados como se describe en el Ejemplo 10, Sección B.

B. Cribado de variantes de MT-SP1 a partir de preparaciones de sobrenadante

Los procedimientos en este ejemplo se usaron para ensayar las proteínas de fusión de MT-SP1 de longitud completa-gen III, y los fragmentos catalíticamente activos de la proteína de fusión, que habían difundido del periplasma y en los medios de cultivo de células bacterianas. En este ejemplo, después de la centrifugación en el cultivo de 1 ml, 10 µl del sobrenadante de cultivo se extrajeron y se ensayaron usando el ensayo de proteasa descrito en el Ejemplo 10, Sección B, excepto que a la reacción se añadieron 25 µl adicionales de tampón de ensayo.

Como las modificaciones serán evidentes para aquellos expertos en esta materia, se pretende que la presente invención sólo se limite por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para identificar o seleccionar una proteasa mutante o porción catalíticamente activa de la misma que escinde una secuencia de escisión en un sustrato diana de proteína que comprende:

a) poner en contacto un conjunto de una pluralidad de proteasas mutantes y/o porciones catalíticamente activas de las proteasas mutantes con un polipéptido de captura de proteasas, en el que:

el polipéptido de captura de proteasas comprende un sitio reactivo que contiene una secuencia de escisión para el sustrato diana de proteína;
el polipéptido de captura de proteasas se selecciona de entre una serpina, un miembro de la familia de las alfa-macroglobulinas, un miembro de la familia p35 y una forma modificada de las mismas que se modifica en el sitio reactivo por uno o más reemplazos, deleciones o sustituciones de aminoácidos para incluir la secuencia de escisión del sustrato diana de proteína;
la puesta en contacto se efectúa en condiciones para la escisión de aminoácidos en la secuencia de escisión incluida en el sitio reactivo en el polipéptido de captura de proteasas por una proteasa o una porción catalíticamente activa de la misma en el conjunto para formar complejos estables que contienen el polipéptido de captura de proteasas ligado covalentemente a una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma; y
tras la escisión de aminoácidos en la secuencia de escisión incluida en el sitio reactivo en el polipéptido de captura de proteasas por una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en el conjunto, el polipéptido de captura de proteasas forma un enlace covalente con la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma para formar un complejo estable que contiene una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma con un polipéptido de captura de proteasas;

b) separar las proteasas complejadas de los miembros sin complejar del conjunto; y
c) identificar o seleccionar una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en un complejo, para identificar o seleccionar una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma que escinde la secuencia de escisión en el polipéptido de captura de proteasas, identificándose o seleccionándose así una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma que escinde el sustrato diana de proteína.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

el conjunto de proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas se modifican para tener una actividad y/o especificidad alterada hacia un sustrato diana en comparación con la proteasa sin modificar.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

el polipéptido de captura de proteasas está marcado para la detección o separación; y
la separación se efectúa por captura de complejos que contienen el polipéptido de captura de proteasas detectable con cualquier proteasa o porción catalíticamente activa de la misma.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la captura se efectúa en suspensión, disolución o sobre un soporte sólido.

5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el polipéptido de captura de proteasas está marcado con biotina.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende además amplificar la molécula de ácido nucleico que codifica la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en los complejos separados, en el que la amplificación comprende el crecimiento y la expresión del ácido nucleico que codifica la proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en una célula huésped.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que es multiplexado, en el que:

una pluralidad de diferentes polipéptidos de captura de proteasas se ponen en contacto con el conjunto; y
al menos dos polipéptidos de captura de proteasas pueden detectarse de forma identificable, por lo que se identifica más de un proteasa o porción catalíticamente activa de la misma.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que las proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas en los complejos están expuestas, por lo que tras la identificación o selección de una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma en el conjunto, la molécula de ácido nucleico que codifica la proteasa identificada o seleccionada o porción catalíticamente activa de la misma se amplifica por crecimiento y expresión de la molécula de ácido nucleico en una célula huésped para producir un segundo conjunto de proteasas y/o porciones catalíticamente activas de las mismas.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además poner en contacto el segundo conjunto con un

segundo polipéptido de captura de proteasas para producir un segundo conjunto de complejos estables, en el que el segundo polipéptido de captura de proteasas forma un enlace covalente con una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma del segundo conjunto para formar un complejo que contiene una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma con el segundo polipéptido de captura de proteasas.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el segundo polipéptido de captura de proteasas es el mismo o diferente del primer polipéptido de captura de proteasas.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, que comprende además identificar o seleccionar proteasas en el segundo conjunto de complejos estables.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el conjunto de proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas contiene al menos 5, 10, 50, 100, 500, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6 o más miembros diferentes.

13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que las proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas es una serina y/o cisteína proteasas.

14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que las proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas están expuestas.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que las proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas están expuestas sobre un soporte sólido, sobre una superficie celular o sobre la superficie de un microorganismo.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que las proteasas o porción catalíticamente activa de las mismas están expuestas sobre la superficie de una levadura, bacteria, un virus, un fago, un ácido nucleico, una molécula de ARNm o sobre ribosomas.

17. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que las proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas están expuestas en una biblioteca de exposición sobre fago.

18. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que las proteasas se proporcionan como porciones catalíticamente activas de una proteasa.

19. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que:

al menos dos polipéptidos de captura de proteasas diferentes se ponen en contacto con el conjunto;
al menos uno de los polipéptidos de captura de proteasas está marcado detectablemente para efectuar la captura de complejos estables que contienen el polipéptido de captura de proteasas detectable y una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma; y
el otro u otros están cada uno presentes en excesos en comparación con el polipéptido de captura de proteasas detectablemente marcado.

20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que la marca detectable es biotina.

21. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que las proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas se seleccionan de entre la quimotripsina, subtilisina, caspasas y las proteasas de la familia de la papaína.

22. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que la proteasa es una serina proteasa, cisteína proteasa, o porción catalíticamente activa de las mismas, y se selecciona de entre granzima B, testisina, tripstasa beta 1, calicreína hk5, corina, calicreína 12, oritesasa DESC1, tripstasa gamma 1, calicreína hK14, serina proteasa de unión a hialuronano, triptasa, calicreína hK15, tripsina, elastasa neutrófila, serina proteasa 3 asociada a lectina de unión a manano, catepsina G, mieloblastina, granzima A, granzima M, quimasa, granzima K, granzima H, quimotripsina B, elastasa pancreática, endopeptidasa E pancreática, elastasta II pancreática, enteropeptidasa, quimotripsina C, prostasina, calicreína 1, calicreína hK2, calicreína 3, calicreína 8 humana, mesotripsina, factor XII, calicreína KLK3 del plasma, factor XI, factor IX, factor VII, factor Xa, trombina, proteína C, acrosina, hepsina, activador del factor de crecimiento de hepatocitos, activador del plasminógeno urinario (uPA), activador tisular del plasminógeno (tPA), plasmina, neurosina, neurotripsina, neuropsina, calicreína hK10, epiteliasina, prostasa, quimopasina, calicreína 11, MT-SP1, espinesina, catepsina L, catepsina V, catepsina K, catepsina S, catepsina F, catepsina B, papaína, cruzaína, subtilisina, termitasa, peptidasa C5a, fervidolisina, lactocepina, furina, kexina, caspasa 1, caspasa 3, caspasa 7, caspasa 6, caspasa 2, caspasa 4, caspasa 5, caspasa 8, caspasa 9, caspasa 10, caspasa 11, caspasa 12, caspasa 1, caspasa 13 y caspasa 14.

23. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que las proteasas o porción catalíticamente

activa de las mismas se seleccionan de entre activador del plasminógeno de urocinasa (u-PA), activador tisular del plasminógeno (t-PA) y MT-SP1.

24. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que el polipéptido de captura de proteasas se modifica para ser escindido por una proteasa que tiene una especificidad y/o actividad de sustrato predeterminada por un sustrato diana.

25. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que el polipéptido de captura de proteasas es una serpina y la serpina o forma modificada de la misma se selecciona de inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) o antitrombina III (AT3), o una forma modificada de las mismas que está modificada en el sitio reactivo por uno o más reemplazos, deleciones o sustituciones de aminoácidos para incluir la secuencia de escisión del sustrato diana de proteína.

26. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que el polipéptido de captura de proteasas es alfa-2-macroglobulina, o una forma modificada de la misma que está modificada en el sitio reactivo por uno o más reemplazos, deleciones o sustituciones de aminoácidos para incluir la secuencia de escisión del sustrato diana de proteína.

27. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que el sustrato diana participa en la etiología de una enfermedad o trastorno.

28. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que el sustrato diana se selecciona de entre IL-5, receptor de IL-5, IL-1, receptor de IL-1, IL-13, receptor de IL-13, IL-12, receptor de IL-12, IL-4, receptor de IL-4, TNF, receptor de TNF, CCR5, CXCR4, gp120, gp141, CD4, proteína de fusión de RSV, hemaglutinina, B7, CD28, IgE, receptor de IgE, CD2, CD3, CD40, IL-2, receptor de IL-2, VEGF, FGF, EGF, TGF, HER2, CCR1, CXCR3, CCR3, Src, Akt, Bcl-2, BCR-Abl, GSK-3, Cdk-2, Cdk-4, EGFR, VEGFR-1, VEGFR-2 y una proteína del complemento.

29. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en el que el sustrato diana es un VEGFR, una proteína del complemento o un sustrato de activador tisular del plasminógeno (tPA).

30. El procedimiento de la reivindicación 29, en el que el VEGFR es VEGFR2.

31. El procedimiento de la reivindicación 29, en el que la proteína del complemento es C2.

32. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el polipéptido de captura de proteasas está modificado en el sitio reactivo por uno o más reemplazos de aminoácidos correspondientes a una secuencia de escisión que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEC ID Nº: 406-432 y 480-489.

33. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el polipéptido de captura de proteasas está modificado en el sitio reactivo por uno o más reemplazos de aminoácidos correspondientes a una secuencia de escisión que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEC ID Nº: 389, 479 y 498.

34. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el polipéptido de captura de proteasas es una serpina modificada y el uno o más reemplazos de aminoácidos en el sitio reactivo están en el bucle del sitio reactivo del polipéptido de serpina.

35. El procedimiento de la reivindicación 34, en el que la serpina modificada tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEC ID Nº: 497, 499, 610 y 611.

36. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el polipéptido de captura de proteasas es una alfa-2-macroglobulina modificada, y el uno o más reemplazos de aminoácidos en el sitio reactivo son en la región cebo del polipéptido.

37. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en el que el procedimiento de identificación de proteasas se realiza una pluralidad de veces, por lo que el procedimiento es iterativo.

38. El procedimiento de la reivindicación 37, en el que el procedimiento se realiza hasta que se identifique una proteasa que presenta elevada especificidad y/o actividad de sustrato por una secuencia de escisión en un sustrato diana con respecto a un sustrato no diana de la proteasa molde correspondiente.

39. El procedimiento de la reivindicación 37, en el que una pluralidad de proteasas diferentes se identifican al menos en la primera iteración del procedimiento.

40. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 37-39, que comprende además comparar las secuencias de aminoácidos de las proteasas identificadas para identificar puntos calientes, en el que:

un punto caliente es un locus modificado que se produce en al menos dos, tres, cuatro, cinco o más de las proteasas identificadas.

41. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, que comprende además;
después de identificar una primera proteasa o proteasas, preparar un segundo conjunto de proteasas, en el que una primera proteasa identificada se usa como molde para hacer más mutaciones en la secuencia de proteasa o porción catalíticamente activa de la misma de forma que los miembros del segundo conjunto contienen polipéptidos que tienen mutaciones de las primeras proteasas identificadas y mutaciones adicionales;
luego poner en contacto el segundo conjunto con un segundo polipéptido de captura de proteasas que es tanto idéntico como diferente del primer polipéptido de captura de proteasas usado para aislar la primera proteasa o proteasas, en el que el primer y segundo polipéptido de captura de proteasas se modifican para ser escindidos por una proteasa que tiene la especificidad por sustrato diana deseada; e
identificar una segunda(s) proteasa(s) o porción (porciones) catalíticamente activa(s) de una proteasa del conjunto en un complejo, por lo que la(s) segunda(s) proteasa(s) identificada(s) tiene(n) mayor actividad o especificidad hacia el sustrato diana que la primera proteasa identificada.

42. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en el que el procedimiento comprende además añadir un competidor a la reacción entre un polipéptido de captura de proteasas y una proteasa o porción catalíticamente activa de la misma para así potenciar la selectividad de proteasa(s) identificada(s) o porción (porciones) catalíticamente activa(s).

43. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, que comprende además:

a) después de identificar una primera proteasa o proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas que forman complejos estables con un primer polipéptido de captura de proteasas que contiene una primera secuencia de escisión, poner en contacto las proteasas identificadas o porción catalíticamente activa de las mismas con un segundo polipéptido de captura de proteasas que contiene una segunda secuencia de escisión, en el que la puesta en contacto se realiza en presencia de un competidor; y
b) identificar o seleccionar proteasas o porciones catalíticamente activas de las mismas que forman complejos con el segundo polipéptido de captura de proteasas,

por lo que la proteasa identificada, desarrollada o seleccionada o porción catalíticamente activa de la misma tiene especificidad por sustrato y/o actividad de escisión por al menos dos secuencias de escisión.

44. El procedimiento de la reivindicación 43, en el que las al menos dos secuencias de escisión están en un sustrato diana.

45. El procedimiento de la reivindicación 43, en el que las al menos dos secuencias de escisión están en dos sustratos diana diferentes.

46. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 43-45, en el que el primer y segundo polipéptido de captura de proteasas son diferentes y cada uno se modifica en el sitio reactivo para ser escindido por una proteasa que tiene la especificidad por sustrato deseada por un sustrato diana diferente.

47. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 43-46, que comprende además repetir las etapas a) y b) al menos una vez más hasta que se aísle una proteasa identificada o seleccionada con una especificidad por sustrato y actividad de escisión deseada o predeterminada para al menos dos secuencias de escisión.

48. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-47, que comprende además cribar la proteasa identificada para especificidad por sustrato para la secuencia de escisión del sustrato diana en comparación con un sustrato no diana.

49. Una combinación que comprende;
un conjunto de proteasas mutantes y/o porciones catalíticamente activas de las proteasas mutantes; y
al menos un polipéptido de captura de proteasas que es una serpina, un miembro de la familia de las alfa-macroglobulinas o un miembro de la familia p35 o formas modificadas de los mismos que están modificados en el sitio reactivo por uno o más reemplazos, deleciones o sustituciones de aminoácidos para incluir la secuencia de escisión del sustrato diana de proteína.

50. La combinación de la reivindicación 49, en la que el conjunto de proteasas y/o porciones catalíticamente activas de las mismas se proporcionan en una biblioteca de expresión.

51. La combinación de la reivindicación 50, en el que la biblioteca de exposición es una biblioteca de exposición sobre fago y los miembros exponen al menos una porción catalíticamente activa de una proteasa.

52. Un kit que comprende la combinación de cualquier de las reivindicaciones 49-51, en el que cada componente está envasado por separado.

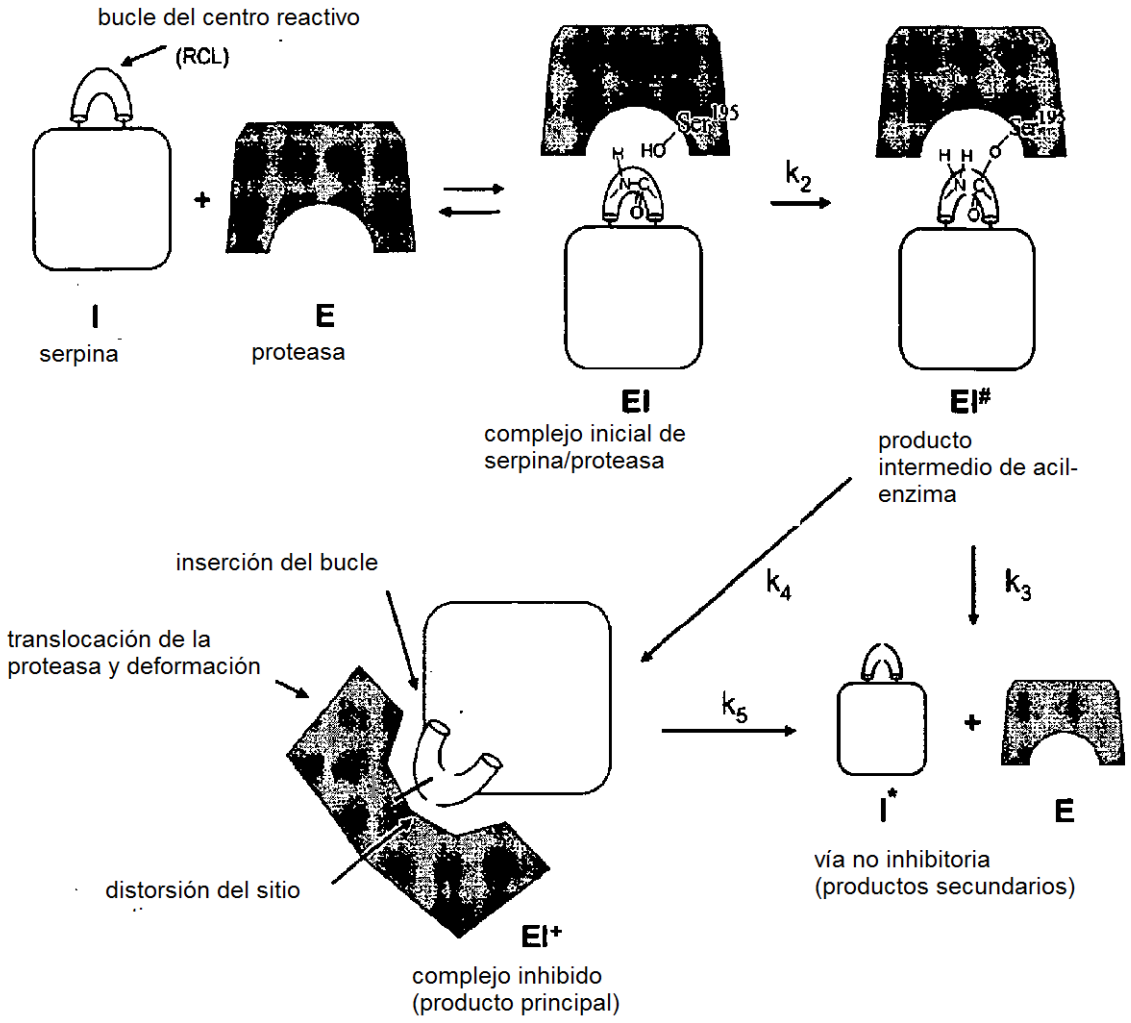
bucle del centro reactivo
(RCL)
I
serpina
E
proteasa
EI
complejo inicial de serpina/proteasa
EI#
producto intermedio de acil-enzima
k2
k3
k4
k5
inserción del bucle
translocación de la proteasa y deformación
distorsión del sitio
EI+
complejo inhibido (producto principal)
I*
vía no inhibitoria (productos secundarios)

FIGURA 1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Catalyst Biosciences, Inc;
Torrey Pines Institute for Molecular Studies;
Madison, Edwin

<120> MÉTODOS DE SELECCIÓN DE PROTEASAS Y PROTEASAS IDENTIFICADAS POR LOS MISMOS

<130> 19049-002WO1/4902PC

<140> Aún no se ha asignado

<141> Con el presente documento

<150> 60/818.804
<151> 05-07-2006

<150> 60/818.910
<151> 05-07-2006

<160> 636

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 418
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de alfa-1-antitripsina SERPINA1

<400> 1

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

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

<210> 2
<211> 420
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor relacionado con alfa-1-antitripsina SERPINA2

<400> 2

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

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

<210> 3
<211> 490
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<220>

<223> Alfa-2-antiplasmina SERPINF2

<400> 3

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

```
145                 150                 155                 160
Arg Leu Ala Ala Arg Met Tyr Leu Gln Lys Gly Phe Pro Ile Lys Glu
                165                 170                 175
Asp Phe Leu Glu Gln Ser Glu Gln Leu Phe Gly Ala Lys Pro Val Ser
            180                 185                 190
Leu Thr Gly Lys Gln Glu Asp Asp Leu Ala Asn Ile Asn Gln Trp Val
        195                 200                 205
Lys Glu Ala Thr Glu Gly Lys Ile Gln Glu Phe Leu Ser Gly Leu Pro
    210                 215                 220
Glu Asp Thr Val Leu Leu Leu Leu Asn Ala Ile His Phe Gln Gly Phe
225                 230                 235                 240
Trp Arg Asn Lys Phe Asp Pro Ser Leu Thr Gln Arg Asp Ser Phe His
                245                 250                 255
Leu Asp Glu Gln Phe Thr Val Pro Val Glu Met Met Gln Ala Arg Thr
            260                 265                 270
Tyr Pro Leu Arg Trp Phe Leu Leu Glu Gln Pro Glu Ile Gln Val Ala
        275                 280                 285
His Phe Pro Phe Lys Asn Asn Met Ser Phe Val Val Leu Val Pro Thr
    290                 295                 300
His Phe Glu Trp Asn Val Ser Gln Val Leu Ala Asn Leu Ser Trp Asp
305                 310                 315                 320
Thr Leu His Pro Pro Leu Val Trp Glu Arg Pro Thr Lys Val Arg Leu
                325                 330                 335
Pro Lys Leu Tyr Leu Lys His Gln Met Asp Leu Val Ala Thr Leu Ser
            340                 345                 350
Gln Leu Gly Leu Gln Glu Leu Phe Gln Ala Pro Asp Leu Arg Gly Ile
        355                 360                 365
Ser Glu Gln Ser Leu Val Val Ser Gly Val Gln His Gln Ser Thr Leu
    370                 375                 380
Glu Leu Ser Glu Val Gly Val Glu Ala Ala Ala Ala Thr Ser Ile Ala
385                 390                 395                 400
Met Ser Arg Met Ser Leu Ser Ser Phe Ser Val Asn Arg Pro Phe Leu
                405                 410                 415
Phe Phe Ile Phe Glu Asp Thr Thr Gly Leu Pro Leu Phe Val Gly Ser
            420                 425                 430
Val Arg Asn Pro Asn Pro Ser Ala Pro Arg Glu Leu Lys Glu Gln Gln
        435                 440                 445
Asp Ser Pro Gly Asn Lys Asp Phe Leu Gln Ser Leu Lys Gly Phe Pro
    450                 455                 460
Arg Gly Asp Lys Leu Phe Gly Pro Asp Leu Lys Leu Val Pro Pro Met
465                 470                 475                 480
Glu Glu Asp Tyr Pro Gln Phe Gly Ser Pro
                485                 490
```

<210> 4
<211> 423
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de alfa-1-antiquimotripsina SERPINA3

```
Met Glu Arg Met Leu Pro Leu Leu Ala Leu Gly Leu Leu Ala Ala Gly
 1               5                  10                  15
Phe Cys Pro Ala Val Leu Cys His Pro Asn Ser Pro Leu Asp Glu Glu
            20                  25                  30
Asn Leu Thr Gln Glu Asn Gln Asp Arg Gly Thr His Val Asp Leu Gly
        35                  40                  45
```

```
Leu Ala Ser Ala Asn Val Asp Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Lys Gln Leu
    50                  55                  60
Val Leu Lys Ala Pro Asp Lys Asn Val Ile Phe Ser Pro Leu Ser Ile
65                  70                  75                  80
Ser Thr Ala Leu Ala Phe Leu Ser Leu Gly Ala His Asn Thr Thr Leu
                85                  90                  95
Thr Glu Ile Leu Lys Gly Leu Lys Phe Asn Leu Thr Glu Thr Ser Glu
            100                 105                 110
Ala Glu Ile His Gln Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln
        115                 120                 125
Ser Ser Asp Glu Leu Gln Leu Ser Met Gly Asn Ala Met Phe Val Lys
    130                 135                 140
Glu Gln Leu Ser Leu Leu Asp Arg Phe Thr Glu Asp Ala Lys Arg Leu
145                 150                 155                 160
Tyr Gly Ser Glu Ala Phe Ala Thr Asp Phe Gln Asp Ser Ala Ala Ala
                165                 170                 175
Lys Lys Leu Ile Asn Asp Tyr Val Lys Asn Gly Thr Arg Gly Lys Ile
            180                 185                 190
Thr Asp Leu Ile Lys Asp Leu Asp Ser Gln Thr Met Met Val Leu Val
        195                 200                 205
Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Ala Lys Trp Glu Met Pro Phe Asp Pro Gln
    210                 215                 220
Asp Thr His Gln Ser Arg Phe Tyr Leu Ser Lys Lys Lys Trp Val Met
225                 230                 235                 240
Val Pro Met Met Ser Leu His His Leu Thr Ile Pro Tyr Phe Arg Asp
                245                 250                 255
Glu Glu Leu Ser Cys Thr Val Val Glu Leu Lys Tyr Thr Gly Asn Ala
            260                 265                 270
Ser Ala Leu Phe Ile Leu Pro Asp Gln Asp Lys Met Glu Glu Val Glu
        275                 280                 285
Ala Met Leu Leu Pro Glu Thr Leu Lys Arg Trp Arg Asp Ser Leu Glu
    290                 295                 300
Phe Arg Glu Ile Gly Glu Leu Tyr Leu Pro Lys Phe Ser Ile Ser Arg
305                 310                 315                 320
Asp Tyr Asn Leu Asn Asp Ile Leu Leu Gln Leu Gly Ile Glu Glu Ala
                325                 330                 335
Phe Thr Ser Lys Ala Asp Leu Ser Gly Ile Thr Gly Ala Arg Asn Leu
            340                 345                 350
Ala Val Ser Gln Val Val His Lys Ala Val Leu Asp Val Phe Glu Glu
        355                 360                 365
Gly Thr Glu Ala Ser Ala Ala Thr Ala Val Lys Ile Thr Leu Leu Ser
    370                 375                 380
Ala Leu Val Glu Thr Arg Thr Ile Val Arg Phe Asn Arg Pro Phe Leu
385                 390                 395                 400
Met Ile Ile Val Pro Thr Asp Thr Gln Asn Ile Phe Phe Met Ser Lys
                405                 410                 415
Val Thr Asn Pro Lys Gln Ala
            420
```

<210> 5
<211> 464
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de antitrombina-III SERPINC1
<400> 5

```
Met Tyr Ser Asn Val Ile Gly Thr Val Thr Ser Gly Lys Arg Lys Val
 1               5                  10                  15
```

```
Tyr Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Gly Phe Trp Asp Cys Val Thr Cys
            20                  25                  30
His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
        35                  40                  45
Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
    50                  55                  60
Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val
65                  70                  75                  80
Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
                85                  90                  95
His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
            100                 105                 110
Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
    130                 135                 140
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
145                 150                 155                 160
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
                165                 170                 175
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
            180                 185                 190
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
        195                 200                 205
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
    210                 215                 220
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
225                 230                 235                 240
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
                245                 250                 255
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
            260                 265                 270
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
        275                 280                 285
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
    290                 295                 300
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
305                 310                 315                 320
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
                325                 330                 335
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
            340                 345                 350
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
        355                 360                 365
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
    370                 375                 380
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
385                 390                 395                 400
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
                405                 410                 415
Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn Arg Val
            420                 425                 430
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
        435                 440                 445
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
    450                 455                 460
```

<210> 6
<211> 499
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de cofactor 2 de heparina SERPIND1

<400> 6

```
Met Lys His Ser Leu Asn Ala Leu Leu Ile Phe Leu Ile Ile Thr Ser
 1               5                  10                  15
Ala Trp Gly Gly Ser Lys Gly Pro Leu Asp Gln Leu Glu Lys Gly Gly
            20                  25                  30
Glu Thr Ala Gln Ser Ala Asp Pro Gln Trp Glu Gln Leu Asn Asn Lys
        35                  40                  45
Asn Leu Ser Met Pro Leu Leu Pro Ala Asp Phe His Lys Glu Asn Thr
    50                  55                  60
Val Thr Asn Asp Trp Ile Pro Glu Gly Glu Glu Asp Asp Asp Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Asp Leu Glu Lys Ile Phe Ser Glu Asp Asp Asp Tyr Ile Asp Ile Val
                85                  90                  95
Asp Ser Leu Ser Val Ser Pro Thr Asp Ser Asp Val Ser Ala Gly Asn
            100                 105                 110
Ile Leu Gln Leu Phe His Gly Lys Ser Arg Ile Gln Arg Leu Asn Ile
        115                 120                 125
Leu Asn Ala Lys Phe Ala Phe Asn Leu Tyr Arg Val Leu Lys Asp Gln
    130                 135                 140
Val Asn Thr Phe Asp Asn Ile Phe Ile Ala Pro Val Gly Ile Ser Thr
145                 150                 155                 160
Ala Met Gly Met Ile Ser Leu Gly Leu Lys Gly Glu Thr His Glu Gln
                165                 170                 175
Val His Ser Ile Leu His Phe Lys Asp Phe Val Asn Ala Ser Ser Lys
            180                 185                 190
Tyr Glu Ile Thr Thr Ile His Asn Leu Phe Arg Lys Leu Thr His Arg
        195                 200                 205
Leu Phe Arg Arg Asn Phe Gly Tyr Thr Leu Arg Ser Val Asn Asp Leu
    210                 215                 220
Tyr Ile Gln Lys Gln Phe Pro Ile Leu Leu Asp Phe Lys Thr Lys Val
225                 230                 235                 240
Arg Glu Tyr Tyr Phe Ala Glu Ala Gln Ile Ala Asp Phe Ser Asp Pro
                245                 250                 255
Ala Phe Ile Ser Lys Thr Asn Asn His Ile Met Lys Leu Thr Lys Gly
            260                 265                 270
Leu Ile Lys Asp Ala Leu Glu Asn Ile Asp Pro Ala Thr Gln Met Met
        275                 280                 285
Ile Leu Asn Cys Ile Tyr Phe Lys Gly Ser Trp Val Asn Lys Phe Pro
    290                 295                 300
Val Glu Met Thr His Asn His Asn Phe Arg Leu Asn Glu Arg Glu Val
305                 310                 315                 320
Val Lys Val Ser Met Met Gln Thr Lys Gly Asn Phe Leu Ala Ala Asn
                325                 330                 335
Asp Gln Glu Leu Asp Cys Asp Ile Leu Gln Leu Glu Tyr Val Gly Gly
            340                 345                 350
Ile Ser Met Leu Ile Val Val Pro His Lys Met Ser Gly Met Lys Thr
        355                 360                 365
Leu Glu Ala Gln Leu Thr Pro Arg Val Val Glu Arg Trp Gln Lys Ser
    370                 375                 380
Met Thr Asn Arg Thr Arg Glu Val Leu Leu Pro Lys Phe Lys Leu Glu
385                 390                 395                 400
Lys Asn Tyr Asn Leu Val Glu Ser Leu Lys Leu Met Gly Ile Arg Met
                405                 410                 415
Leu Phe Asp Lys Asn Gly Asn Met Ala Gly Ile Ser Asp Gln Arg Ile
            420                 425                 430
Ala Ile Asp Leu Phe Lys His Gln Gly Thr Ile Thr Val Asn Glu Glu
```

```
         435                 440                 445
Gly Thr Gln Ala Thr Thr Val Thr Thr Val Gly Phe Met Pro Leu Ser
    450                 455                 460
Thr Gln Val Arg Phe Thr Val Asp Arg Pro Phe Leu Phe Leu Ile Tyr
465                 470                 475                 480
Glu His Arg Thr Ser Cys Leu Leu Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro
                485                 490                 495
Ser Arg Ser
```

<210> 7
<211> 500
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de inhibidor de proteasa plasmática C1 SERPING1

<400> 7

```
 Met Ala Ser Arg Leu Thr Leu Leu Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala
  1               5                  10                  15
 Gly Asp Arg Ala Ser Ser Asn Pro Asn Ala Thr Ser Ser Ser Ser Gln
             20                  25                  30
 Asp Pro Glu Ser Leu Gln Asp Arg Gly Glu Gly Lys Val Ala Thr Thr
         35                  40                  45
 Val Ile Ser Lys Met Leu Phe Val Glu Pro Ile Leu Glu Val Ser Ser
     50                  55                  60
 Leu Pro Thr Thr Asn Ser Thr Thr Asn Ser Ala Thr Lys Ile Thr Ala
 65                  70                  75                  80
 Asn Thr Thr Asp Glu Pro Thr Thr Gln Pro Thr Thr Glu Pro Thr Thr
                 85                  90                  95
 Gln Pro Thr Ile Gln Pro Thr Gln Pro Thr Thr Gln Leu Pro Thr Asp
             100                 105                 110
 Ser Pro Thr Gln Pro Thr Thr Gly Ser Phe Cys Pro Gly Pro Val Thr
         115                 120                 125
 Leu Cys Ser Asp Leu Glu Ser His Ser Thr Glu Ala Val Leu Gly Asp
     130                 135                 140
 Ala Leu Val Asp Phe Ser Leu Lys Leu Tyr His Ala Phe Ser Ala Met
 145                 150                 155                 160
 Lys Lys Val Glu Thr Asn Met Ala Phe Ser Pro Phe Ser Ile Ala Ser
                 165                 170                 175
 Leu Leu Thr Gln Val Leu Leu Gly Ala Gly Glu Asn Thr Lys Thr Asn
             180                 185                 190
 Leu Glu Ser Ile Leu Ser Tyr Pro Lys Asp Phe Thr Cys Val His Gln
         195                 200                 205
 Ala Leu Lys Gly Phe Thr Thr Lys Gly Val Thr Ser Val Ser Gln Ile
     210                 215                 220
 Phe His Ser Pro Asp Leu Ala Ile Arg Asp Thr Phe Val Asn Ala Ser
 225                 230                 235                 240
 Arg Thr Leu Tyr Ser Ser Ser Pro Arg Val Leu Ser Asn Asn Ser Asp
                 245                 250                 255
 Ala Asn Leu Glu Leu Ile Asn Thr Trp Val Ala Lys Asn Thr Asn Asn
             260                 265                 270
 Lys Ile Ser Arg Leu Leu Asp Ser Leu Pro Ser Asp Thr Arg Leu Val
         275                 280                 285
 Leu Leu Asn Ala Ile Tyr Leu Ser Ala Lys Trp Lys Thr Thr Phe Asp
     290                 295                 300
 Pro Lys Lys Thr Arg Met Glu Pro Phe His Phe Lys Asn Ser Val Ile
 305                 310                 315                 320
 Lys Val Pro Met Met Asn Ser Lys Lys Tyr Pro Val Ala His Phe Ile
```

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

<210> 8
<211> 406
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de inhibidor de serina proteasa plasmática SERPINA5

<400> 8

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

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

<210> 9
<211> 427
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de Kallistatina SERPINA4
<400> 9

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

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

<210> 10
<211> 410
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de Neuroserpina SERPINII

<400> 10

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

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

<210> 11
<211> 402
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223>Precursor de inhibidor 1 de activador del plasminógeno SERPINE1

<400> 11

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

```
    130                 135                 140
Lys Gln Val Asp Phe Ser Glu Val Glu Arg Ala Arg Phe Ile Ile Asn
145                 150                 155                 160
Asp Trp Val Lys Thr His Thr Lys Gly Met Ile Ser Asn Leu Leu Gly
                165                 170                 175
Lys Gly Ala Val Asp Gln Leu Thr Arg Leu Val Leu Val Asn Ala Leu
            180                 185                 190
Tyr Phe Asn Gly Gln Trp Lys Thr Pro Phe Pro Asp Ser Ser Thr His
        195                 200                 205
Arg Arg Leu Phe His Lys Ser Asp Gly Ser Thr Val Ser Val Pro Met
    210                 215                 220
Met Ala Gln Thr Asn Lys Phe Asn Tyr Thr Glu Phe Thr Thr Pro Asp
225                 230                 235                 240
Gly His Tyr Tyr Asp Ile Leu Glu Leu Pro Tyr His Gly Asp Thr Leu
                245                 250                 255
Ser Met Phe Ile Ala Ala Pro Tyr Glu Lys Glu Val Pro Leu Ser Ala
            260                 265                 270
Leu Thr Asn Ile Leu Ser Ala Gln Leu Ile Ser His Trp Lys Gly Asn
        275                 280                 285
Met Thr Arg Leu Pro Arg Leu Leu Val Leu Pro Lys Phe Ser Leu Glu
    290                 295                 300
Thr Glu Val Asp Leu Arg Lys Pro Leu Glu Asn Leu Gly Met Thr Asp
305                 310                 315                 320
Met Phe Arg Gln Phe Gln Ala Asp Phe Thr Ser Leu Ser Asp Gln Glu
                325                 330                 335
Pro Leu His Val Ala Gln Ala Leu Gln Lys Val Lys Ile Glu Val Asn
            340                 345                 350
Glu Ser Gly Thr Val Ala Ser Ser Ser Thr Ala Val Ile Val Ser Ala
        355                 360                 365
Arg Met Ala Pro Glu Glu Ile Ile Met Asp Arg Pro Phe Leu Phe Val
    370                 375                 380
Val Arg His Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Phe Met Gly Gln Val Met
385                 390                 395                 400
Glu Pro
```

<210> 12
<211> 405
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Inhibidor de serina proteasa derivada del mioepitelio SERPIN12

<400> 12

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

```
            100                 105                 110
Leu Gln Glu Gly Phe Thr Val Lys Glu Gln Tyr Leu His Gly Asn Lys
        115                 120                 125
Glu Phe Phe Gln Ser Ala Ile Lys Leu Val Asp Phe Gln Asp Ala Lys
    130                 135                 140
Ala Cys Ala Glu Met Ile Ser Thr Trp Val Glu Arg Lys Thr Asp Gly
145                 150                 155                 160
Lys Ile Lys Asp Met Phe Ser Gly Glu Glu Phe Gly Pro Leu Thr Arg
                165                 170                 175
Leu Val Leu Val Asn Ala Ile Tyr Phe Lys Gly Asp Trp Lys Gln Lys
            180                 185                 190
Phe Arg Lys Glu Asp Thr Gln Leu Ile Asn Phe Thr Lys Lys Asn Gly
        195                 200                 205
Ser Thr Val Lys Ile Pro Met Met Lys Ala Leu Leu Arg Thr Lys Tyr
    210                 215                 220
Gly Tyr Phe Ser Glu Ser Ser Leu Asn Tyr Gln Val Leu Glu Leu Ser
225                 230                 235                 240
Tyr Lys Gly Asp Glu Phe Ser Leu Ile Ile Ile Leu Pro Ala Glu Gly
                245                 250                 255
Met Asp Ile Glu Glu Val Glu Lys Leu Ile Thr Ala Gln Gln Ile Leu
            260                 265                 270
Lys Trp Leu Ser Glu Met Gln Glu Glu Glu Val Glu Ile Ser Leu Pro
        275                 280                 285
Arg Phe Lys Val Glu Gln Lys Val Asp Phe Lys Asp Val Leu Tyr Ser
    290                 295                 300
Leu Asn Ile Thr Glu Ile Phe Ser Gly Gly Cys Asp Leu Ser Gly Ile
305                 310                 315                 320
Thr Asp Ser Ser Glu Val Tyr Val Ser Gln Val Thr Gln Lys Val Phe
                325                 330                 335
Phe Glu Ile Asn Glu Asp Gly Ser Glu Ala Ala Thr Ser Thr Gly Ile
            340                 345                 350
His Ile Pro Val Ile Met Ser Leu Ala Gln Ser Gln Phe Ile Ala Asn
        355                 360                 365
His Pro Phe Leu Phe Ile Met Lys His Asn Pro Thr Glu Ser Ile Leu
    370                 375                 380
Phe Met Gly Arg Val Thr Asn Pro Asp Thr Gln Glu Ile Lys Gly Arg
385                 390                 395                 400
Asp Leu Asp Ser Leu
                405
```

<210> 13
<211> 444
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de inhibidor de proteasa dependiente de proteína Z SERPINA10

<400> 13

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

```
Asn Phe Gly Phe Ser Leu Leu Arg Lys Ile Ser Met Arg His Asp Gly
                85                  90                  95
Asn Met Val Phe Ser Pro Phe Gly Met Ser Leu Ala Met Thr Gly Leu
            100                 105                 110
Met Leu Gly Ala Thr Gly Pro Thr Glu Thr Gln Ile Lys Arg Gly Leu
        115                 120                 125
His Leu Gln Ala Leu Lys Pro Thr Lys Pro Gly Leu Leu Pro Ser Leu
    130                 135                 140
Phe Lys Gly Leu Arg Glu Thr Leu Ser Arg Asn Leu Glu Leu Gly Leu
145                 150                 155                 160
Thr Gln Gly Ser Phe Ala Phe Ile His Lys Asp Phe Asp Val Lys Glu
                165                 170                 175
Thr Phe Phe Asn Leu Ser Lys Arg Tyr Phe Asp Thr Glu Cys Val Pro
            180                 185                 190
Met Asn Phe Arg Asn Ala Ser Gln Ala Lys Arg Leu Met Asn His Tyr
        195                 200                 205
Ile Asn Lys Glu Thr Arg Gly Lys Ile Pro Lys Leu Phe Asp Glu Ile
    210                 215                 220
Asn Pro Glu Thr Lys Leu Ile Leu Val Asp Tyr Ile Leu Phe Lys Gly
225                 230                 235                 240
Lys Trp Leu Thr Pro Phe Asp Pro Val Phe Thr Glu Val Asp Thr Phe
                245                 250                 255
His Leu Asp Lys Tyr Lys Thr Ile Lys Val Pro Met Met Tyr Gly Ala
            260                 265                 270
Gly Lys Phe Ala Ser Thr Phe Asp Lys Asn Phe Arg Cys His Val Leu
        275                 280                 285
Lys Leu Pro Tyr Gln Gly Asn Ala Thr Met Leu Val Val Leu Met Glu
    290                 295                 300
Lys Met Gly Asp His Leu Ala Leu Glu Asp Tyr Leu Thr Thr Asp Leu
305                 310                 315                 320
Val Glu Thr Trp Leu Arg Asn Met Lys Thr Arg Asn Met Glu Val Phe
                325                 330                 335
Phe Pro Lys Phe Lys Leu Asp Gln Lys Tyr Glu Met His Glu Leu Leu
            340                 345                 350
Arg Gln Met Gly Ile Arg Arg Ile Phe Ser Pro Phe Ala Asp Leu Ser
        355                 360                 365
Glu Leu Ser Ala Thr Gly Arg Asn Leu Gln Val Ser Arg Val Leu Gln
    370                 375                 380
Arg Thr Val Ile Glu Val Asp Glu Arg Gly Thr Glu Ala Val Ala Gly
385                 390                 395                 400
Ile Leu Ser Glu Ile Thr Ala Tyr Ser Met Pro Pro Val Ile Lys Val
                405                 410                 415
Asp Arg Pro Phe His Phe Met Ile Tyr Glu Glu Thr Ser Gly Met Leu
            420                 425                 430
Leu Phe Leu Gly Arg Val Val Asn Pro Thr Leu Leu
        435                 440
```

<210> 14
<211> 398
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de nexina derivada de glía SERPINE2

<400> 14

```
Met Asn Trp His Leu Pro Leu Phe Leu Leu Ala Ser Val Thr Leu Pro
 1               5                  10                  15
Ser Ile Cys Ser His Phe Asn Pro Leu Ser Leu Glu Glu Leu Gly Ser
            20                  25                  30
```

```
Asn Thr Gly Ile Gln Val Phe Asn Gln Ile Val Lys Ser Arg Pro His
        35                  40                  45
Asp Asn Ile Val Ile Ser Pro His Gly Ile Ala Ser Val Leu Gly Met
    50                  55                  60
Leu Gln Leu Gly Ala Asp Gly Arg Thr Lys Lys Gln Leu Ala Met Val
65                  70                  75                  80
Met Arg Tyr Gly Val Asn Gly Val Gly Lys Ile Leu Lys Lys Ile Asn
                85                  90                  95
Lys Ala Ile Val Ser Lys Lys Asn Lys Asp Ile Val Thr Val Ala Asn
            100                 105                 110
Ala Val Phe Val Lys Asn Ala Ser Glu Ile Glu Val Pro Phe Val Thr
        115                 120                 125
Arg Asn Lys Asp Val Phe Gln Cys Glu Val Arg Asn Val Asn Phe Glu
    130                 135                 140
Asp Pro Ala Ser Ala Cys Asp Ser Ile Asn Ala Trp Val Lys Asn Glu
145                 150                 155                 160
Thr Arg Asp Met Ile Asp Asn Leu Leu Ser Pro Asp Leu Ile Asp Gly
                165                 170                 175
Val Leu Thr Arg Leu Val Leu Val Asn Ala Val Tyr Phe Lys Gly Leu
            180                 185                 190
Trp Lys Ser Arg Phe Gln Pro Glu Asn Thr Lys Lys Arg Thr Phe Val
        195                 200                 205
Ala Ala Asp Gly Lys Ser Tyr Gln Val Pro Met Leu Ala Gln Leu Ser
    210                 215                 220
Val Phe Arg Cys Gly Ser Thr Ser Ala Pro Asn Asp Leu Trp Tyr Asn
225                 230                 235                 240
Phe Ile Glu Leu Pro Tyr His Gly Glu Ser Ile Ser Met Leu Ile Ala
                245                 250                 255
Leu Pro Thr Glu Ser Ser Thr Pro Leu Ser Ala Ile Ile Pro His Ile
            260                 265                 270
Ser Thr Lys Thr Ile Asp Ser Trp Met Ser Ile Met Val Pro Lys Arg
        275                 280                 285
Val Gln Val Ile Leu Pro Lys Phe Thr Ala Val Ala Gln Thr Asp Leu
    290                 295                 300
Lys Glu Pro Leu Lys Val Leu Gly Ile Thr Asp Met Phe Asp Ser Ser
305                 310                 315                 320
Lys Ala Asn Phe Ala Lys Ile Thr Thr Gly Ser Glu Asn Leu His Val
                325                 330                 335
Ser His Ile Leu Gln Lys Ala Lys Ile Glu Val Ser Glu Asp Gly Thr
            340                 345                 350
Lys Ala Ser Ala Ala Thr Thr Ala Ile Leu Ile Ala Arg Ser Ser Pro
        355                 360                 365
Pro Trp Phe Ile Val Asp Arg Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn
    370                 375                 380
Pro Thr Gly Ala Val Leu Phe Met Gly Gln Ile Asn Lys Pro
385                 390                 395
```

<210> 15
<211> 379
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Inhibidor de elastasa de leucocitos SERPINB1

<400> 15

```
Met Glu Gln Leu Ser Ser Ala Asn Thr Arg Phe Ala Leu Asp Leu Phe
 1               5                  10                  15
Leu Ala Leu Ser Glu Asn Asn Pro Ala Gly Asn Ile Phe Ile Ser Pro
            20                  25                  30
```

```
Phe Ser Ile Ser Ser Ala Met Ala Met Val Phe Leu Gly Thr Arg Gly
        35                  40                  45
Asn Thr Ala Ala Gln Leu Ser Lys Thr Phe His Phe Asn Thr Val Glu
    50                  55                  60
Glu Val His Ser Arg Phe Gln Ser Leu Asn Ala Asp Ile Asn Lys Arg
65                  70                  75                  80
Gly Ala Ser Tyr Ile Leu Lys Leu Ala Asn Arg Leu Tyr Gly Glu Lys
                85                  90                  95
Thr Tyr Asn Phe Leu Pro Glu Phe Leu Val Ser Thr Gln Lys Thr Tyr
            100                 105                 110
Gly Ala Asp Leu Ala Ser Val Asp Phe Gln His Ala Ser Glu Asp Ala
        115                 120                 125
Arg Lys Thr Ile Asn Gln Trp Val Lys Gly Gln Thr Glu Gly Lys Ile
    130                 135                 140
Pro Glu Leu Leu Ala Ser Gly Met Val Asp Asn Met Thr Lys Leu Val
145                 150                 155                 160
Leu Val Asn Ala Ile Tyr Phe Lys Gly Asn Trp Lys Asp Lys Phe Met
                165                 170                 175
Lys Glu Ala Thr Thr Asn Ala Pro Phe Arg Leu Asn Lys Lys Asp Arg
            180                 185                 190
Lys Thr Val Lys Met Met Tyr Gln Lys Lys Lys Phe Ala Tyr Gly Tyr
        195                 200                 205
Ile Glu Asp Leu Lys Cys Arg Val Leu Glu Leu Pro Tyr Gln Gly Glu
    210                 215                 220
Glu Leu Ser Met Val Ile Leu Leu Pro Asp Asp Ile Glu Asp Glu Ser
225                 230                 235                 240
Thr Gly Leu Lys Lys Ile Glu Glu Gln Leu Thr Leu Glu Lys Leu His
                245                 250                 255
Glu Trp Thr Lys Pro Glu Asn Leu Asp Phe Ile Glu Val Asn Val Ser
            260                 265                 270
Leu Pro Arg Phe Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Thr Leu Asn Ser Asp Leu
        275                 280                 285
Ala Arg Leu Gly Val Gln Asp Leu Phe Asn Ser Ser Lys Ala Asp Leu
    290                 295                 300
Ser Gly Met Ser Gly Ala Arg Asp Ile Phe Ile Ser Lys Ile Val His
305                 310                 315                 320
Lys Ser Phe Val Glu Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala
                325                 330                 335
Thr Ala Gly Ile Ala Thr Phe Cys Met Leu Met Pro Glu Glu Asn Phe
            340                 345                 350
Thr Ala Asp His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Ser Ser Gly
        355                 360                 365
Ser Ile Leu Phe Leu Gly Arg Phe Ser Ser Pro
    370                 375
```

<210> 16
<211> 415
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de inhibidor 2 de activador del plasminógeno SERPINB2
<400> 16

```
Met Glu Asp Leu Cys Val Ala Asn Thr Leu Phe Ala Leu Asn Leu Phe
 1               5                  10                  15
Lys His Leu Ala Lys Ala Ser Pro Thr Gln Asn Leu Phe Leu Ser Pro
            20                  25                  30
Trp Ser Ile Ser Ser Thr Met Ala Met Val Tyr Met Gly Ser Arg Gly
```

```
         35                  40                  45
Ser Thr Glu Asp Gln Met Ala Lys Val Leu Gln Phe Asn Glu Val Gly
    50                  55                  60
Ala Asn Ala Val Thr Pro Met Thr Pro Glu Asn Phe Thr Ser Cys Gly
65                  70                  75                  80
Phe Met Gln Gln Ile Gln Lys Gly Ser Tyr Pro Asp Ala Ile Leu Gln
                85                  90                  95
Ala Gln Ala Ala Asp Lys Ile His Ser Ser Phe Arg Ser Leu Ser Ser
            100                 105                 110
Ala Ile Asn Ala Ser Thr Gly Asn Tyr Leu Leu Glu Ser Val Asn Lys
        115                 120                 125
Leu Phe Gly Glu Lys Ser Ala Ser Phe Arg Glu Glu Tyr Ile Arg Leu
    130                 135                 140
Cys Gln Lys Tyr Tyr Ser Ser Glu Pro Gln Ala Val Asp Phe Leu Glu
145                 150                 155                 160
Cys Ala Glu Glu Ala Arg Lys Lys Ile Asn Ser Trp Val Lys Thr Gln
                165                 170                 175
Thr Lys Gly Lys Ile Pro Asn Leu Leu Pro Glu Gly Ser Val Asp Gly
            180                 185                 190
Asp Thr Arg Met Val Leu Val Asn Ala Val Tyr Phe Lys Gly Lys Trp
        195                 200                 205
Lys Thr Pro Phe Glu Lys Lys Leu Asn Gly Leu Tyr Pro Phe Arg Val
    210                 215                 220
Asn Ser Ala Gln Arg Thr Pro Val Gln Met Met Tyr Leu Arg Glu Lys
225                 230                 235                 240
Leu Asn Ile Gly Tyr Ile Glu Asp Leu Lys Ala Gln Ile Leu Glu Leu
                245                 250                 255
Pro Tyr Ala Gly Asp Val Ser Met Phe Leu Leu Leu Pro Asp Glu Ile
            260                 265                 270
Ala Asp Val Ser Thr Gly Leu Glu Leu Leu Glu Ser Glu Ile Thr Tyr
        275                 280                 285
Asp Lys Leu Asn Lys Trp Thr Ser Lys Asp Lys Met Ala Glu Asp Glu
    290                 295                 300
Val Glu Val Tyr Ile Pro Gln Phe Lys Leu Glu Glu His Tyr Glu Leu
305                 310                 315                 320
Arg Ser Ile Leu Arg Ser Met Gly Met Glu Asp Ala Phe Asn Lys Gly
                325                 330                 335
Arg Ala Asn Phe Ser Gly Met Ser Glu Arg Asn Asp Leu Phe Leu Ser
            340                 345                 350
Glu Val Phe His Gln Ala Met Val Asp Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu
        355                 360                 365
Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Val Met Thr Gly Arg Thr Gly His Gly
    370                 375                 380
Gly Pro Gln Phe Val Ala Asp His Pro Phe Leu Phe Leu Ile Met His
385                 390                 395                 400
Lys Ile Thr Asn Cys Ile Leu Phe Phe Gly Arg Phe Ser Ser Pro
                405                 410                 415
```

<210> 17
<211> 376
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Inhibidor de trombina placentaria SERPINB6

<400> 17

```
Met Asp Val Leu Ala Glu Ala Asn Gly Thr Phe Ala Leu Asn Leu Leu
 1               5                  10                  15
```

```
Lys Thr Leu Gly Lys Asp Asn Ser Lys Asn Val Phe Phe Ser Pro Met
            20                  25                  30
Ser Met Ser Cys Ala Leu Ala Met Val Tyr Met Gly Ala Lys Gly Asn
        35                  40                  45
Thr Ala Ala Gln Met Ala Gln Ile Leu Ser Phe Asn Lys Ser Gly Gly
    50                  55                  60
Gly Gly Asp Ile His Gln Gly Phe Gln Ser Leu Leu Thr Glu Val Asn
65                  70                  75                  80
Lys Thr Gly Thr Gln Tyr Leu Leu Arg Val Ala Asn Arg Leu Phe Gly
                85                  90                  95
Glu Lys Ser Cys Asp Phe Leu Ser Ser Phe Arg Asp Ser Cys Gln Lys
            100                 105                 110
Phe Tyr Gln Ala Glu Met Glu Glu Leu Asp Phe Ile Ser Ala Val Glu
        115                 120                 125
Lys Ser Arg Lys His Ile Asn Thr Trp Val Ala Glu Lys Thr Glu Gly
    130                 135                 140
Lys Ile Ala Glu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Val Asp Pro Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160
Leu Val Leu Val Asn Ala Val Tyr Phe Arg Gly Asn Trp Asp Glu Gln
                165                 170                 175
Phe Asp Lys Glu Asn Thr Glu Glu Arg Leu Phe Lys Val Ser Lys Asn
            180                 185                 190
Glu Glu Lys Pro Val Gln Met Met Phe Lys Gln Ser Thr Phe Lys Lys
        195                 200                 205
Thr Tyr Ile Gly Glu Ile Phe Thr Gln Ile Leu Val Leu Pro Tyr Val
    210                 215                 220
Gly Lys Glu Leu Asn Met Ile Ile Met Leu Pro Asp Glu Thr Thr Asp
225                 230                 235                 240
Leu Arg Thr Val Glu Lys Glu Leu Thr Tyr Glu Lys Phe Val Glu Trp
                245                 250                 255
Thr Arg Leu Asp Met Met Asp Glu Glu Glu Val Glu Val Ser Leu Pro
            260                 265                 270
Arg Phe Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Asp Met Glu Ser Val Leu Arg Asn
        275                 280                 285
Leu Gly Met Thr Asp Ala Phe Glu Leu Gly Lys Ala Asp Phe Ser Gly
    290                 295                 300
Met Ser Gln Thr Asp Leu Ser Leu Ser Lys Val Val His Lys Ser Phe
305                 310                 315                 320
Val Glu Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala
                325                 330                 335
Ile Met Met Met Arg Cys Ala Arg Phe Val Pro Arg Phe Cys Ala Asp
            340                 345                 350
His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Gln His Ser Lys Thr Asn Gly Ile Leu
        355                 360                 365
Phe Cys Gly Arg Phe Ser Ser Pro
    370                 375
```

<210> 18
<211> 397
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Bomapin SERPINB10

<400> 18

```
Met Asp Ser Leu Ala Thr Ser Ile Asn Gln Phe Ala Leu Glu Leu Ser
 1               5                  10                  15
Lys Lys Leu Ala Glu Ser Ala Gln Gly Lys Asn Ile Phe Phe Ser Ser
            20                  25                  30
```

```
Trp Ser Ile Ser Thr Ser Leu Thr Ile Val Tyr Leu Gly Ala Lys Gly
        35                  40                  45
Thr Thr Ala Ala Gln Met Ala Gln Val Leu Gln Phe Asn Arg Asp Gln
    50                  55                  60
Gly Val Lys Cys Asp Pro Glu Ser Glu Lys Lys Arg Lys Met Glu Phe
65                  70                  75                  80
Asn Leu Ser Asn Ser Glu Glu Ile His Ser Asp Phe Gln Thr Leu Ile
                85                  90                  95
Ser Glu Ile Leu Lys Pro Asn Asp Asp Tyr Leu Leu Lys Thr Ala Asn
            100                 105                 110
Ala Ile Tyr Gly Glu Lys Thr Tyr Ala Phe His Asn Lys Tyr Leu Glu
        115                 120                 125
Asp Met Lys Thr Tyr Phe Gly Ala Glu Pro Gln Pro Val Asn Phe Val
    130                 135                 140
Glu Ala Ser Asp Gln Ile Arg Lys Asp Ile Asn Ser Trp Val Glu Arg
145                 150                 155                 160
Gln Thr Glu Gly Lys Ile Gln Asn Leu Leu Pro Asp Asp Ser Val Asp
                165                 170                 175
Ser Thr Thr Arg Met Ile Leu Val Asn Ala Leu Tyr Phe Lys Gly Ile
            180                 185                 190
Trp Glu His Gln Phe Leu Val Gln Asn Thr Thr Glu Lys Pro Phe Arg
        195                 200                 205
Ile Asn Glu Thr Thr Ser Lys Pro Val Gln Met Met Phe Met Lys Lys
    210                 215                 220
Lys Leu His Ile Phe His Ile Glu Lys Pro Lys Ala Val Gly Leu Gln
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Tyr Lys Ser Arg Asp Leu Ser Leu Leu Ile Leu Leu Pro Glu
                245                 250                 255
Asp Ile Asn Gly Leu Glu Gln Leu Glu Lys Ala Ile Thr Tyr Glu Lys
            260                 265                 270
Leu Asn Glu Trp Thr Ser Ala Asp Met Met Glu Leu Tyr Glu Val Gln
        275                 280                 285
Leu His Leu Pro Lys Phe Lys Leu Glu Asp Ser Tyr Asp Leu Lys Ser
    290                 295                 300
Thr Leu Ser Ser Met Gly Met Ser Asp Ala Phe Ser Gln Ser Lys Ala
305                 310                 315                 320
Asp Phe Ser Gly Met Ser Ser Ala Arg Asn Leu Phe Leu Ser Asn Val
                325                 330                 335
Phe His Lys Ala Phe Val Glu Ile Asn Glu Gln Gly Thr Glu Ala Ala
            340                 345                 350
Ala Gly Ser Gly Ser Glu Ile Asp Ile Arg Ile Arg Val Pro Ser Ile
        355                 360                 365
Glu Phe Asn Ala Asn His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Lys
    370                 375                 380
Thr Asn Thr Ile Leu Phe Tyr Gly Arg Leu Cys Ser Pro
385                 390                 395
```

<210> 19
<211> 392
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Epipen SERPINB11

<400> 19

```
Met Gly Ser Leu Ser Thr Ala Asn Val Glu Phe Cys Leu Asp Val Phe
 1               5                  10                  15
Lys Glu Leu Asn Ser Asn Asn Ile Gly Asp Asn Ile Phe Phe Ser Ser
            20                  25                  30
```

```
Leu Ser Leu Leu Tyr Ala Leu Ser Met Val Leu Leu Gly Ala Arg Gly
        35                  40                  45
Glu Thr Ala Glu Gln Leu Glu Lys Val Leu His Phe Ser His Thr Val
    50                  55                  60
Asp Ser Leu Lys Pro Gly Phe Lys Asp Ser Pro Lys Cys Ser Gln Ala
65                  70                  75                  80
Gly Arg Ile His Ser Glu Phe Gly Val Glu Phe Ser Gln Ile Asn Gln
                85                  90                  95
Pro Asp Ser Asn Cys Thr Leu Ser Ile Ala Asn Arg Leu Tyr Gly Thr
            100                 105                 110
Lys Thr Met Ala Phe His Gln Gln Tyr Leu Ser Cys Ser Glu Lys Trp
        115                 120                 125
Tyr Gln Ala Arg Leu Gln Thr Val Asp Phe Glu Gln Ser Thr Glu Glu
    130                 135                 140
Thr Arg Lys Met Ile Asn Ala Trp Val Glu Asn Lys Thr Asn Gly Lys
145                 150                 155                 160
Val Ala Asn Leu Phe Gly Lys Ser Thr Ile Asp Pro Ser Ser Val Met
                165                 170                 175
Val Leu Val Asn Ile Ile Tyr Phe Lys Gly Gln Arg Gln Asn Lys Phe
            180                 185                 190
Gln Val Arg Glu Thr Val Lys Ser Pro Phe Gln Leu Ser Glu Gly Lys
        195                 200                 205
Asn Val Thr Val Glu Met Met Tyr Gln Ile Gly Thr Phe Lys Leu Ala
    210                 215                 220
Phe Val Lys Glu Pro Gln Met Gln Val Leu Glu Leu Pro Tyr Val Asn
225                 230                 235                 240
Asn Lys Leu Ser Met Ile Ile Leu Leu Pro Val Gly Ile Ala Asn Leu
                245                 250                 255
Lys Gln Ile Glu Lys Gln Leu Asn Ser Gly Thr Phe His Glu Trp Thr
            260                 265                 270
Ser Ser Ser Asn Met Met Glu Arg Glu Val Glu Val His Leu Pro Arg
        275                 280                 285
Phe Lys Leu Glu Ile Lys Tyr Glu Leu Asn Ser Leu Leu Lys Pro Leu
    290                 295                 300
Gly Val Thr Asp Leu Phe Asn Gln Val Lys Ala Asp Leu Ser Gly Met
305                 310                 315                 320
Ser Pro Thr Lys Gly Leu Tyr Leu Ser Lys Ala Ile His Lys Ser Tyr
                325                 330                 335
Leu Asp Val Ser Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gly Asp
            340                 345                 350
Ser Ile Ala Val Lys Ser Leu Pro Met Arg Ala Gln Phe Lys Ala Asn
        355                 360                 365
His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Thr His Thr Asn Thr Ile Leu
    370                 375                 380
Phe Cys Gly Lys Leu Ala Ser Pro
385                 390
```

<210> 20
<211> 405
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Yukopin SERPINB12

<400> 20

```
Met Asp Ser Leu Val Thr Ala Asn Thr Lys Phe Cys Phe Asp Leu Phe
 1               5                  10                  15
Gln Glu Ile Gly Lys Asp Asp Arg His Lys Asn Ile Phe Phe Ser Pro
            20                  25                  30
```

```
Leu Ser Leu Ser Ala Ala Leu Gly Met Val Arg Leu Gly Ala Arg Ser
        35                  40                  45
Asp Ser Ala His Gln Ile Asp Glu Val Leu His Phe Asn Glu Phe Ser
    50                  55                  60
Gln Asn Glu Ser Lys Glu Pro Asp Pro Cys Leu Lys Ser Asn Lys Gln
65                  70                  75                  80
Lys Ala Gly Ser Leu Asn Asn Glu Ser Gly Leu Val Ser Cys Tyr Phe
                85                  90                  95
Gly Gln Leu Leu Ser Lys Leu Asp Arg Ile Lys Thr Asp Tyr Thr Leu
            100                 105                 110
Ser Ile Ala Asn Arg Leu Tyr Gly Glu Gln Glu Phe Pro Ile Cys Gln
        115                 120                 125
Glu Tyr Leu Asp Gly Val Ile Gln Phe Tyr His Thr Thr Ile Glu Ser
    130                 135                 140
Val Asp Phe Gln Lys Asn Pro Glu Lys Ser Arg Gln Glu Ile Asn Phe
145                 150                 155                 160
Trp Val Glu Cys Gln Ser Gln Gly Lys Ile Lys Glu Leu Phe Ser Lys
                165                 170                 175
Asp Ala Ile Asn Ala Glu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Ala Val Tyr
            180                 185                 190
Phe Lys Ala Lys Trp Glu Thr Tyr Phe Asp His Glu Asn Thr Val Asp
        195                 200                 205
Ala Pro Phe Cys Leu Asn Ala Asn Glu Asn Lys Ser Val Lys Met Met
    210                 215                 220
Thr Gln Lys Gly Leu Tyr Arg Ile Gly Phe Ile Glu Glu Val Lys Ala
225                 230                 235                 240
Gln Ile Leu Glu Met Arg Tyr Thr Lys Gly Lys Leu Ser Met Phe Val
                245                 250                 255
Leu Leu Pro Ser His Ser Lys Asp Asn Leu Lys Gly Leu Glu Glu Leu
            260                 265                 270
Glu Arg Lys Ile Thr Tyr Glu Lys Met Val Ala Trp Ser Ser Ser Glu
        275                 280                 285
Asn Met Ser Glu Glu Ser Val Val Leu Ser Phe Pro Arg Phe Thr Leu
    290                 295                 300
Glu Asp Ser Tyr Asp Leu Asn Ser Ile Leu Gln Asp Met Gly Ile Thr
305                 310                 315                 320
Asp Ile Phe Asp Glu Thr Arg Ala Asp Leu Thr Gly Ile Ser Pro Ser
                325                 330                 335
Pro Asn Leu Tyr Leu Ser Lys Ile Ile His Lys Thr Phe Val Glu Val
            340                 345                 350
Asp Glu Asn Gly Thr Gln Ala Ala Ala Ala Thr Gly Ala Val Val Ser
        355                 360                 365
Glu Arg Ser Leu Arg Ser Trp Val Glu Phe Asn Ala Asn His Pro Phe
    370                 375                 380
Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Lys Thr Gln Thr Ile Leu Phe Tyr Gly
385                 390                 395                 400
Arg Val Cys Ser Pro
                405
```

<210> 21
<211> 391
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Headpin SERPINB13

<400> 21

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

```
Lys Glu Leu Lys Lys Thr Asn Asp Gly Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val
            20                  25                  30
Gly Ile Leu Thr Ala Ile Gly Met Val Leu Leu Gly Thr Arg Gly Ala
        35                  40                  45
Thr Ala Ser Gln Leu Glu Glu Val Phe His Ser Glu Lys Glu Thr Lys
    50                  55                  60
Ser Ser Arg Ile Lys Ala Glu Glu Lys Glu Val Ile Glu Asn Thr Glu
65                  70                  75                  80
Ala Val His Gln Gln Phe Gln Lys Phe Leu Thr Glu Ile Ser Lys Leu
                85                  90                  95
Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Asn Ile Thr Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys
            100                 105                 110
Thr Tyr Leu Phe Leu Gln Lys Tyr Leu Asp Tyr Val Glu Lys Tyr Tyr
        115                 120                 125
His Ala Ser Leu Glu Pro Val Asp Phe Val Asn Ala Ala Asp Glu Ser
    130                 135                 140
Arg Lys Lys Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Lys Thr Asn Glu Lys Ile
145                 150                 155                 160
Lys Asp Leu Phe Pro Asp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Thr Lys Leu Val
                165                 170                 175
Leu Val Asn Met Val Tyr Phe Lys Gly Gln Trp Asp Arg Glu Phe Lys
            180                 185                 190
Lys Glu Asn Thr Lys Glu Glu Lys Phe Trp Met Asn Lys Ser Thr Ser
        195                 200                 205
Lys Ser Val Gln Met Met Thr Gln Ser His Ser Phe Ser Phe Thr Phe
    210                 215                 220
Leu Glu Asp Leu Gln Ala Lys Ile Leu Gly Ile Pro Tyr Lys Asn Asn
225                 230                 235                 240
Asp Leu Ser Met Phe Val Leu Leu Pro Asn Asp Ile Asp Gly Leu Glu
                245                 250                 255
Lys Ile Ile Asp Lys Ile Ser Pro Glu Lys Leu Val Glu Trp Thr Ser
            260                 265                 270
Pro Gly His Met Glu Glu Arg Lys Val Asn Leu His Leu Pro Arg Phe
        275                 280                 285
Glu Val Glu Asp Gly Tyr Asp Leu Glu Ala Val Leu Ala Ala Met Gly
    290                 295                 300
Met Gly Asp Ala Phe Ser Glu His Lys Ala Asp Tyr Ser Gly Met Ser
305                 310                 315                 320
Ser Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Leu His Ser Ser Phe Val
                325                 330                 335
Ala Val Thr Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gly Ile Gly
            340                 345                 350
Phe Thr Val Thr Ser Ala Pro Gly His Glu Asn Val His Cys Asn His
        355                 360                 365
Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Glu Ser Asn Ser Ile Leu Phe
    370                 375                 380
Phe Gly Arg Phe Ser Ser Pro
385                 390
```

<210> 22
<211> 390
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Antígeno 1 de carcinoma de células escamosas 1 SERPINB3

<400> 22

```
 Met Asn Ser Leu Ser Glu Ala Asn Thr Lys Phe Met Phe Asp Leu Phe
  1               5                  10                  15
```

```
Gln Gln Phe Arg Lys Ser Lys Glu Asn Asn Ile Phe Tyr Ser Pro Ile
            20                  25                  30
Ser Ile Thr Ser Ala Leu Gly Met Val Leu Leu Gly Ala Lys Asp Asn
        35                  40                  45
Thr Ala Gln Gln Ile Lys Lys Val Leu His Phe Asp Gln Val Thr Glu
    50                  55                  60
Asn Thr Thr Gly Lys Ala Ala Thr Tyr His Val Asp Arg Ser Gly Asn
65                  70                  75                  80
Val His His Gln Phe Gln Lys Leu Leu Thr Glu Phe Asn Lys Ser Thr
                85                  90                  95
Asp Ala Tyr Glu Leu Lys Ile Ala Asn Lys Leu Phe Gly Glu Lys Thr
            100                 105                 110
Tyr Leu Phe Leu Gln Glu Tyr Leu Asp Ala Ile Lys Lys Phe Tyr Gln
        115                 120                 125
Thr Ser Val Glu Ser Val Asp Phe Ala Asn Ala Pro Glu Glu Ser Arg
    130                 135                 140
Lys Lys Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Gln Thr Asn Glu Lys Ile Lys
145                 150                 155                 160
Asn Leu Ile Pro Glu Gly Asn Ile Gly Ser Asn Thr Thr Leu Val Leu
                165                 170                 175
Val Asn Ala Ile Tyr Phe Lys Gly Gln Trp Glu Lys Lys Phe Asn Lys
            180                 185                 190
Glu Asp Thr Lys Glu Glu Lys Phe Trp Pro Asn Lys Asn Thr Tyr Lys
        195                 200                 205
Ser Ile Gln Met Met Arg Gln Tyr Thr Ser Phe His Phe Ala Ser Leu
    210                 215                 220
Glu Asp Val Gln Ala Lys Val Leu Glu Ile Pro Tyr Lys Gly Lys Asp
225                 230                 235                 240
Leu Ser Met Ile Val Leu Leu Pro Asn Glu Ile Asp Gly Leu Gln Lys
                245                 250                 255
Leu Glu Glu Lys Leu Thr Ala Glu Lys Leu Met Glu Trp Thr Ser Leu
            260                 265                 270
Gln Asn Met Arg Glu Thr Arg Val Asp Leu His Leu Pro Arg Phe Lys
        275                 280                 285
Val Glu Glu Ser Tyr Asp Leu Lys Asp Thr Leu Arg Thr Met Gly Met
    290                 295                 300
Val Asp Ile Phe Asn Gly Asp Ala Asp Leu Ser Gly Met Thr Gly Ser
305                 310                 315                 320
Arg Gly Leu Val Leu Ser Gly Val Leu His Lys Ala Phe Val Glu Val
                325                 330                 335
Thr Glu Glu Gly Ala Glu Ala Ala Ala Ala Thr Ala Val Val Gly Phe
            340                 345                 350
Gly Ser Ser Pro Thr Ser Thr Asn Glu Glu Phe His Cys Asn His Pro
        355                 360                 365
Phe Leu Phe Phe Ile Arg Gln Asn Lys Thr Asn Ser Ile Leu Phe Tyr
    370                 375                 380
Gly Arg Phe Ser Ser Pro
385                 390
```

<210> 23
<211> 390
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Antígeno 1 de carcinoma de células escamosas 2 SERPINB4

<400> 23

```
Met Asn Ser Leu Ser Glu Ala Asn Thr Lys Phe Met Phe Asp Leu Phe
 1               5                  10                  15
```

```
Gln Gln Phe Arg Lys Ser Lys Glu Asn Asn Ile Phe Tyr Ser Pro Ile
            20                  25                  30
Ser Ile Thr Ser Ala Leu Gly Met Val Leu Leu Gly Ala Lys Asp Asn
        35                  40                  45
Thr Ala Gln Gln Ile Ser Lys Val Leu His Phe Asp Gln Val Thr Glu
    50                  55                  60
Asn Thr Thr Glu Lys Ala Ala Thr Tyr His Val Asp Arg Ser Gly Asn
65                  70                  75                  80
Val His His Gln Phe Gln Lys Leu Leu Thr Glu Phe Asn Lys Ser Thr
                85                  90                  95
Asp Ala Tyr Glu Leu Lys Ile Ala Asn Lys Leu Phe Gly Glu Lys Thr
            100                 105                 110
Tyr Gln Phe Leu Gln Glu Tyr Leu Asp Ala Ile Lys Lys Phe Tyr Gln
        115                 120                 125
Thr Ser Val Glu Ser Thr Asp Phe Ala Asn Ala Pro Glu Glu Ser Arg
    130                 135                 140
Lys Lys Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Gln Thr Asn Glu Lys Ile Lys
145                 150                 155                 160
Asn Leu Phe Pro Asp Gly Thr Ile Gly Asn Asp Thr Thr Leu Val Leu
                165                 170                 175
Val Asn Ala Ile Tyr Phe Lys Gly Gln Trp Glu Asn Lys Phe Lys Lys
            180                 185                 190
Glu Asn Thr Lys Glu Glu Lys Phe Trp Pro Asn Lys Asn Thr Tyr Lys
        195                 200                 205
Ser Val Gln Met Met Arg Gln Tyr Asn Ser Phe Asn Phe Ala Leu Leu
    210                 215                 220
Glu Asp Val Gln Ala Lys Val Leu Glu Ile Pro Tyr Lys Gly Lys Asp
225                 230                 235                 240
Leu Ser Met Ile Val Leu Leu Pro Asn Glu Ile Asp Gly Leu Gln Lys
                245                 250                 255
Leu Glu Glu Lys Leu Thr Ala Glu Lys Leu Met Glu Trp Thr Ser Leu
            260                 265                 270
Gln Asn Met Arg Glu Thr Cys Val Asp Leu His Leu Pro Arg Phe Lys
        275                 280                 285
Met Glu Glu Ser Tyr Asp Leu Lys Asp Thr Leu Arg Thr Met Gly Met
    290                 295                 300
Val Asn Ile Phe Asn Gly Asp Ala Asp Leu Ser Gly Met Thr Trp Ser
305                 310                 315                 320
His Gly Leu Ser Val Ser Lys Val Leu His Lys Ala Phe Val Glu Val
                325                 330                 335
Thr Glu Glu Gly Val Glu Ala Ala Ala Ala Thr Ala Val Val Val Val
            340                 345                 350
Glu Leu Ser Ser Pro Ser Thr Asn Glu Glu Phe Cys Cys Asn His Pro
        355                 360                 365
Phe Leu Phe Phe Ile Arg Gln Asn Lys Thr Asn Ser Ile Leu Phe Tyr
    370                 375                 380
Gly Arg Phe Ser Ser Pro
385                 390
```

<210> 24
<211> 380
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Megsin SERPINB7

<400> 24

```
Met Ala Ser Leu Ala Ala Ala Asn Ala Glu Phe Cys Phe Asn Leu Phe
 1               5                  10                  15
```

```
Arg Glu Met Asp Asp Asn Gln Gly Asn Gly Asn Val Phe Phe Ser Ser
            20                  25                  30
Leu Ser Leu Phe Ala Ala Leu Ala Leu Val Arg Leu Gly Ala Gln Asp
        35                  40                  45
Asp Ser Leu Ser Gln Ile Asp Lys Leu Leu His Val Asn Thr Ala Ser
    50                  55                  60
Gly Tyr Gly Asn Ser Ser Asn Ser Gln Ser Gly Leu Gln Ser Gln Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Val Phe Ser Asp Ile Asn Ala Ser His Lys Asp Tyr Asp Leu
                85                  90                  95
Ser Ile Val Asn Gly Leu Phe Ala Glu Lys Val Tyr Gly Phe His Lys
            100                 105                 110
Asp Tyr Ile Glu Cys Ala Glu Lys Leu Tyr Asp Ala Lys Val Glu Arg
        115                 120                 125
Val Asp Phe Thr Asn His Leu Glu Asp Thr Arg Arg Asn Ile Asn Lys
    130                 135                 140
Trp Val Glu Asn Glu Thr His Gly Lys Ile Lys Asn Val Ile Gly Glu
145                 150                 155                 160
Gly Gly Ile Ser Ser Ser Ala Val Met Val Leu Val Asn Ala Val Tyr
                165                 170                 175
Phe Lys Gly Lys Trp Gln Ser Ala Phe Thr Lys Ser Glu Thr Ile Asn
            180                 185                 190
Cys His Phe Lys Ser Pro Lys Cys Ser Gly Lys Ala Val Ala Met Met
        195                 200                 205
His Gln Glu Arg Lys Phe Asn Leu Ser Val Ile Glu Asp Pro Ser Met
    210                 215                 220
Lys Ile Leu Glu Leu Arg Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Met Tyr Val Leu
225                 230                 235                 240
Leu Pro Glu Asn Asp Leu Ser Glu Ile Glu Asn Lys Leu Thr Phe Gln
                245                 250                 255
Asn Leu Met Glu Trp Thr Asn Pro Arg Arg Met Thr Ser Lys Tyr Val
            260                 265                 270
Glu Val Phe Phe Pro Gln Phe Lys Ile Glu Lys Asn Tyr Glu Met Lys
        275                 280                 285
Gln Tyr Leu Arg Ala Leu Gly Leu Lys Asp Ile Phe Asp Glu Ser Lys
    290                 295                 300
Ala Asp Leu Ser Gly Ile Ala Ser Gly Gly Arg Leu Tyr Ile Ser Arg
305                 310                 315                 320
Met Met His Lys Ser Tyr Ile Glu Val Thr Glu Glu Gly Thr Glu Ala
                325                 330                 335
Thr Ala Ala Thr Gly Ser Asn Ile Val Glu Lys Gln Leu Pro Gln Ser
            340                 345                 350
Thr Leu Phe Arg Ala Asp His Pro Phe Leu Phe Val Ile Arg Lys Asp
        355                 360                 365
Asp Ile Ile Leu Phe Ser Gly Lys Val Ser Cys Pro
    370                 375                 380
```

<210> 25
<211> 374
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> AntiProteínaasa citoplasmática 2 SERPINB8

<400> 25

```
Met Asp Asp Leu Cys Glu Ala Asn Gly Thr Phe Ala Ile Ser Leu Phe
 1               5                  10                  15
Lys Ile Leu Gly Glu Glu Asp Asn Ser Arg Asn Val Phe Phe Ser Pro
```

```
            20                  25                  30
Met Ser Ile Ser Ser Ala Leu Ala Met Val Phe Met Gly Ala Lys Gly
        35                  40                  45
Ser Thr Ala Ala Gln Met Ser Gln Ala Leu Cys Leu Tyr Lys Asp Gly
    50                  55                  60
Asp Ile His Arg Gly Phe Gln Ser Leu Leu Ser Glu Val Asn Arg Thr
65                  70                  75                  80
Gly Thr Gln Tyr Leu Leu Arg Thr Ala Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys
                85                  90                  95
Thr Cys Asp Phe Leu Pro Asp Phe Lys Glu Tyr Cys Gln Lys Phe Tyr
            100                 105                 110
Gln Ala Glu Leu Glu Glu Leu Ser Phe Ala Glu Asp Thr Glu Glu Cys
        115                 120                 125
Arg Lys His Ile Asn Asp Trp Val Ala Glu Lys Thr Glu Gly Lys Ile
    130                 135                 140
Ser Glu Val Leu Asp Ala Gly Thr Val Asp Pro Leu Thr Lys Leu Val
145                 150                 155                 160
Leu Val Asn Ala Ile Tyr Phe Lys Gly Lys Trp Asn Glu Gln Phe Asp
                165                 170                 175
Arg Lys Tyr Thr Arg Gly Met Leu Phe Lys Thr Asn Glu Glu Lys Lys
            180                 185                 190
Thr Val Gln Met Met Phe Lys Glu Ala Lys Phe Lys Met Gly Tyr Ala
        195                 200                 205
Asp Glu Val His Thr Gln Val Leu Glu Leu Pro Tyr Val Glu Glu Glu
    210                 215                 220
Leu Ser Met Val Ile Leu Leu Pro Asp Asp Asn Thr Asp Leu Ala Val
225                 230                 235                 240
Val Glu Lys Ala Leu Thr Tyr Glu Lys Phe Lys Ala Trp Thr Asn Ser
                245                 250                 255
Glu Lys Leu Thr Lys Ser Lys Val Gln Val Phe Leu Pro Arg Leu Lys
            260                 265                 270
Leu Glu Glu Ser Tyr Asp Leu Glu Pro Phe Leu Arg Arg Leu Gly Met
        275                 280                 285
Ile Asp Ala Phe Asp Glu Ala Lys Ala Asp Phe Ser Gly Met Ser Thr
    290                 295                 300
Glu Lys Asn Val Pro Leu Ser Lys Val Ala His Lys Cys Phe Val Glu
305                 310                 315                 320
Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Ala Val Val Arg
                325                 330                 335
Asn Ser Arg Cys Ser Arg Met Glu Pro Arg Phe Cys Ala Asp His Pro
            340                 345                 350
Phe Leu Phe Phe Ile Arg Arg His Lys Thr Asn Cys Ile Leu Phe Cys
        355                 360                 365
Gly Arg Phe Ser Ser Pro
    370
```

<210> 26
<211> 376
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> AntiProteínaasa citoplasmática 3 SERPINB9

<400> 26

```
  Met Glu Thr Leu Ser Asn Ala Ser Gly Thr Phe Ala Ile Arg Leu Leu
   1               5                  10                  15
  Lys Ile Leu Cys Gln Asp Asn Pro Ser His Asn Val Phe Cys Ser Pro
              20                  25                  30
  Val Ser Ile Ser Ser Ala Leu Ala Met Val Leu Leu Gly Ala Lys Gly
```

```
         35                  40                  45
Asn Thr Ala Thr Gln Met Ala Gln Ala Leu Ser Leu Asn Thr Glu Glu
    50                  55                  60
Asp Ile His Arg Ala Phe Gln Ser Leu Leu Thr Glu Val Asn Lys Ala
65                  70                  75                  80
Gly Thr Gln Tyr Leu Leu Arg Thr Ala Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys
                85                  90                  95
Thr Cys Gln Phe Leu Ser Thr Phe Lys Glu Ser Cys Leu Gln Phe Tyr
            100                 105                 110
His Ala Glu Leu Lys Glu Leu Ser Phe Ile Arg Ala Ala Glu Glu Ser
        115                 120                 125
Arg Lys His Ile Asn Thr Trp Val Ser Lys Lys Thr Glu Gly Lys Ile
    130                 135                 140
Glu Glu Leu Leu Pro Gly Ser Ser Ile Asp Ala Glu Thr Arg Leu Val
145                 150                 155                 160
Leu Val Asn Ala Ile Tyr Phe Lys Gly Lys Trp Asn Glu Pro Phe Asp
                165                 170                 175
Glu Thr Tyr Thr Arg Glu Met Pro Phe Lys Ile Asn Gln Glu Glu Gln
            180                 185                 190
Arg Pro Val Gln Met Met Tyr Gln Glu Ala Thr Phe Lys Leu Ala His
        195                 200                 205
Val Gly Glu Val Arg Ala Gln Leu Leu Glu Leu Pro Tyr Ala Arg Lys
    210                 215                 220
Glu Leu Ser Leu Leu Val Leu Leu Pro Asp Asp Gly Val Glu Leu Ser
225                 230                 235                 240
Thr Val Glu Lys Ser Leu Thr Phe Glu Lys Leu Thr Ala Trp Thr Lys
                245                 250                 255
Pro Asp Cys Met Lys Ser Thr Glu Val Glu Val Leu Leu Pro Lys Phe
            260                 265                 270
Lys Leu Gln Glu Asp Tyr Asp Met Glu Ser Val Leu Arg His Leu Gly
        275                 280                 285
Ile Val Asp Ala Phe Gln Gln Gly Lys Ala Asp Leu Ser Ala Met Ser
    290                 295                 300
Ala Glu Arg Asp Leu Cys Leu Ser Lys Phe Val His Lys Ser Phe Val
305                 310                 315                 320
Glu Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Ser Ser Cys Phe
                325                 330                 335
Val Val Ala Glu Cys Cys Met Glu Ser Gly Pro Arg Phe Cys Ala Asp
            340                 345                 350
His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Arg Ala Asn Ser Ile Leu
        355                 360                 365
Phe Cys Gly Arg Phe Ser Ser Pro
    370                 375
```

<210> 27
<211> 376
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Inhibidor de trombina placental SERPINB6

<400> 27

```
 Met Asp Val Leu Ala Glu Ala Asn Gly Thr Phe Ala Leu Asn Leu Leu
  1               5                  10                  15
 Lys Thr Leu Gly Lys Asp Asn Ser Lys Asn Val Phe Phe Ser Pro Met
             20                  25                  30
 Ser Met Ser Cys Ala Leu Ala Met Val Tyr Met Gly Ala Lys Gly Asn
         35                  40                  45
 Thr Ala Ala Gln Met Ala Gln Ile Leu Ser Phe Asn Lys Ser Gly Gly
```

```
     50                  55                  60
Gly Gly Asp Ile His Gln Gly Phe Gln Ser Leu Leu Thr Glu Val Asn
65                  70                  75                  80
Lys Thr Gly Thr Gln Tyr Leu Leu Arg Val Ala Asn Arg Leu Phe Gly
                85                  90                  95
Glu Lys Ser Cys Asp Phe Leu Ser Ser Phe Arg Asp Ser Cys Gln Lys
            100                 105                 110
Phe Tyr Gln Ala Glu Met Glu Glu Leu Asp Phe Ile Ser Ala Val Glu
        115                 120                 125
Lys Ser Arg Lys His Ile Asn Thr Trp Val Ala Glu Lys Thr Glu Gly
    130                 135                 140
Lys Ile Ala Glu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Val Asp Pro Leu Thr Arg
145                 150                 155                 160
Leu Val Leu Val Asn Ala Val Tyr Phe Arg Gly Asn Trp Asp Glu Gln
                165                 170                 175
Phe Asp Lys Glu Asn Thr Glu Glu Arg Leu Phe Lys Val Ser Lys Asn
            180                 185                 190
Glu Glu Lys Pro Val Gln Met Met Phe Lys Gln Ser Thr Phe Lys Lys
        195                 200                 205
Thr Tyr Ile Gly Glu Ile Phe Thr Gln Ile Leu Val Leu Pro Tyr Val
    210                 215                 220
Gly Lys Glu Leu Asn Met Ile Ile Met Leu Pro Asp Glu Thr Thr Asp
225                 230                 235                 240
Leu Arg Thr Val Glu Lys Glu Leu Thr Tyr Glu Lys Phe Val Glu Trp
                245                 250                 255
Thr Arg Leu Asp Met Met Asp Glu Glu Glu Val Glu Val Ser Leu Pro
            260                 265                 270
Arg Phe Lys Leu Glu Glu Ser Tyr Asp Met Glu Ser Val Leu Arg Asn
        275                 280                 285
Leu Gly Met Thr Asp Ala Phe Glu Leu Gly Lys Ala Asp Phe Ser Gly
    290                 295                 300
Met Ser Gln Thr Asp Leu Ser Leu Ser Lys Val Val His Lys Ser Phe
305                 310                 315                 320
Val Glu Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala
                325                 330                 335
Ile Met Met Met Arg Cys Ala Arg Phe Val Pro Arg Phe Cys Ala Asp
            340                 345                 350
His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Gln His Ser Lys Thr Asn Gly Ile Leu
        355                 360                 365
Phe Cys Gly Arg Phe Ser Ser Pro
    370                 375
```

<210> 28
<211> 485
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de angiotensinogen SERPINA8

<400> 28

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

```
65                  70                  75                  80
Glu Lys Ala Leu Gln Asp Gln Leu Val Leu Val Ala Ala Lys Leu Asp
                85                  90                  95
Thr Glu Asp Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Gly Met Leu Ala Asn Phe
            100                 105                 110
Leu Gly Phe Arg Ile Tyr Gly Met His Ser Glu Leu Trp Gly Val Val
        115                 120                 125
His Gly Ala Thr Val Leu Ser Pro Thr Ala Val Phe Gly Thr Leu Ala
    130                 135                 140
Ser Leu Tyr Leu Gly Ala Leu Asp His Thr Ala Asp Arg Leu Gln Ala
145                 150                 155                 160
Ile Leu Gly Val Pro Trp Lys Asp Lys Asn Cys Thr Ser Arg Leu Asp
                165                 170                 175
Ala His Lys Val Leu Ser Ala Leu Gln Ala Val Gln Gly Leu Leu Val
            180                 185                 190
Ala Gln Gly Arg Ala Asp Ser Gln Ala Gln Leu Leu Leu Ser Thr Val
        195                 200                 205
Val Gly Val Phe Thr Ala Pro Gly Leu His Leu Lys Gln Pro Phe Val
    210                 215                 220
Gln Gly Leu Ala Leu Tyr Thr Pro Val Val Leu Pro Arg Ser Leu Asp
225                 230                 235                 240
Phe Thr Glu Leu Asp Val Ala Ala Glu Lys Ile Asp Arg Phe Met Gln
                245                 250                 255
Ala Val Thr Gly Trp Lys Thr Gly Cys Ser Leu Met Gly Ala Ser Val
            260                 265                 270
Asp Ser Thr Leu Ala Phe Asn Thr Tyr Val His Phe Gln Gly Lys Met
        275                 280                 285
Lys Gly Phe Ser Leu Leu Ala Glu Pro Gln Glu Phe Trp Val Asp Asn
    290                 295                 300
Ser Thr Ser Val Ser Val Pro Met Leu Ser Gly Met Gly Thr Phe Gln
305                 310                 315                 320
His Trp Ser Asp Ile Gln Asp Asn Phe Ser Val Thr Gln Val Pro Phe
                325                 330                 335
Thr Glu Ser Ala Cys Leu Leu Leu Ile Gln Pro His Tyr Ala Ser Asp
            340                 345                 350
Leu Asp Lys Val Glu Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ser Leu Asn Trp
        355                 360                 365
Met Lys Lys Leu Ser Pro Arg Thr Ile His Leu Thr Met Pro Gln Leu
    370                 375                 380
Val Leu Gln Gly Ser Tyr Asp Leu Gln Asp Leu Leu Ala Gln Ala Glu
385                 390                 395                 400
Leu Pro Ala Ile Leu His Thr Glu Leu Asn Leu Gln Lys Leu Ser Asn
                405                 410                 415
Asp Arg Ile Arg Val Gly Glu Val Leu Asn Ser Ile Phe Phe Glu Leu
            420                 425                 430
Glu Ala Asp Glu Arg Glu Pro Thr Glu Ser Thr Gln Gln Leu Asn Lys
        435                 440                 445
Pro Glu Val Leu Glu Val Thr Leu Asn Arg Pro Phe Leu Phe Ala Val
    450                 455                 460
Tyr Asp Gln Ser Ala Thr Ala Leu His Phe Leu Gly Arg Val Ala Asn
465                 470                 475                 480
Pro Leu Ser Thr Ala
                485
```

<210> 29
<211> 405
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Precursor de globulina de unión a corticosteroide SERPINA6

<400> 29

```
Met Pro Leu Leu Leu Tyr Thr Cys Leu Leu Trp Leu Pro Thr Ser Gly
 1               5                  10                  15
Leu Trp Thr Val Gln Ala Met Asp Pro Asn Ala Ala Tyr Val Asn Met
            20                  25                  30
Ser Asn His His Arg Gly Leu Ala Ser Ala Asn Val Asp Phe Ala Phe
        35                  40                  45
Ser Leu Tyr Lys His Leu Val Ala Leu Ser Pro Lys Lys Asn Ile Phe
    50                  55                  60
Ile Ser Pro Val Ser Ile Ser Met Ala Leu Ala Met Leu Ser Leu Gly
65                  70                  75                  80
Thr Cys Gly His Thr Arg Ala Gln Leu Leu Gln Gly Leu Gly Phe Asn
                85                  90                  95
Leu Thr Glu Arg Ser Glu Thr Glu Ile His Gln Gly Phe Gln His Leu
            100                 105                 110
His Gln Leu Phe Ala Lys Ser Asp Thr Ser Leu Glu Met Thr Met Gly
        115                 120                 125
Asn Ala Leu Phe Leu Asp Gly Ser Leu Glu Leu Leu Glu Ser Phe Ser
    130                 135                 140
Ala Asp Ile Lys His Tyr Tyr Glu Ser Glu Val Leu Ala Met Asn Phe
145                 150                 155                 160
Gln Asp Trp Ala Thr Ala Ser Arg Gln Ile Asn Ser Tyr Val Lys Asn
                165                 170                 175
Lys Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Phe Ser Gly Leu Asp Ser Pro
            180                 185                 190
Ala Ile Leu Val Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly Thr Trp Thr
        195                 200                 205
Gln Pro Phe Asp Leu Ala Ser Thr Arg Glu Glu Asn Phe Tyr Val Asp
    210                 215                 220
Glu Thr Thr Val Val Lys Val Pro Met Met Leu Gln Ser Ser Thr Ile
225                 230                 235                 240
Ser Tyr Leu His Asp Ser Glu Leu Pro Cys Gln Leu Val Gln Met Asn
                245                 250                 255
Tyr Val Gly Asn Gly Thr Val Phe Phe Ile Leu Pro Asp Lys Gly Lys
            260                 265                 270
Met Asn Thr Val Ile Ala Ala Leu Ser Arg Asp Thr Ile Asn Arg Trp
        275                 280                 285
Ser Ala Gly Leu Thr Ser Ser Gln Val Asp Leu Tyr Ile Pro Lys Val
    290                 295                 300
Thr Ile Ser Gly Val Tyr Asp Leu Gly Asp Val Leu Glu Glu Met Gly
305                 310                 315                 320
Ile Ala Asp Leu Phe Thr Asn Gln Ala Asn Phe Ser Arg Ile Thr Gln
                325                 330                 335
Asp Ala Gln Leu Lys Ser Ser Lys Val Val His Lys Ala Val Leu Gln
            340                 345                 350
Leu Asn Glu Glu Gly Val Asp Thr Ala Gly Ser Thr Gly Val Thr Leu
        355                 360                 365
Asn Leu Thr Ser Lys Pro Ile Ile Leu Arg Phe Asn Gln Pro Phe Ile
    370                 375                 380
Ile Met Ile Phe Asp His Phe Thr Trp Ser Ser Leu Phe Leu Ala Arg
385                 390                 395                 400
Val Met Asn Pro Val
                405
```

<210> 30
<211> 417
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de la proteína de choque térmico de 47 kDa SERPINH1

<400> 30

```
Met Arg Ser Leu Leu Leu Gly Thr Leu Cys Leu Leu Ala Val Ala Leu
 1               5                  10                  15
Ala Ala Glu Val Lys Lys Pro Val Glu Ala Ala Ala Pro Gly Thr Ala
            20                  25                  30
Glu Lys Leu Ser Ser Lys Ala Thr Thr Leu Ala Glu Pro Ser Thr Gly
        35                  40                  45
Leu Ala Phe Ser Leu Tyr Gln Ala Met Ala Lys Asp Gln Ala Val Glu
    50                  55                  60
Asn Ile Leu Val Ser Pro Val Val Val Ala Ser Ser Leu Gly Leu Val
65                  70                  75                  80
Ser Leu Gly Gly Lys Ala Thr Thr Ala Ser Gln Ala Lys Ala Val Leu
                85                  90                  95
Ser Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Glu Val His Ala Gly Leu Gly Glu
            100                 105                 110
Leu Leu Arg Ser Leu Ser Asn Ser Thr Ala Arg Asn Val Thr Trp Lys
        115                 120                 125
Leu Gly Ser Arg Leu Tyr Gly Pro Ser Ser Val Ser Phe Ala Asp Asp
    130                 135                 140
Phe Val Arg Ser Ser Lys Gln His Tyr Asn Cys Glu His Ser Lys Ile
145                 150                 155                 160
Asn Phe Pro Asp Lys Arg Ser Ala Leu Gln Ser Ile Asn Glu Trp Ala
                165                 170                 175
Ala Gln Thr Thr Asp Gly Lys Leu Pro Glu Val Thr Lys Asp Val Glu
            180                 185                 190
Arg Thr Asp Gly Ala Leu Leu Val Asn Ala Met Phe Phe Lys Pro His
        195                 200                 205
Trp Asp Glu Lys Phe His His Lys Met Val Asp Asn Arg Gly Phe Met
    210                 215                 220
Val Thr Arg Ser Tyr Thr Val Gly Val Thr Met Met His Arg Thr Gly
225                 230                 235                 240
Leu Tyr Asn Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys Glu Lys Leu Gln Leu Val Glu
                245                 250                 255
Met Pro Leu Ala His Lys Leu Ser Ser Leu Ile Ile Leu Met Pro His
            260                 265                 270
His Val Glu Pro Leu Glu Arg Leu Glu Lys Leu Leu Thr Lys Glu Gln
        275                 280                 285
Leu Lys Ile Trp Met Gly Lys Met Gln Lys Lys Ala Val Ala Ile Ser
    290                 295                 300
Leu Pro Lys Gly Val Val Glu Val Thr His Asp Leu Gln Lys His Leu
305                 310                 315                 320
Ala Gly Leu Gly Leu Thr Glu Ala Ile Asp Lys Asn Lys Ala Asp Leu
                325                 330                 335
Ser Arg Met Ser Gly Lys Lys Asp Leu Tyr Leu Ala Ser Val Phe His
            340                 345                 350
Ala Thr Ala Phe Glu Leu Asp Thr Asp Gly Asn Pro Phe Asp Gln Asp
        355                 360                 365
Ile Tyr Gly Arg Glu Glu Leu Arg Ser Pro Lys Leu Phe Tyr Ala Asp
    370                 375                 380
His Pro Phe Ile Phe Leu Val Arg Asp Thr Gln Ser Gly Ser Leu Leu
385                 390                 395                 400
Phe Ile Gly Arg Leu Val Arg Leu Lys Gly Asp Lys Met Arg Asp Glu
                405                 410                 415
Leu
```

<210> 31
<211> 418
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Precursor del factor derivado de epitelio pigmentario SERPINF1

<400> 31

```
Met Gln Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ile Gly Ala Leu Leu Gly His
 1               5                  10                  15
Ser Ser Cys Gln Asn Pro Ala Ser Pro Pro Glu Glu Gly Ser Pro Asp
            20                  25                  30
Pro Asp Ser Thr Gly Ala Leu Val Glu Glu Glu Asp Pro Phe Phe Lys
        35                  40                  45
Val Pro Val Asn Lys Leu Ala Ala Ala Val Ser Asn Phe Gly Tyr Asp
    50                  55                  60
Leu Tyr Arg Val Arg Ser Ser Met Ser Pro Thr Thr Asn Val Leu Leu
65                  70                  75                  80
Ser Pro Leu Ser Val Ala Thr Ala Leu Ser Ala Leu Ser Leu Gly Ala
                85                  90                  95
Glu Gln Arg Thr Glu Ser Ile Ile His Arg Ala Leu Tyr Tyr Asp Leu
            100                 105                 110
Ile Ser Ser Pro Asp Ile His Gly Thr Tyr Lys Glu Leu Leu Asp Thr
        115                 120                 125
Val Thr Ala Pro Gln Lys Asn Leu Lys Ser Ala Ser Arg Ile Val Phe
    130                 135                 140
Glu Lys Lys Leu Arg Ile Lys Ser Ser Phe Val Ala Pro Leu Glu Lys
145                 150                 155                 160
Ser Tyr Gly Thr Arg Pro Arg Val Leu Thr Gly Asn Pro Arg Leu Asp
                165                 170                 175
Leu Gln Glu Ile Asn Asn Trp Val Gln Ala Gln Met Lys Gly Lys Leu
            180                 185                 190
Ala Arg Ser Thr Lys Glu Ile Pro Asp Glu Ile Ser Ile Leu Leu Leu
        195                 200                 205
Gly Val Ala His Phe Lys Gly Gln Trp Val Thr Lys Phe Asp Ser Arg
    210                 215                 220
Lys Thr Ser Leu Glu Asp Phe Tyr Leu Asp Glu Glu Arg Thr Val Arg
225                 230                 235                 240
Val Pro Met Met Ser Asp Pro Lys Ala Val Leu Arg Tyr Gly Leu Asp
                245                 250                 255
Ser Asp Leu Ser Cys Lys Ile Ala Gln Leu Pro Leu Thr Gly Ser Met
            260                 265                 270
Ser Ile Ile Phe Phe Leu Pro Leu Lys Val Thr Gln Asn Leu Thr Leu
        275                 280                 285
Ile Glu Glu Ser Leu Thr Ser Glu Phe Ile His Asp Ile Asp Arg Glu
    290                 295                 300
Leu Lys Thr Val Gln Ala Val Leu Thr Val Pro Lys Leu Lys Leu Ser
305                 310                 315                 320
Tyr Glu Gly Glu Val Thr Lys Ser Leu Gln Glu Met Lys Leu Gln Ser
                325                 330                 335
Leu Phe Asp Ser Pro Asp Phe Ser Lys Ile Thr Gly Lys Pro Ile Lys
            340                 345                 350
Leu Thr Gln Val Glu His Arg Ala Gly Phe Glu Trp Asn Glu Asp Gly
        355                 360                 365
Ala Gly Thr Thr Pro Ser Pro Gly Leu Gln Pro Ala His Leu Thr Phe
    370                 375                 380
Pro Leu Asp Tyr His Leu Asn Gln Pro Phe Ile Phe Val Leu Arg Asp
385                 390                 395                 400
Thr Asp Thr Gly Ala Leu Leu Phe Ile Gly Lys Ile Leu Asp Pro Arg
```

405 410 415

Gly Pro

<210> 32
<211> 375
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Maspina SERPINB5

<400> 32

Met	Asp	Ala	Leu	Gln	Leu	Ala	Asn	Ser	Ala	Phe	Ala	Val	Asp	Leu	Phe
1				5				10						15	
Lys	Gln	Leu	Cys	Glu	Lys	Glu	Pro	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Phe	Ser	Pro
			20					25					30		
Ile	Cys	Leu	Ser	Thr	Ser	Leu	Ser	Leu	Ala	Gln	Val	Gly	Ala	Lys	Gly
		35					40					45			
Asp	Thr	Ala	Asn	Glu	Ile	Gly	Gln	Val	Leu	His	Phe	Glu	Asn	Val	Lys
	50					55					60				
Asp	Ile	Pro	Phe	Gly	Phe	Gln	Thr	Val	Thr	Ser	Asp	Val	Asn	Lys	Leu
65					70					75					80
Ser	Ser	Phe	Tyr	Ser	Leu	Lys	Leu	Ile	Lys	Arg	Leu	Tyr	Val	Asp	Lys
				85					90					95	
Ser	Leu	Asn	Leu	Ser	Thr	Glu	Phe	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Arg	Pro	Tyr
			100					105					110		
Ala	Lys	Glu	Leu	Glu	Thr	Val	Asp	Phe	Lys	Asp	Lys	Leu	Glu	Glu	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Gln	Ile	Asn	Asn	Ser	Ile	Lys	Asp	Leu	Thr	Asp	Gly	His	Phe
	130					135					140				
Glu	Asn	Ile	Leu	Ala	Asp	Asn	Ser	Val	Asn	Asp	Gln	Thr	Lys	Ile	Leu
145					150					155					160
Val	Val	Asn	Ala	Ala	Tyr	Phe	Val	Gly	Lys	Trp	Met	Lys	Lys	Phe	Pro
				165					170					175	
Glu	Ser	Glu	Thr	Lys	Glu	Cys	Pro	Phe	Arg	Leu	Asn	Lys	Thr	Asp	Thr
			180					185					190		
Lys	Pro	Val	Gln	Met	Met	Asn	Met	Glu	Ala	Thr	Phe	Cys	Met	Gly	Asn
		195					200					205			
Ile	Asp	Ser	Ile	Asn	Cys	Lys	Ile	Ile	Glu	Leu	Pro	Phe	Gln	Asn	Lys
	210					215					220				
His	Leu	Ser	Met	Phe	Ile	Leu	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Glu	Asp	Glu	Ser
225					230					235					240
Thr	Gly	Leu	Glu	Lys	Ile	Glu	Lys	Gln	Leu	Asn	Ser	Glu	Ser	Leu	Ser
				245					250					255	
Gln	Trp	Thr	Asn	Pro	Ser	Thr	Met	Ala	Asn	Ala	Lys	Val	Lys	Leu	Ser
			260					265					270		
Ile	Pro	Lys	Phe	Lys	Val	Glu	Lys	Met	Ile	Asp	Pro	Lys	Ala	Cys	Leu
		275					280					285			
Glu	Asn	Leu	Gly	Leu	Lys	His	Ile	Phe	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Asp	Phe
	290					295					300				
Ser	Gly	Met	Ser	Glu	Thr	Lys	Gly	Val	Ala	Leu	Ser	Asn	Val	Ile	His
305					310					315					320
Lys	Val	Cys	Leu	Glu	Ile	Thr	Glu	Asp	Gly	Gly	Asp	Ser	Ile	Glu	Val
				325					330					335	
Pro	Gly	Ala	Arg	Ile	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Glu	Leu	Asn	Ala	Asp	His
			340					345					350		
Pro	Phe	Ile	Tyr	Ile	Ile	Arg	His	Asn	Lys	Thr	Arg	Asn	Ile	Ile	Phe
		355					360					365			
Phe	Gly	Lys	Phe	Cys	Ser	Pro									

370 375

<210> 33
<211> 418
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de la proteína 2 de unión a colágeno SERPINH2

<400> 33

```
Met Arg Ser Leu Leu Leu Leu Ser Ala Phe Cys Leu Leu Glu Ala Ala
 1               5                  10                  15
Leu Ala Ala Glu Val Lys Lys Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro Gly Thr
            20                  25                  30
Ala Glu Lys Leu Ser Pro Lys Ala Ala Thr Leu Ala Glu Arg Ser Ala
        35                  40                  45
Gly Leu Ala Phe Ser Leu Tyr Gln Ala Met Ala Lys Asp Gln Ala Val
    50                  55                  60
Glu Asn Ile Leu Val Ser Pro Val Val Val Ala Ser Ser Leu Gly Leu
65                  70                  75                  80
Val Ser Leu Gly Gly Lys Ala Thr Thr Ala Ser Gln Ala Lys Ala Val
                85                  90                  95
Leu Ser Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Glu Val His Ala Gly Leu Gly
            100                 105                 110
Glu Leu Leu Arg Ser Leu Ser Asn Ser Thr Ala Arg Asn Val Thr Trp
        115                 120                 125
Lys Leu Gly Ser Arg Leu Tyr Gly Pro Ser Ser Val Ser Phe Ala Asp
    130                 135                 140
Asp Phe Val Arg Ser Ser Lys Gln His Tyr Asn Cys Glu His Ser Lys
145                 150                 155                 160
Ile Asn Phe Arg Asp Lys Arg Ser Ala Leu Gln Ser Ile Asn Glu Trp
                165                 170                 175
Ala Ala Gln Thr Thr Asp Gly Lys Leu Pro Glu Val Thr Lys Asp Val
            180                 185                 190
Glu Arg Thr Asp Gly Ala Leu Leu Val Asn Ala Met Phe Phe Lys Pro
        195                 200                 205
His Trp Asp Glu Lys Phe His His Lys Met Val Asp Asn Arg Gly Phe
    210                 215                 220
Met Val Thr Arg Ser Tyr Thr Val Gly Val Met Met Met His Arg Thr
225                 230                 235                 240
Gly Leu Tyr Asn Tyr Tyr Asp Asp Glu Lys Glu Lys Leu Gln Ile Val
                245                 250                 255
Glu Met Pro Leu Ala His Lys Leu Ser Ser Leu Ile Ile Leu Met Pro
            260                 265                 270
His His Val Glu Pro Leu Glu Arg Leu Glu Lys Leu Leu Thr Lys Glu
        275                 280                 285
Gln Leu Lys Ile Trp Met Gly Lys Met Gln Lys Lys Ala Val Ala Ile
    290                 295                 300
Ser Leu Pro Lys Gly Val Val Glu Val Thr His Asp Leu Gln Lys His
305                 310                 315                 320
Leu Ala Gly Leu Gly Leu Thr Glu Ala Ile Asp Lys Asn Lys Ala Asp
                325                 330                 335
Leu Ser Arg Met Ser Gly Lys Lys Asp Leu Tyr Leu Ala Ser Val Phe
            340                 345                 350
His Ala Thr Ala Phe Glu Leu Asp Thr Asp Gly Asn Pro Phe Asp Gln
        355                 360                 365
Asp Ile Tyr Gly Arg Glu Glu Leu Arg Ser Pro Lys Leu Phe Tyr Ala
    370                 375                 380
Asp His Pro Phe Ile Phe Leu Val Arg Asp Thr Gln Ser Gly Ser Leu
```

```
385                 390                 395                 400
Leu Phe Ile Gly Arg Leu Val Arg Pro Lys Gly Asp Lys Met Arg Asp
                405                 410                 415
Glu Leu
```

<210> 34
<211> 415
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de globulina de unión a tiroxina SERPINA7

<400> 34

```
Met Ser Pro Phe Leu Tyr Leu Val Leu Leu Val Leu Gly Leu His Ala
 1               5                  10                  15
Thr Ile His Cys Ala Ser Pro Glu Gly Lys Val Thr Ala Cys His Ser
            20                  25                  30
Ser Gln Pro Asn Ala Thr Leu Tyr Lys Met Ser Ser Ile Asn Ala Asp
        35                  40                  45
Phe Ala Phe Asn Leu Tyr Arg Arg Phe Thr Val Glu Thr Pro Asp Lys
    50                  55                  60
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ser Ala Ala Leu Val Met Leu
65                  70                  75                  80
Ser Phe Gly Ala Cys Cys Ser Thr Gln Thr Glu Ile Val Glu Thr Leu
                85                  90                  95
Gly Phe Asn Leu Thr Asp Thr Pro Met Val Glu Ile Gln His Gly Phe
            100                 105                 110
Gln His Leu Ile Cys Ser Leu Asn Phe Pro Lys Lys Glu Leu Glu Leu
        115                 120                 125
Gln Ile Gly Asn Ala Leu Phe Ile Gly Lys His Leu Lys Pro Leu Ala
    130                 135                 140
Lys Phe Leu Asn Asp Val Lys Thr Leu Tyr Glu Thr Glu Val Phe Ser
145                 150                 155                 160
Thr Asp Phe Ser Asn Ile Ser Ala Ala Lys Gln Glu Ile Asn Ser His
                165                 170                 175
Val Glu Met Gln Thr Lys Gly Lys Val Val Gly Leu Ile Gln Asp Leu
            180                 185                 190
Lys Pro Asn Thr Ile Met Val Leu Val Asn Tyr Ile His Phe Lys Ala
        195                 200                 205
Gln Trp Ala Asn Pro Phe Asp Pro Ser Lys Thr Glu Asp Ser Ser Ser
    210                 215                 220
Phe Leu Ile Asp Lys Thr Thr Thr Val Gln Val Pro Met Met His Gln
225                 230                 235                 240
Met Glu Gln Tyr Tyr His Leu Val Asp Met Glu Leu Asn Cys Thr Val
                245                 250                 255
Leu Gln Met Asp Tyr Ser Lys Asn Ala Leu Ala Leu Phe Val Leu Pro
            260                 265                 270
Lys Glu Gly Gln Met Glu Ser Val Glu Ala Ala Met Ser Ser Lys Thr
        275                 280                 285
Leu Lys Lys Trp Asn Arg Leu Leu Gln Lys Gly Trp Val Asp Leu Phe
    290                 295                 300
Val Pro Lys Phe Ser Ile Ser Ala Thr Tyr Asp Leu Gly Ala Thr Leu
305                 310                 315                 320
Leu Lys Met Gly Ile Gln His Ala Tyr Ser Glu Asn Ala Asp Phe Ser
                325                 330                 335
Gly Leu Thr Glu Asp Asn Gly Leu Lys Leu Ser Asn Ala Ala His Lys
            340                 345                 350
Ala Val Leu His Ile Gly Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Ala Val Pro
```

```
        355                 360                 365
Glu Val Glu Leu Ser Asp Gln Pro Glu Asn Thr Phe Leu His Pro Ile
    370                 375                 380
Ile Gln Ile Asp Arg Ser Phe Met Leu Leu Ile Leu Glu Arg Ser Thr
385                 390                 395                 400
Arg Ser Ile Leu Phe Leu Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Glu Ala
                405                 410                 415
```

<210> 35
<211> 417
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Proteína de transcrito 1 expresada de centros germinales de linfocitos B SERPINA9

<400> 35

```
Met Ala Ser Tyr Leu Tyr Gly Val Leu Phe Ala Val Gly Leu Cys Ala
 1               5                  10                  15
Pro Ile Tyr Cys Val Ser Pro Ala Asn Ala Pro Ser Ala Tyr Pro Arg
            20                  25                  30
Pro Ser Ser Thr Lys Ser Thr Pro Ala Ser Gln Val Tyr Ser Leu Asn
        35                  40                  45
Thr Asp Phe Ala Phe Arg Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Glu Thr Pro
    50                  55                  60
Ser Gln Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Val Ser Thr Ser Leu Ala
65                  70                  75                  80
Met Leu Ser Leu Gly Ala His Ser Val Thr Lys Thr Gln Ile Leu Gln
                85                  90                  95
Gly Leu Gly Phe Asn Leu Thr His Thr Pro Glu Ser Ala Ile His Gln
            100                 105                 110
Gly Phe Gln His Leu Val His Ser Leu Thr Val Pro Ser Lys Asp Leu
        115                 120                 125
Thr Leu Lys Met Gly Ser Ala Leu Phe Val Lys Lys Glu Leu Gln Leu
    130                 135                 140
Gln Ala Asn Phe Leu Gly Asn Val Lys Arg Leu Tyr Glu Ala Glu Val
145                 150                 155                 160
Phe Ser Thr Asp Phe Ser Asn Pro Ser Ile Ala Gln Ala Arg Ile Asn
                165                 170                 175
Ser His Val Lys Lys Lys Thr Gln Gly Lys Val Val Asp Ile Ile Gln
            180                 185                 190
Gly Leu Asp Leu Leu Thr Ala Met Val Leu Val Asn His Ile Phe Phe
        195                 200                 205
Lys Ala Lys Trp Glu Lys Pro Phe His Pro Glu Tyr Thr Arg Lys Asn
    210                 215                 220
Phe Pro Phe Leu Val Gly Glu Gln Val Thr Val His Val Pro Met Met
225                 230                 235                 240
His Gln Lys Glu Gln Phe Ala Phe Gly Val Asp Thr Glu Leu Asn Cys
                245                 250                 255
Phe Val Leu Gln Met Asp Tyr Lys Gly Asp Ala Val Ala Phe Phe Val
            260                 265                 270
Leu Pro Ser Lys Gly Lys Met Arg Gln Leu Glu Gln Ala Leu Ser Ala
        275                 280                 285
Arg Thr Leu Arg Lys Trp Ser His Ser Leu Gln Lys Arg Trp Ile Glu
    290                 295                 300
Val Phe Ile Pro Arg Phe Ser Ile Ser Ala Ser Tyr Asn Leu Glu Thr
305                 310                 315                 320
Ile Leu Pro Lys Met Gly Ile Gln Asn Ala Phe Asp Lys Asn Ala Asp
```

```
                325                 330                 335
Phe Ser Gly Ile Ala Lys Arg Asp Ser Leu Gln Val Ser Lys Ala Thr
            340                 345                 350
His Lys Ala Val Leu Asp Val Ser Glu Glu Gly Thr Glu Ala Thr Ala
        355                 360                 365
Ala Thr Thr Thr Lys Phe Ile Val Arg Ser Lys Asp Gly Pro Ser Tyr
    370                 375                 380
Phe Thr Val Ser Phe Asn Arg Thr Phe Leu Met Met Ile Thr Asn Lys
385                 390                 395                 400
Ala Thr Asp Gly Ile Leu Phe Leu Gly Lys Val Glu Asn Pro Thr Lys
                405                 410                 415
Ser
```

<210> 36
<211> 414
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Vaspina SERPINA12

<400> 36

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

```
    290                 295                 300
Asp Val Ser Val Pro Arg Leu His Met Thr Gly Thr Phe Asp Leu Lys
305                 310                 315                 320
Lys Thr Leu Ser Tyr Ile Gly Val Ser Lys Ile Phe Glu Glu His Gly
                325                 330                 335
Asp Leu Thr Lys Ile Ala Pro His Arg Ser Leu Lys Val Gly Glu Ala
            340                 345                 350
Val His Lys Ala Glu Leu Lys Met Asp Glu Arg Gly Thr Glu Gly Ala
        355                 360                 365
Ala Gly Thr Gly Ala Gln Thr Leu Pro Met Glu Thr Pro Leu Val Val
    370                 375                 380
Lys Ile Asp Lys Pro Tyr Leu Leu Leu Ile Tyr Ser Glu Lys Ile Pro
385                 390                 395                 400
Ser Val Leu Phe Leu Gly Lys Ile Val Asn Pro Ile Gly Lys
                405                 410
```

<210> 37
<211> 422
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de Serpina A11 SERPINA11

<400> 37

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

```
        275                 280                 285
Ala Ala Leu Gln Pro Gln Thr Leu Arg Lys Trp Gly Gln Leu Leu Leu
    290                 295                 300
Pro Ser Leu Leu Asp Leu His Leu Pro Arg Phe Ser Ile Ser Gly Thr
305                 310                 315                 320
Tyr Asn Leu Glu Asp Ile Leu Pro Gln Ile Gly Leu Thr Asn Ile Leu
                325                 330                 335
Asn Leu Glu Ala Asp Phe Ser Gly Val Thr Gly Gln Leu Asn Lys Thr
            340                 345                 350
Ile Ser Lys Val Ser His Lys Ala Met Val Asp Met Ser Glu Lys Gly
        355                 360                 365
Thr Glu Ala Gly Ala Ala Ser Gly Leu Leu Ser Gln Pro Pro Ser Leu
    370                 375                 380
Asn Thr Met Ser Asp Pro His Ala His Phe Asn Arg Pro Phe Leu Leu
385                 390                 395                 400
Leu Leu Trp Glu Val Thr Thr Gln Ser Leu Leu Phe Leu Gly Lys Val
                405                 410                 415
Val Asn Pro Val Ala Gly
            420
```

<210> 38
<211> 307
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de Serpina A13 SERPINA13

<400> 38

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

```
                245                 250                 255
 Phe Pro Asn Arg Gly Lys Met Arg His Leu Glu Asp Ala Leu Leu Pro
            260                 265                 270
 Glu Thr Leu Ile Lys Trp Asp Ser Leu Leu Arg Thr Arg Glu Leu Asp
        275                 280                 285
 Phe His Phe Pro Lys Phe Ser Ile Ser Arg Thr Cys Arg Leu Glu Met
    290                 295                 300
 Leu Leu Pro
 305
```

<210> 39
<211> 934
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima B

<400> 39

```
tgagaagatg caaccaatcc tgcttctgct ggccttcctc ctgctgccca gggcagatgc 60
aggggagatc atcgggggac atgaggccaa gccccactcc cgcccctaca tggcttatct 120
tatgatctgg gatcagaagt ctctgaagag gtgcggtggc ttcctgatac aagacgactt 180
cgtgctgaca gctgctcact gttggggaag ctccataaat gtcaccttgg gggcccacaa 240
tatcaaagaa caggagccga cccagcagtt tatccctgtg aaaagaccca tcccccatcc 300
agcctataat cctaagaact tctccaacga catcatgcta ctgcagctgg agagaaaggc 360
caagcggacc agagctgtgc agcccctcag gctacctagc aacaaggccc aggtgaagcc 420
agggcagaca tgcagtgtgg ccggctgggg gcagacggcc cccctgggaa aacactcaca 480
cacactacaa gaggtgaaga tgacagtgca ggaagatcga aagtgcgaat ctgacttacg 540
ccattattac gacagtacca ttgagttgtg cgtgggggac ccagagatta aaaagacttc 600
ctttaagggg gactctggag gccctcttgt gtgtaacaag gtggcccagg gcattgtctc 660
ctatggacga aacaatggca tgcctccacg agcctgcacc aaagtctcaa gctttgtaca 720
ctggataaag aaaaccatga aacgctacta actacaggaa gcaaactaag cccccgctgt 780
aatgaaacac cttctctgga gccaagtcca gatttacact gggagaggtg ccagcaactg 840
aataaatacc tctcccagtg taaatctgga gccaagtcca gatttacact gggagaggtg 900
ccagcaactg aataaatacc tcttagctga gtgg                             934
```

<210> 40
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima B

<400> 40

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

```
        115                 120                 125
Leu Pro Ser Asn Lys Ala Gln Val Lys Pro Gly Gln Thr Cys Ser Val
    130                 135                 140
Ala Gly Trp Gly Gln Thr Ala Pro Leu Gly Lys His Ser His Thr Leu
145                 150                 155                 160
Gln Glu Val Lys Met Thr Val Gln Glu Asp Arg Lys Cys Glu Ser Asp
                165                 170                 175
Leu Arg His Tyr Tyr Asp Ser Thr Ile Glu Leu Cys Val Gly Asp Pro
            180                 185                 190
Glu Ile Lys Lys Thr Ser Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val
        195                 200                 205
Cys Asn Lys Val Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Asn Asn Gly
    210                 215                 220
Met Pro Pro Arg Ala Cys Thr Lys Val Ser Ser Phe Val His Trp Ile
225                 230                 235                 240
Lys Lys Thr Met Lys Arg Tyr
                245
```

<210> 41
<211> 1165
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 de transcrito de Testisina

<400> 41

```
gctgggagta gagggcagag ctcccacccc gccccgcccc cagggggcgc cccgggcccg 60
gcgcgagagg aggcagaggg ggcgtcaggc cgcgggagag gaggccatgg gcgcgcgcgg 120
ggcgctgctg ctggcgctgc tgctggctcg ggctggactc aggaagccgg agtcgcagga 180
ggcggcgccg ttatcaggac catgcggccg acgggtcatc acgtcgcgca tcgtgggtgg 240
agaggacgcc gaactcgggc gttggccgtg gcaggggagc ctgcgcctgt gggattccca 300
cgtatgcgga gtgagcctgc tcagccaccg ctgggcactc acggcggcgc actgctttga 360
aacctatagt gaccttagtg atccctccgg gtggatggtc cagtttggcc agctgacttc 420
catgccatcc ttctggagcc tgcaggccta ctacacccgt tacttcgtat cgaatatcta 480
tctgagccct cgctacctgg ggaattcacc ctatgacatt gccttggtga agctgtctgc 540
acctgtcacc tacactaaac acatccagcc catctgtctc caggcctcca catttgagtt 600
tgagaaccgg acagactgct gggtgactgg ctgggggtac atcaaagagg atgaggcact 660
gccatctccc cacaccctcc aggaagttca ggtcgccatc ataaacaact ctatgtgcaa 720
ccacctcttc ctcaagtaca gtttccgcaa ggacatcttt ggagacatgg tttgtgctgg 780
caatgcccaa ggcgggaagg atgcctgctt cggtgactca ggtggaccct tggcctgtaa 840
caagaatgga ctgtggtatc agattggagt cgtgagctgg ggagtgggct gtggtcggcc 900
caatcggccc ggtgtctaca ccaatatcag ccaccacttt gagtggatcc agaagctgat 960
ggcccagagt ggcatgtccc agccagaccc ctcctggccg ctactctttt tccctcttct 1020
ctgggctctc ccactcctgg ggccggtctg agcctacctg agcccatgca gcctggggcc 1080
actgccaagt caggccctgg ttctcttctg tcttgtttgg taataaacac attccagttg 1140
atgccttgca gggcattctt caaaa                                      1165
```

<210> 42
<211> 314
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de Testisina

<400> 42

```
Met Gly Ala Arg Gly Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Ala Arg Ala
 1               5                  10                  15
```

```
Gly Leu Arg Lys Pro Glu Ser Gln Glu Ala Ala Pro Leu Ser Gly Pro
            20                  25                  30
Cys Gly Arg Arg Val Ile Thr Ser Arg Ile Val Gly Gly Glu Asp Ala
        35                  40                  45
Glu Leu Gly Arg Trp Pro Trp Gln Gly Ser Leu Arg Leu Trp Asp Ser
    50                  55                  60
His Val Cys Gly Val Ser Leu Leu Ser His Arg Trp Ala Leu Thr Ala
65                  70                  75                  80
Ala His Cys Phe Glu Thr Tyr Ser Asp Leu Ser Asp Pro Ser Gly Trp
                85                  90                  95
Met Val Gln Phe Gly Gln Leu Thr Ser Met Pro Ser Phe Trp Ser Leu
            100                 105                 110
Gln Ala Tyr Tyr Thr Arg Tyr Phe Val Ser Asn Ile Tyr Leu Ser Pro
        115                 120                 125
Arg Tyr Leu Gly Asn Ser Pro Tyr Asp Ile Ala Leu Val Lys Leu Ser
    130                 135                 140
Ala Pro Val Thr Tyr Thr Lys His Ile Gln Pro Ile Cys Leu Gln Ala
145                 150                 155                 160
Ser Thr Phe Glu Phe Glu Asn Arg Thr Asp Cys Trp Val Thr Gly Trp
                165                 170                 175
Gly Tyr Ile Lys Glu Asp Glu Ala Leu Pro Ser Pro His Thr Leu Gln
            180                 185                 190
Glu Val Gln Val Ala Ile Ile Asn Asn Ser Met Cys Asn His Leu Phe
        195                 200                 205
Leu Lys Tyr Ser Phe Arg Lys Asp Ile Phe Gly Asp Met Val Cys Ala
    210                 215                 220
Gly Asn Ala Gln Gly Gly Lys Asp Ala Cys Phe Gly Asp Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Leu Ala Cys Asn Lys Asn Gly Leu Trp Tyr Gln Ile Gly Val Val
                245                 250                 255
Ser Trp Gly Val Gly Cys Gly Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val Tyr Thr
            260                 265                 270
Asn Ile Ser His His Phe Glu Trp Ile Gln Lys Leu Met Ala Gln Ser
        275                 280                 285
Gly Met Ser Gln Pro Asp Pro Ser Trp Pro Leu Leu Phe Phe Pro Leu
    290                 295                 300
Leu Trp Ala Leu Pro Leu Leu Gly Pro Val
305                 310
```

<210> 43
<211> 1159
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 de transcrito de Testisina

<400> 43

```
gctgggagta gagggcagag ctcccacccc gccccgcccc caggggcgc cccgggcccg 60
gcgcgagagg aggcagaggg ggcgtcaggc cgcgggagag gaggccatgg gcgcgcgcgg 120
ggcgctgctg ctggcgctgc tgctggctcg ggctggactc aggaagccgg agtcgcagga 180
ggcggcgccg ttatcaggac catgcggccg acgggtcatc acgtcgcgca tcgtgggtgg 240
agaggacgcc gaactcgggc gttggccgtg gcaggggagc ctgcgcctgt gggattccca 300
cgtatgcgga gtgagcctgc tcagccaccg ctgggcactc acggcggcgc actgctttga 360
aactgacctt agtgatccct ccgggtggat ggtccagttt ggccagctga cttccatgcc 420
atccttctgg agcctgcagg cctactacac ccgttacttc gtatcgaata tctatctgag 480
ccctcgctac ctggggaatt caccctatga cattgccttg gtgaagctgt ctgcacctgt 540
cacctacact aaacacatcc agcccatctg tctccaggcc tccacatttg agtttgagaa 600
ccggacagac tgctgggtga ctggctgggg gtacatcaaa gaggatgagg cactgccatc 660
tccccacacc ctccaggaag ttcaggtcgc catcataaac aactctatgt gcaaccacct 720
```

```
cttcctcaag tacagtttcc gcaaggacat ctttggagac atggtttgtg ctggcaatgc 780
ccaaggcggg aaggatgcct gcttcggtga ctcaggtgga cccttggcct gtaacaagaa 840
tggactgtgg tatcagattg gagtcgtgag ctggggagtg ggctgtggtc ggcccaatcg 900
gcccggtgtc tacaccaata tcagccacca ctttgagtgg atccagaagc tgatggccca 960
gagtggcatg tcccagccag acccctcctg gccgctactc tttttccctc ttctctgggc 1020
tctcccactc ctggggccgg tctgagccta cctgagccca tgcagcctgg ggccactgcc 1080
aagtcaggcc ctggttctct tctgtcttgt ttggtaataa acacattcca gttgatgcct 1140
tgcagggcat tcttcaaaa                                            1159
```

<210> 44
<211> 312
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 de Testisina

<400> 44

```
Met Gly Ala Arg Gly Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Ala Arg Ala
 1               5                  10                  15
Gly Leu Arg Lys Pro Glu Ser Gln Glu Ala Ala Pro Leu Ser Gly Pro
            20                  25                  30
Cys Gly Arg Arg Val Ile Thr Ser Arg Ile Val Gly Gly Glu Asp Ala
        35                  40                  45
Glu Leu Gly Arg Trp Pro Trp Gln Gly Ser Leu Arg Leu Trp Asp Ser
    50                  55                  60
His Val Cys Gly Val Ser Leu Leu Ser His Arg Trp Ala Leu Thr Ala
65                  70                  75                  80
Ala His Cys Phe Glu Thr Asp Leu Ser Asp Pro Ser Gly Trp Met Val
                85                  90                  95
Gln Phe Gly Gln Leu Thr Ser Met Pro Ser Phe Trp Ser Leu Gln Ala
            100                 105                 110
Tyr Tyr Thr Arg Tyr Phe Val Ser Asn Ile Tyr Leu Ser Pro Arg Tyr
        115                 120                 125
Leu Gly Asn Ser Pro Tyr Asp Ile Ala Leu Val Lys Leu Ser Ala Pro
    130                 135                 140
Val Thr Tyr Thr Lys His Ile Gln Pro Ile Cys Leu Gln Ala Ser Thr
145                 150                 155                 160
Phe Glu Phe Glu Asn Arg Thr Asp Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Tyr
                165                 170                 175
Ile Lys Glu Asp Glu Ala Leu Pro Ser Pro His Thr Leu Gln Glu Val
            180                 185                 190
Gln Val Ala Ile Ile Asn Asn Ser Met Cys Asn His Leu Phe Leu Lys
        195                 200                 205
Tyr Ser Phe Arg Lys Asp Ile Phe Gly Asp Met Val Cys Ala Gly Asn
    210                 215                 220
Ala Gln Gly Gly Lys Asp Ala Cys Phe Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu
225                 230                 235                 240
Ala Cys Asn Lys Asn Gly Leu Trp Tyr Gln Ile Gly Val Val Ser Trp
                245                 250                 255
Gly Val Gly Cys Gly Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val Tyr Thr Asn Ile
            260                 265                 270
Ser His His Phe Glu Trp Ile Gln Lys Leu Met Ala Gln Ser Gly Met
        275                 280                 285
Ser Gln Pro Asp Pro Ser Trp Pro Leu Leu Phe Phe Pro Leu Leu Trp
    290                 295                 300
Ala Leu Pro Leu Leu Gly Pro Val
305                 310
```

<210> 45

<211> 1135
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 3 de transcrito de Testisina

<400> 45
gctgggagta gagggcagag ctcccacccc gccccgcccc cagggggcgc cccgggcccg 60
gcgcgagagg aggcagaggg ggcgtcaggc cgcgggagag gaggccatgg gcgcgcgcgg 120
ggcgctgctg ctggcgctgc tgctggctcg ggctggactc aggaagccgg agtcgcagga 180
ggcggcgccg ttatcaggac catgcggccg acgggtcatc acgtcgcgca tcgtgggtgg 240
agaggacgcc gaactcgggc gttggccgtg gcaggggagc ctgcgcctgt gggattccca 300
cgtatgcgga gtgagcctgc tcagccaccg ctgggcactc acggcggcgc actgctttga 360
aacctatagt gaccttagtg atccctccgg gtggatggtc cagtttggcc agctgacttc 420
catgccatcc ttctggagcc tgcaggccta ctacacccgt tacttcgtat cgaatatcta 480
tctgagccct cgctacctgg ggaattcacc ctatgacatt gccttggtga agctgtctgc 540
acctgtcacc tacactaaac acatccagcc catctgtctc caggcctcca catttgagtt 600
tgagaaccgg acagactgct gggtgactgg ctgggggtac atcaaagagg atgaggcact 660
gccatctccc cacaccctcc aggaagttca ggtcgccatc ataaacaact ctatgtgcaa 720
ccacctcttc ctcaagtaca gtttccgcaa ggacatcttt ggagacatgg gtgactcagg 780
tggacccttg gcctgtaaca agaatggact gtggtatcag attggagtcg tgagctgggg 840
agtgggctgt ggtcggccca atcggcccgg tgtctacacc aatatcagcc accactttga 900
gtggatccag aagctgatgg cccagagtgg catgtcccag ccagaccccc cctggccgct 960
actcttttc cctcttctct gggctctccc actcctgggg ccggtctgag cctacctgag 1020
cccatgcagc ctggggccac tgccaagtca ggccctggtt ctcttctgtc ttgtttggta 1080
ataaacacat tccagttgat gccttgcagg gcattcttca aaaaaaaaaa aaaaa 1135

<210> 46
<211> 300
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 3 de Testisina

<400> 46
Met Gly Ala Arg Gly Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu Ala Arg Ala
1 5 10 15
Gly Leu Arg Lys Pro Glu Ser Gln Glu Ala Ala Pro Leu Ser Gly Pro
20 25 30
Cys Gly Arg Arg Val Ile Thr Ser Arg Ile Val Gly Gly Glu Asp Ala
35 40 45
Glu Leu Gly Arg Trp Pro Trp Gln Gly Ser Leu Arg Leu Trp Asp Ser
50 55 60
His Val Cys Gly Val Ser Leu Leu Ser His Arg Trp Ala Leu Thr Ala
65 70 75 80
Ala His Cys Phe Glu Thr Tyr Ser Asp Leu Ser Asp Pro Ser Gly Trp
85 90 95
Met Val Gln Phe Gly Gln Leu Thr Ser Met Pro Ser Phe Trp Ser Leu
100 105 110
Gln Ala Tyr Tyr Thr Arg Tyr Phe Val Ser Asn Ile Tyr Leu Ser Pro
115 120 125
Arg Tyr Leu Gly Asn Ser Pro Tyr Asp Ile Ala Leu Val Lys Leu Ser
130 135 140
Ala Pro Val Thr Tyr Thr Lys His Ile Gln Pro Ile Cys Leu Gln Ala
145 150 155 160
Ser Thr Phe Glu Phe Glu Asn Arg Thr Asp Cys Trp Val Thr Gly Trp
165 170 175
Gly Tyr Ile Lys Glu Asp Glu Ala Leu Pro Ser Pro His Thr Leu Gln
180 185 190

```
Glu Val Gln Val Ala Ile Ile Asn Asn Ser Met Cys Asn His Leu Phe
        195                 200                 205
Leu Lys Tyr Ser Phe Arg Lys Asp Ile Phe Gly Asp Met Gly Asp Ser
    210                 215                 220
Gly Gly Pro Leu Ala Cys Asn Lys Asn Gly Leu Trp Tyr Gln Ile Gly
225                 230                 235                 240
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Gly Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val
                245                 250                 255
Tyr Thr Asn Ile Ser His His Phe Glu Trp Ile Gln Lys Leu Met Ala
            260                 265                 270
Gln Ser Gly Met Ser Gln Pro Asp Pro Ser Trp Pro Leu Leu Phe Phe
        275                 280                 285
Pro Leu Leu Trp Ala Leu Pro Leu Leu Gly Pro Val
    290                 295                 300
```

<210> 47
<211> 1194
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa beta 1

<400> 47

```
ataaatgggg aggggagagc ccactgggta gaaggaacag ggagcggcca ggatgctgaa 60
tctgctgctg ctggcgctgc ccgtcctggc gagccgcgcc tacgcggccc ctgccccagg 120
ccaggccctg cagcgagtgg gcatcgtcgg gggtcaggag gcccccagga gcaagtggcc 180
ctggcaggtg agcctgagag tccacggccc atactggatg cacttctgcg ggggctccct 240
catccacccc cagtgggtgc tgaccgcagc gcactgcgtg ggaccggacg tcaaggatct 300
ggccgccctc agggtgcaac tgcgggagca gcacctctac taccaggacc agctgctgcc 360
ggtcagcagg atcatcgtgc acccacagtt ctacaccgcc cagatcggag cggacatcgc 420
cctgctggag ctggaggagc cggtgaacgt ctccagccac gtccacacgg tcaccctgcc 480
ccctgcctca gagaccttcc ccccggggat gccgtgctgg gtcactggct ggggcgatgt 540
ggacaatgat gagcgcctcc caccgccatt tcctctgaag caggtgaagg tccccataat 600
ggaaaaccac atttgtgacg caaaatacca ccttggcgcc tacacgggag acgacgtccg 660
catcgtccgt gacgacatgc tgtgtgccgg gaacacccgg agggactcat gccagggcga 720
ctccggaggg cccctggtgt gcaaggtgaa tggcacctgg ctgcaggcgg gcgtggtcag 780
ctggggcgag ggctgtgccc agcccaaccg gcctggcatc tacacccgtg tcacctacta 840
cttggactgg atccaccact atgtccccaa aaagccgtga gtcaggcctg ggttggccac 900
ctgggtcact ggaggaccaa cccctgctgt ccaaaacacc actgcttcct acccaggtgg 960
cgactgcccc ccacaccttc cctgccccgt cctgagtgcc ccttcctgtc ctaagccccc 1020
tgctctcttc tgagcccctt cccctgtcct gaggaccctt ccctatcctg agccccttc 1080
cctgtcctaa gcctgacgcc tgcaccgggc cctccagccc tcccctgccc agatagctgg 1140
tggtgggcgc taatcctcct gagtgctgga cctcattaaa gtgcatggaa atca       1194
```

<210> 48
<211> 275
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa beta 1

<400> 48

```
Met Leu Asn Leu Leu Leu Leu Ala Leu Pro Val Leu Ala Ser Arg Ala
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Ala Pro Ala Pro Gly Gln Ala Leu Gln Arg Val Gly Ile Val
            20                  25                  30
Gly Gly Gln Glu Ala Pro Arg Ser Lys Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu
        35                  40                  45
```

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

<210> 49
<211> 1528
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hk5

<400> 49

```
ggaaggcaca ggcctgagaa gtctgcggct gagctgggag caaatccccc acccccctacc 60
tgggggacag ggcaagtgag acctggtgag ggtggctcag caggaaggga aggagaggtg 120
tctgtgcgtc ctgcacccac atctttctct gtcccctcct tgccctgtct ggaggctgct 180
agactcctat cttctgaatt ctatagtgcc tgggtctcag cgcagtgccg atggtggccc 240
gtccttgtgg ttcctctcta cctggggaaa taaggtgcag cggccatggc tacagcaaga 300
ccccccctgga tgtgggtgct ctgtgctctg atcacagcct tgcttctggg ggtcacagag 360
catgttctcg ccaacaatga tgtttcctgt gaccaccccct ctaacaccgt gccctctggg 420
agcaaccagg acctgggagc tggggccggg gaagacgccc ggtcggatga cagcagcagc 480
cgcatcatca atggatccga ctgcgatatg cacacccagc cgtggcaggc cgcgctgttg 540
ctaaggccca accagctcta ctgcggggcg gtgttggtgc atccacagtg gctgctcacg 600
gccgcccact gcaggaagaa agttttcaga gtccgtctcg gccactactc cctgtcacca 660
gtttatgaat ctgggcagca gatgttccag ggggtcaaat ccatccccca ccctggctac 720
tcccaccctg gccactctaa cgacctcatg ctcatcaaac tgaacagaag aattcgtccc 780
actaaagatg tcagacccat caacgtctcc tctcattgtc cctctgctgg gacaaagtgc 840
ttggtgtctg gctgggggac aaccaagagc ccccaagtgc acttccctaa ggtcctccag 900
tgcttgaata tcagcgtgct aagtcagaaa aggtgcgagg atgcttaccc gagacagata 960
gatgacacca tgttctgcgc cggtgacaaa gcaggtagag actcctgcca gggtgattct 1020
gggggggcctg tggtctgcaa tggctccctg cagggactcg tgtcctgggg agattaccct 1080
tgtgcccggc ccaacagacc gggtgtctac acgaacctct gcaagttcac caagtggatc 1140
caggaaacca tccaggccaa ctcctgagtc atcccaggac tcagcacacc ggcatcccca 1200
```

```
cctgctgcag ggacagccct gacactcctt tcagaccctc attccttccc agagatgttg 1260
agaatgttca tctctccagc ccctgacccc atgtctcctg gactcagggt ctgcttcccc 1320
cacattgggc tgaccgtgtc tctctagttg aaccctggga acaatttcca aaactgtcca 1380
gggcgggggt tgcgtctcaa tctccctggg gcactttcat cctcaagctc agggcccatc 1440
ccttctctgc agctctgacc caaatttagt cccagaaata aactgagaag tggaaaaaaa 1500
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa                                    1528
```

<210> 50
<211> 293
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hk5

<400> 50

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

<210> 51
<211> 4942
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Corina
<400> 51

aaatcatccg tagtgcctcc ccggggaca cgtagaggag agaaaagcga ccaagataaa 60
agtggacaga agaataagcg agacttttta tccatgaaac agtctcctgc cctcgctccg 120
gaagagcgct gccgcagagc cgggtcccca aagccggtct tgagagctga tgacaataac 180
atgggcaatg gctgctctca gaagctggcg actgctaacc tcctccggtt cctattgctg 240
gtcctgattc catgtatctg tgctctcgtt ctcttgctgg tgatcctgct ttcctatgtt 300
ggaacattac aaaaggtcta ttttaaatca aatgggagtg aacctttggt cactgatggt 360
gaaatccaag ggtccgatgt tattcttaca aatacaattt ataaccagag cactgtggtg 420
tctactgcac atcccgacca acacgttcca gcctggacta cggatgcttc tctcccaggg 480
gaccaaagtc acaggaatac aagtgcctgt atgaacatca cccacagcca gtgtcagatg 540
ctgccctacc acgccacgct gacacctctc ctctcagttg tcagaaacat ggaaatggaa 600
aagttcctca agtttttcac atatctccat cgcctcagtt gctatcaaca tatcatgctg 660
tttggctgta ccctcgcctt ccctgagtgc atcattgatg gcgatgacag tcatggactc 720
ctgccctgta ggtccttctg tgaggctgca aaagaaggct gtgaatcagt cctggggatg 780
gtgaattact cctggccgga tttcctcaga tgctcccagt ttagaaacca aactgaaagc 840
agcaatgtca gcagaatttg cttctcacct cagcaggaaa acggaaagca attgctctgt 900
ggaaggggtg agaactttct gtgtgccagt ggaatctgca tccccgggaa actgcaatgt 960
aatggctaca acgactgtga cgactggagt gacgaggctc attgcaactg cagcgagaat 1020
ctgtttcact gtcacacagg caagtgcctt aattacagcc ttgtgtgtga tggatatgat 1080
gactgtgggg atttgagtga tgagcaaaac tgtgattgca atcccacaac agagcatcgc 1140
tgcggggacg ggcgctgcat cgccatggag tgggtgtgtg atggtgacca cgactgtgtg 1200
gataagtctg acgaggtcaa ctgctcctgt cacagccagg gtctggtgga atgcagaaat 1260
ggacaatgta tccccagcac gtttcaatgt gatggtgacg aggactgcaa ggatgggagt 1320
gatgaggaga actgcagcgt cattcagact tcatgtcaag aaggagacca aagatgcctc 1380
tacaatccct gccttgattc atgtggtggt agctctctct gtgacccgaa caacagtctg 1440
aataactgta gtcaatgtga accaattaca ttggaactct gcatgaattt gccctacaac 1500
agtacaagtt atccaaatta ttttggccac aggactcaaa aggaagcatc catcagctgg 1560
gagtcttctc ttttccctgc acttgttcaa accaactgtt ataaatacct catgttcttt 1620
tcttgcacca ttttggtacc aaaatgtgat gtgaatacag gcgagcatat ccctccttgc 1680
agggcattgt gtgaacactc taaagaacgc tgtgagtctg ttcttgggat tgtgggccta 1740
cagtggcctg aagacacaga ttgcagtcaa tttccagagg aaaattcaga caatcaaacc 1800
tgcctgatgc ctgatgaata tgtggaagaa tgctcaccta gtcatttcaa gtgccgctca 1860
ggacagtgtg ttctggcttc cagaagatgt gatggccagg ccgactgtga cgatgacagt 1920
gatgaggaaa actgtggttg taaagagaga gatctttggg aatgtccatc caataaacaa 1980
tgtttgaagc acacagtgat ctgcgatggg ttcccagact gccctgatta catggacgag 2040
aaaaactgct cattttgcca agatgatgag ctggaatgtg caaaccatgc gtgtgtgtca 2100
cgtgacctgt ggtgtgatgg tgaagccgac tgctcagaca gttcagatga atgggactgt 2160
gtgaccctct ctataaatgt gaactcctct tcctttctga tggttcacag agctgccaca 2220
gaacaccatg tgtgtgcaga tggctggcag gagatattga gtcagctggc ctgcaagcag 2280
atgggtttag gagaaccatc tgtgaccaaa ttgatacagg aacaggagaa agagccgcgg 2340
tggctgacat tacactccaa ctgggagagc ctcaatggga ccactttaca tgaacttcta 2400
gtaaatgggc agtcttgtga gagcagaagt aaaatttctc ttctgtgtac taaacaagac 2460
tgtgggcgcc gccctgctgc ccgaatgaac aaaaggatcc ttggaggtcg gacgagtcgc 2520
cctggaaggt ggccatggca gtgttctctg cagagtgaac ccagtggaca tatctgtggc 2580
tgtgtcctca ttgccaagaa gtgggttctg acagttgccc actgcttcga ggggagagag 2640
aatgctgcag tttggaaagt ggtgcttggc atcaacaatc tagaccatcc atcagtgttc 2700
atgcagacac gctttgtgaa gaccatcatc ctgcatcccc gctacagtcg agcagtggtg 2760
gactatgaca tcagcatcgt tgagctgagt gaagacatca gtgagactgg ctacgtccgg 2820
cctgtctgct tgcccaaccc ggagcagtgg ctagagcctg acacgtactg ctatatcaca 2880
ggctggggcc acatgggcaa taaaatgcca tttaagctgc aagagggaga ggtccgcatt 2940
atttctctgg aacattgtca gtcctacttt gacatgaaga ccatcaccac tcggatgata 3000
tgtgctggct atgagtctgg cacagttgat tcatgcatgg gtgacagcgg tgggcctctt 3060
gtttgtgaga agcctggagg acggtggaca ttatttggat taacttcatg gggctccgtc 3120
tgcttttcca aagtcctggg gcctggcgtt tatagtaatg tgtcatattt cgtcgaatgg 3180
attaaaagac agatttacat ccagaccttt ctcctaaact aattataagg atgatcagag 3240
acttttgcca gctacactaa aagaaaatgg ccttcttgac tgtgaagagc tgcctgcaga 3300
gagctgtaca gaagcacttt tcatggacag aaatgctcaa tcgtgcactg caaatttgca 3360
tgtttgtttt ggactaattt ttttcaattt atttttcac cttcattttt ctcttatttc 3420

```
aagttcaatg aaagacttta caaaagcaaa caaagcagac tttgtccttt tgccaggcct 3480
aaccatgact gcagcacaaa attatcgact ctggcgagat ttaaaatcag gtgctacagt 3540
aacaggttat ggaatggtct cttttatcct atcacaaaaa aagacataga tatttaggct 3600
gattaattat ctctaccagt ttttgtttct caagctcagt gcatagtggt aaatttcagt 3660
gttaacattg gagacttgct tttctttttc ttttttata ccccacaatt ctttttatt 3720
acacttcgaa ttttagggta cacgagcaca acgtgcaggt tagttacata tgtatacatg 3780
tgccatgttg gtgtgctgaa cccagtaact cgtcatttga tttattaaaa gccaagataa 3840
tttacatgtt taaagtattt actattaccc ccttctaatg tttgcataat tctgagaact 3900
gataaaagac agcaataaaa gaccagtgtc atccatttag gtagcaagac atattgaatg 3960
caaagttctt tagatatcaa tattaacact tgacattatt ggacccccca ttctggatgt 4020
atatcaagat cataatttta tagaagagtc tctatagaac tgtcctcata gctgggtttg 4080
ttcaggatat atgagttggc tgattgagac tgcaacaact acatctatat ttatgggcaa 4140
tattttgttt tacttatgtg gcaaagaact ggatattaaa ctttgcaaaa gagaatttag 4200
atgagagatg caatttttta aaaagaaaat taatttgcat ccctcgttta attaaattta 4260
tttttcagtt ttcttgcgtt catccatacc aacaaagtca taaagagcat attttagagc 4320
acagtaagac tttgcatgga gtaaaacatt ttgtaatttt cctcaaaaga tgtttaatat 4380
ctggtttctt ctcattggta attaaaattt tagaaatgat ttttagctct aggccacttt 4440
acgcaactca atttctgaag caattagtgg taaaaagtat ttttccccac taaaaaactt 4500
taaaacacaa atcttcatat atacttaatt taattagtca ggcatccatt ttgcctttta 4560
aacaactagg attcctact aacctccacc agcaacctgg actgcctcag cattccaaat 4620
agatactacc tgcaatttta tacatgtatt tttgtatctt ttctgtgtgt aaacatagtt 4680
gaaattcaaa aagttgtagc aatttctata ctattcatct cctgtccttc agtttgtata 4740
aacctaagga gagtgtgaaa tccagcaact gaattgtggt cacgattgta tgaaagttca 4800
agaacatatg tcagttttgt tacagttgta gctacatact caatgtatca acttttagcc 4860
tgctcaactt aggctcagtg aaatatatat attatactta ttttaaataa ttcttaatac 4920
aaataaaatg gtaatggtct aa                                          4942
```

<210> 52
<211> 1042
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Corina

<400> 52

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

```
        195                 200                 205
Leu Leu Pro Cys Arg Ser Phe Cys Glu Ala Ala Lys Glu Gly Cys Glu
    210                 215                 220
Ser Val Leu Gly Met Val Asn Tyr Ser Trp Pro Asp Phe Leu Arg Cys
225                 230                 235                 240
Ser Gln Phe Arg Asn Gln Thr Glu Ser Ser Asn Val Ser Arg Ile Cys
                245                 250                 255
Phe Ser Pro Gln Gln Glu Asn Gly Lys Gln Leu Leu Cys Gly Arg Gly
            260                 265                 270
Glu Asn Phe Leu Cys Ala Ser Gly Ile Cys Ile Pro Gly Lys Leu Gln
        275                 280                 285
Cys Asn Gly Tyr Asn Asp Cys Asp Asp Trp Ser Asp Glu Ala His Cys
    290                 295                 300
Asn Cys Ser Glu Asn Leu Phe His Cys His Thr Gly Lys Cys Leu Asn
305                 310                 315                 320
Tyr Ser Leu Val Cys Asp Gly Tyr Asp Asp Cys Gly Asp Leu Ser Asp
                325                 330                 335
Glu Gln Asn Cys Asp Cys Asn Pro Thr Thr Glu His Arg Cys Gly Asp
            340                 345                 350
Gly Arg Cys Ile Ala Met Glu Trp Val Cys Asp Gly Asp His Asp Cys
        355                 360                 365
Val Asp Lys Ser Asp Glu Val Asn Cys Ser Cys His Ser Gln Gly Leu
    370                 375                 380
Val Glu Cys Arg Asn Gly Gln Cys Ile Pro Ser Thr Phe Gln Cys Asp
385                 390                 395                 400
Gly Asp Glu Asp Cys Lys Asp Gly Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ser Val
                405                 410                 415
Ile Gln Thr Ser Cys Gln Glu Gly Asp Gln Arg Cys Leu Tyr Asn Pro
            420                 425                 430
Cys Leu Asp Ser Cys Gly Gly Ser Ser Leu Cys Asp Pro Asn Asn Ser
        435                 440                 445
Leu Asn Asn Cys Ser Gln Cys Glu Pro Ile Thr Leu Glu Leu Cys Met
    450                 455                 460
Asn Leu Pro Tyr Asn Ser Thr Ser Tyr Pro Asn Tyr Phe Gly His Arg
465                 470                 475                 480
Thr Gln Lys Glu Ala Ser Ile Ser Trp Glu Ser Ser Leu Phe Pro Ala
                485                 490                 495
Leu Val Gln Thr Asn Cys Tyr Lys Tyr Leu Met Phe Phe Ser Cys Thr
            500                 505                 510
Ile Leu Val Pro Lys Cys Asp Val Asn Thr Gly Glu His Ile Pro Pro
        515                 520                 525
Cys Arg Ala Leu Cys Glu His Ser Lys Glu Arg Cys Glu Ser Val Leu
    530                 535                 540
Gly Ile Val Gly Leu Gln Trp Pro Glu Asp Thr Asp Cys Ser Gln Phe
545                 550                 555                 560
Pro Glu Glu Asn Ser Asp Asn Gln Thr Cys Leu Met Pro Asp Glu Tyr
                565                 570                 575
Val Glu Glu Cys Ser Pro Ser His Phe Lys Cys Arg Ser Gly Gln Cys
            580                 585                 590
Val Leu Ala Ser Arg Arg Cys Asp Gly Gln Ala Asp Cys Asp Asp Asp
        595                 600                 605
Ser Asp Glu Glu Asn Cys Gly Cys Lys Glu Arg Asp Leu Trp Glu Cys
    610                 615                 620
Pro Ser Asn Lys Gln Cys Leu Lys His Thr Val Ile Cys Asp Gly Phe
625                 630                 635                 640
Pro Asp Cys Pro Asp Tyr Met Asp Glu Lys Asn Cys Ser Phe Cys Gln
                645                 650                 655
Asp Asp Glu Leu Glu Cys Ala Asn His Ala Cys Val Ser Arg Asp Leu
            660                 665                 670
Trp Cys Asp Gly Glu Ala Asp Cys Ser Asp Ser Ser Asp Glu Trp Asp
        675                 680                 685
```

```
Cys Val Thr Leu Ser Ile Asn Val Asn Ser Ser Ser Phe Leu Met Val
    690                 695                 700
His Arg Ala Ala Thr Glu His His Val Cys Ala Asp Gly Trp Gln Glu
705                 710                 715                 720
Ile Leu Ser Gln Leu Ala Cys Lys Gln Met Gly Leu Gly Glu Pro Ser
                725                 730                 735
Val Thr Lys Leu Ile Gln Glu Gln Glu Lys Glu Pro Arg Trp Leu Thr
            740                 745                 750
Leu His Ser Asn Trp Glu Ser Leu Asn Gly Thr Thr Leu His Glu Leu
        755                 760                 765
Leu Val Asn Gly Gln Ser Cys Glu Ser Arg Ser Lys Ile Ser Leu Leu
    770                 775                 780
Cys Thr Lys Gln Asp Cys Gly Arg Arg Pro Ala Ala Arg Met Asn Lys
785                 790                 795                 800
Arg Ile Leu Gly Gly Arg Thr Ser Arg Pro Gly Arg Trp Pro Trp Gln
                805                 810                 815
Cys Ser Leu Gln Ser Glu Pro Ser Gly His Ile Cys Gly Cys Val Leu
            820                 825                 830
Ile Ala Lys Lys Trp Val Leu Thr Val Ala His Cys Phe Glu Gly Arg
        835                 840                 845
Glu Asn Ala Ala Val Trp Lys Val Val Leu Gly Ile Asn Asn Leu Asp
    850                 855                 860
His Pro Ser Val Phe Met Gln Thr Arg Phe Val Lys Thr Ile Ile Leu
865                 870                 875                 880
His Pro Arg Tyr Ser Arg Ala Val Val Asp Tyr Asp Ile Ser Ile Val
                885                 890                 895
Glu Leu Ser Glu Asp Ile Ser Glu Thr Gly Tyr Val Arg Pro Val Cys
            900                 905                 910
Leu Pro Asn Pro Glu Gln Trp Leu Glu Pro Asp Thr Tyr Cys Tyr Ile
        915                 920                 925
Thr Gly Trp Gly His Met Gly Asn Lys Met Pro Phe Lys Leu Gln Glu
    930                 935                 940
Gly Glu Val Arg Ile Ile Ser Leu Glu His Cys Gln Ser Tyr Phe Asp
945                 950                 955                 960
Met Lys Thr Ile Thr Thr Arg Met Ile Cys Ala Gly Tyr Glu Ser Gly
                965                 970                 975
Thr Val Asp Ser Cys Met Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Glu
            980                 985                 990
Lys Pro Gly Gly Arg Trp Thr Leu Phe Gly Leu Thr Ser Trp Gly Ser
        995                 1000                1005
Val Cys Phe Ser Lys Val Leu Gly Pro Gly Val Tyr Ser Asn Val Ser
    1010                1015                1020
Tyr Phe Val Glu Trp Ile Lys Arg Gln Ile Tyr Ile Gln Thr Phe Leu
1025                1030                1035                1040
Leu Asn
```

<210> 53
<211> 945
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de calicreína 12

<400> 53

```
gcaggtaggt ggacggagag atagcagcga cgaggacagg ccaaacagtg acagccacgt 60
agaggatctg gcagacaaag agacaaggtg agaaggagac tttggaagtg acccaccatg 120
gggctcagca tctttttgct cctgtgtgtt cttgggctca gccaggcagc cacaccgaag 180
attttcaatg gcactgagtg tgggcgtaac tcacagccgt ggcaggtggg gctgtttgag 240
```

```
ggcaccagcc tgcgctgcgg gggtgtcctt attgaccaca ggtgggtcct cacagcggct 300
cactgcagcg gcagcaggta ctgggtgcgc ctgggggaac acagcctcag ccagctcgac 360
tggaccgagc agatccggca cagcggcttc tctgtgaccc atcccggcta cctgggagcc 420
tcgacgagcc acgagcacga cctccggctg ctgcggctgc gcctgcccgt ccgcgtaacc 480
agcagcgttc aacccctgcc cctgcccaat gactgtgcaa ccgctggcac cgagtgccac 540
gtctcaggct ggggcatcac caaccaccca cggaacccat tcccggatct gctccagtgc 600
ctcaacctct ccatcgtctc ccatgccacc tgccatggtg tgtatcccgg gagaatcacg 660
agcaacatgg tgtgtgcagg cggcgtcccg gggcaggatg cctgccaggg tgattctggg 720
ggcccccctgg tgtgtggggg agtccttcaa ggtctggtgt cctgggggtc tgtggggccc 780
tgtggacaag atggcatccc tggagtctac acctatattt gcaactccac tcttgttggc 840
ctgggaactt cttggaactt taactcctgc cagcccttct aagacccacg agcggggtga 900
gagaagtgtg caatagtctg gaataaatat aaatgaagga ggggc                  945
```

<210> 54
<211> 254
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de calicreína 12

<400> 54

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

<210> 55
<211> 1074
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de calicreína 12

<400> 55

```
gcaggtaggt ggacggagag atagcagcga cgaggacagg ccaaacagtg acagccacgt 60
agaggatctg gcagacaaag agacaaggtg agaaggagac tttggaagtg acccaccatg 120
gggctcagca tctttttgct cctgtgtgtt cttgggctca gccaggcagc cacaccgaag 180
attttcaatg gcactgagtg tgggcgtaac tcacagccgt ggcaggtggg gctgtttgag 240
ggcaccagcc tgcgctgcgg gggtgtcctt attgaccaca ggtgggtcct cacagcggct 300
cactgcagcg gcagcaggta ctgggtgcgc ctgggggaac acagcctcag ccagctcgac 360
tggaccgagc agatccggca cagcggcttc tctgtgaccc atcccggcta cctgggagcc 420
tcgacgagcc acgagcacga cctccggctg ctgcggctgc gcctgcccgt ccgcgtaacc 480
agcagcgttc aacccctgcc cctgcccaat gactgtgcaa ccgctggcac cgagtgccac 540
gtctcaggct ggggcatcac caaccaccca cggaacccat tcccggatct gctccagtgc 600
ctcaacctct ccatcgtctc ccatgccacc tgccatggtg tgtatcccgg gagaatcacg 660
agcaacatgg tgtgtgcagg cggcgtcccg gggcaggatg cctgccaggg tgattctggg 720
ggcccccctgg tgtgtggggg agtccttcaa ggtctggtgt cctgggggtc tgtggggccc 780
tgtggacaag atggcatccc tggagtctac acctatattt gcaagtatgt ggactggatc 840
cggatgatca tgaggaacaa ctgacctgtt tcctccacct ccacccccac cccttaactt 900
gggtaccccct ctggccctca gagcaccaat atctcctcca tcacttcccc tagctccact 960
cttgttggcc tgggaacttc ttggaacttt aactcctgcc agcccttcta agacccacga 1020
gcggggtgag agaagtgtgc aatagtctgg aataaatata aatgaaggag gggc       1074
```

<210> 56
<211> 248
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 de Calicreína 12

<400> 56

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

```
225                 230                 235                 240
Ile Arg Met Ile Met Arg Asn Asn
                245
```

<210> 57
<211> 814
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 3 del transcrito de calicreína 12

<400> 57

```
gcaggtaggt ggacggagag atagcagcga cgaggacagg ccaaacagtg acagccacgt 60
agaggatctg gcagacaaag agacaaggtg agaaggagac tttggaagtg acccaccatg 120
gggctcagca tcttttgct cctgtgtgtt cttgggctca gccaggcagc cacaccgaag 180
attttcaatg gcactgagtg tgggcgtaac tcacagccgt ggcaggtggg gctgtttgag 240
ggcaccagcc tgcgctgcgg gggtgtcctt attgaccaca ggtgggtcct cacagcggct 300
cactgcagcg gcagacccat tcccggatct gctccagtgc ctcaacctct ccatcgtctc 360
ccatgccacc tgccatggtg tgtatcccgg gagaatcacg agcaacatgg tgtgtgcagg 420
cggcgtcccg gggcaggatg cctgccaggg tgattctggg ggccccctgg tgtgtggggg 480
agtccttcaa ggtctggtgt cctgggggtc tgtggggccc tgtggacaag atggcatccc 540
tggagtctac acctatattt gcaagtatgt ggactggatc cggatgatca tgaggaacaa 600
ctgacctgtt tcctccacct ccacccccac cccttaactt gggtaccccct ctggccctca 660
gagcaccaat atctcctcca tcacttcccc tagctccact cttgttggcc tgggaacttc 720
ttggaacttt aactcctgcc agcccttcta agacccacga gcggggtgag agaagtgtgc 780
aatagtctgg aataaatata aatgaaggag gggc                          814
```

<210> 58
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 3 de Calicreína 12

<400> 58

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

<210> 59
<211> 1471
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Oriteasa DESC1

<400> 59

```
tgacttggat gtagacctcg accttcacag gactcttcat tgctggttgg caatgatgta 60
tcggccagat gtggtgaggg ctaggaaaag agtttgttgg gaaccctggg ttatcggcct 120
cgtcatcttc atatccctga ttgtcctggc agtgtgcatt ggactcactg ttcattatgt 180
gagatataat caaaagaaga cctacaatta ctatagcaca ttgtcattta caactgacaa 240
actatatgct gagtttggca gagaggcttc taacaatttt acagaaatga gccagagact 300
tgaatcaatg gtgaaaaatg cattttataa atctccatta agggaagaat ttgtcaagtc 360
tcaggttatc aagttcagtc aacagaagca tggagtgttg gctcatatgc tgttgatttg 420
tagatttcac tctactgagg atcctgaaac tgtagataaa attgttcaac ttgttttaca 480
tgaaaagctg caagatgctg taggaccccc taaagtagat cctcactcag ttaaaattaa 540
aaaaatcaac aagacagaaa cagacagcta tctaaaccat tgctgcggaa cacgaagaag 600
taaaactcta ggtcagagtc tcaggatcgt tggtgggaca gaagtagaag agggtgaatg 660
gccctggcag gctagcctgc agtgggatgg gagtcatcgc tgtggagcaa ccttaattaa 720
tgccacatgg cttgtgagtg ctgctcactg ttttacaaca tataagaacc ctgccagatg 780
gactgcttcc tttggagtaa caataaaacc ttcgaaaatg aaacggggtc tccggagaat 840
aattgtccat gaaaaataca aacacccatc acatgactat gatatttctc ttgcagagct 900
ttctagccct gttccctaca caaatgcagt acatagagtt tgtctccctg atgcatccta 960
tgagtttcaa ccaggtgatg tgatgtttgt gacaggattt ggagcactga aaaatgatgg 1020
ttacagtcaa aatcatcttc gacaagcaca ggtgactctc atagacgcta caacttgcaa 1080
tgaacctcaa gcttacaatg acgccataac tcctagaatg ttatgtgctg gctccttaga 1140
aggaaaaaca gatgcatgcc agggtgactc tggaggacca ctggttagtt cagatgctag 1200
agatatctgg taccttgctg gaatagtgag ctggggagat gaatgtgcga aacccaacaa 1260
gcctggtgtt tatactagag ttacggcctt gcgggactgg attacttcaa aaactggtat 1320
ctaagagaga aaagcctcat ggaacagata acatttttt ttgtttttg ggtgtggagg 1380
ccatttttag agatacagaa ttggagaaga cttgcaaaac agctagattt gactgatctc 1440
aataaactgt ttgcttgatg caaaaaaaaa a                                1471
```

<210> 60
<211> 422
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Oriteasa DESC1

<400> 60

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

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

<210> 61
<211> 1124
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa gamma 1

<400> 61

```
ccatggccct tggggcctgt ggcctcctgc tgctcctggc tgtgcccggt gtgtccctca 60
ggactttgca gccagggtgt ggccggccgc aggtttcgga tgcaggcggc cggatcgtgg 120
ggggtcacgc tgccccggcc ggcgcatggc catggcaggc cagcctccgc ctgcggagga 180
tgcacgtgtg cggcgggtca ctgctcagcc cccagtgggt gctcacagct gcccactgct 240
tctccgggtc cctgaactca tccgactacc aggtgcacct gggggaactg gagatcactt 300
tgtctcccca cttctccacc gtgaggcaga tcatcctgca ctccagcccc tcaggacagc 360
cggggaccag cggggacatc gccctggtgg agctcagtgt ccccgtgacc ctctccagcc 420
ggatcctgcc cgtctgcctc ccggaggcct cagatgactt ctgccctggg atccggtgct 480
gggtgaccgg ctggggctat acgcgggagg gagagcctct gccacccccg tacagcctgc 540
gggaggtgaa agtctccgtg gtggacacag agacctgccg ccgggactat cccggccccg 600
ggggcagcat ccttcagccc gacatgctgt gtgcccgggg ccccggggat gcctgccagg 660
acgactccgg ggggcctctg gtctgccagg tgaacggtgc ctgggtgcag gctggcattg 720
tgagctgggg tgagggctgc ggccgcccca acaggccggg agtctacact cgtgtccctg 780
cctacgtgaa ctggatccgc cgccacatca cagcatcagg gggctcagag tctgggtacc 840
ccaggctccc cctcctggct ggcttcttcc tccccggcct cttccttctg ctagtctcct 900
gtgtcctgct ggccaagtgc ctgctgcacc catctgcgga tggtactccc ttccccgccc 960
ctgactgatg gcaggaatcc aagtgcattt cttaaataag ttactattta ttccgctccg 1020
ccccctccct ctcccttgag aagctgagtc ttctgcatca gattattgca acatttaacc 1080
tgaatttaaa agcacacgaa acaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa                  1124
```

<210> 62
<211> 321
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa gamma 1

<400> 62

```
Met Ala Leu Gly Ala Cys Gly Leu Leu Leu Leu Leu Ala Val Pro Gly
 1               5                  10                  15
Val Ser Leu Arg Thr Leu Gln Pro Gly Cys Gly Arg Pro Gln Val Ser
            20                  25                  30
Asp Ala Gly Gly Arg Ile Val Gly Gly His Ala Ala Pro Ala Gly Ala
        35                  40                  45
Trp Pro Trp Gln Ala Ser Leu Arg Leu Arg Arg Met His Val Cys Gly
    50                  55                  60
Gly Ser Leu Leu Ser Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe
65                  70                  75                  80
Ser Gly Ser Leu Asn Ser Ser Asp Tyr Gln Val His Leu Gly Glu Leu
                85                  90                  95
Glu Ile Thr Leu Ser Pro His Phe Ser Thr Val Arg Gln Ile Ile Leu
            100                 105                 110
His Ser Ser Pro Ser Gly Gln Pro Gly Thr Ser Gly Asp Ile Ala Leu
        115                 120                 125
Val Glu Leu Ser Val Pro Val Thr Leu Ser Ser Arg Ile Leu Pro Val
    130                 135                 140
Cys Leu Pro Glu Ala Ser Asp Asp Phe Cys Pro Gly Ile Arg Cys Trp
145                 150                 155                 160
Val Thr Gly Trp Gly Tyr Thr Arg Glu Gly Glu Pro Leu Pro Pro Pro
                165                 170                 175
Tyr Ser Leu Arg Glu Val Lys Val Ser Val Val Asp Thr Glu Thr Cys
            180                 185                 190
Arg Arg Asp Tyr Pro Gly Pro Gly Gly Ser Ile Leu Gln Pro Asp Met
        195                 200                 205
Leu Cys Ala Arg Gly Pro Gly Asp Ala Cys Gln Asp Asp Ser Gly Gly
    210                 215                 220
Pro Leu Val Cys Gln Val Asn Gly Ala Trp Val Gln Ala Gly Ile Val
225                 230                 235                 240
Ser Trp Gly Glu Gly Cys Gly Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val Tyr Thr
                245                 250                 255
Arg Val Pro Ala Tyr Val Asn Trp Ile Arg Arg His Ile Thr Ala Ser
            260                 265                 270
Gly Gly Ser Glu Ser Gly Tyr Pro Arg Leu Pro Leu Leu Ala Gly Phe
        275                 280                 285
Phe Leu Pro Gly Leu Phe Leu Leu Leu Val Ser Cys Val Leu Leu Ala
    290                 295                 300
Lys Cys Leu Leu His Pro Ser Ala Asp Gly Thr Pro Phe Pro Ala Pro
305                 310                 315                 320
Asp
```

<210> 63
<211> 1459
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hK14

<400> 63

```
gcacctagca gatcccaagc tggggaatgc cagttctggc accaaccttc ctgctccctg 60
ctggggcctc tgctccccca tctctcagga gtcgaaagtg agaaagcaag acatcaagga 120
gggacctgtg ccctgctcca catcctccca cctgccgccc gcagagcctg caggccccgc 180
ccccctcgtc tctggtccct acctctctgc tgtgtcttca tgtccctgag ggtcttgggc 240
tctgggacct ggccctcagc ccctaaaatg ttcctcctgc tgacagcact tcaagtcctg 300
gctatagcca tgacacagag ccaagaggat gagaacaaga taattggtgg ccatacgtgc 360
acccggagct cccagccgtg gcaggcggcc ctgctggcgg gtcccaggcg ccgcttcctc 420
tgcggaggcg ccctgctttc aggccagtgg gtcatcactg ctgctcactg cggccgcccg 480
atccttcagg ttgccctggg caagcacaac ctgaggaggt gggaggccac ccagcaggtg 540
ctgcgcgtgg ttcgtcaggt gacgcacccc aactacaact cccggaccca cgacaacgac 600
ctcatgctgc tgcagctaca gcagcccgca cggatcggga gggcagtcag gcccattgag 660
gtcacccagg cctgtgccag ccccgggacc tcctgccgag tgtcaggctg gggaactata 720
tccagcccca tcgccaggta ccccgcctct ctgcaatgcg tgaacatcaa catctccccg 780
gatgaggtgt gccagaaggc ctatcctaga accatcacgc ctggcatggt ctgtgcagga 840
gttccccagg gcgggaagga ctcttgtcag ggtgactctg ggggacccct ggtgtgcaga 900
ggacagctcc agggcctcgt gtcttgggga atggagcgct gcgccctgcc tggctacccc 960
ggtgtctaca ccaacctgtg caagtacaga agctggattg aggaaacgat gcgggacaaa 1020
tgatggtctt cacggtggga tggacctcgt cagctgccca ggccctcctc tctctactca 1080
ggacccagga gtccaggccc cagcccctcc tccctcagac ccaggagtcc aggcccccag 1140
cccctcctcc ctcagacccg ggagtccagg cccccagccc ctcctccctc agacccagga 1200
gccccagtcc ccagcatcct gatctttact ccggctctga tctctccttt cccagagcag 1260
ttgcttcagg cgttttctcc ccaccaagcc cccacccttg ctgtgtcacc atcactactc 1320
aagaccggag gcacagaggg caggagcaca gaccccttaa accggcattg tattccaaag 1380
acgacaattt ttaacacgct tagtgtctct aaaaaccgaa taaataatga caataaaaat 1440
ggaatcatcc taaattgta                                              1459
```

<210> 64
<211> 251
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de Calicreína -14 S01.029

<400> 64

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

```
        195                 200                 205
Val Cys Arg Gly Gln Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp Gly Met Glu Arg
    210                 215                 220
Cys Ala Leu Pro Gly Tyr Pro Gly Val Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Tyr
225                 230                 235                 240
Arg Ser Trp Ile Glu Glu Thr Met Arg Asp Lys
                245                 250
```

<210> 65
<211> 3008
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Serina proteasa de unión a hialuronano (proteína similar al activador del HGF)

<400> 65

```
cctgaatcct tggagactga cattttccc ccctaaaggc atagacaaca aaagaaattt 60
tattgagagg aaaacacaag tccttaaact gcaaagatgt ttgccaggat gtctgatctc 120
catgttctgc tgttaatggc tctggtggga aagacagcct gtgggttctc cctgatgtct 180
ttattggaaa gcctggaccc agactggacc cctgaccagt atgattacag ctacgaggat 240
tataatcagg aagagaacac cagtagcaca cttacccacg ctgagaatcc tgactggtac 300
tacactgagg accaagctga tccatgccag cccaacccct gtgaacacgg tggggactgc 360
ctcgtccatg ggagcacctt cacatgcagc tgcctggctc ctttctctgg gaataagtgt 420
cagaaagtgc aaaatacgtg caaggacaac ccatgtggcc ggggccaatg tctcattacc 480
cagagtcctc cctactaccg ctgtgtctgt aaacaccctt acacaggtcc cagctgctcc 540
caagtggttc ctgtatgcag gccaaacccc tgccagaatg gggctacctg ctcccggcat 600
aagcggagat ccaagttcac ctgtgcctgt cccgaccagt tcaaggggaa attctgtgaa 660
ataggttctg atgactgcta tgttggcgat ggctactctt accgagggaa aatgaatagg 720
acagtcaacc agcatgcgtg cctttactgg aactcccacc tcctcttgca ggagaattac 780
aacatgttta tggaggatgc tgaaacccat gggattgggg aacacaattt ctgcagaaac 840
ccagatgcgg acgaaaagcc ctggtgcttt attaaagtta ccaatgacaa ggtgaaatgg 900
gaatactgtg atgtctcagc ctgctcagcc caggacgttg cctacccaga ggaaagcccc 960
actgagccat caaccaagct tccggggttt gactcctgtg gaaagactga gatagcagag 1020
aggaagatca agagaatcta tggaggcttt aagagcacgg cgggcaagca cccatggcag 1080
gcgtccctcc agtcctcgct gcctctgacc atctccatgc cccagggcca cttctgtggt 1140
ggggcgctga tccacccctg ctgggtgctc actgctgccc actgcaccga cataaaaacc 1200
agacatctaa aggtggtgct aggggaccag gacctgaaga aagaagaatt tcatgagcag 1260
agctttaggg tggagaagat attcaagtac agccactaca atgaaagaga tgagattccc 1320
cacaatgata ttgcattgct caagttaaag ccagtggatg gtcactgtgc tctagaatcc 1380
aaatacgtga agactgtgtg cttgcctgat gggtcctttc cctctgggag tgagtgccac 1440
atctctggct ggggtgttac agaaacagga aaagggtccc gccagctcct ggatgccaaa 1500
gtcaagctga ttgccaacac tttgtgcaac tcccgccaac tctatgacca catgattgat 1560
gacagtatga tctgtgcagg aaatcttcag aaacctgggc aagacacctg ccagggtgac 1620
tctggaggcc ccctgacctg tgagaaggac ggcacctact acgtctatgg gatagtgagc 1680
tggggcctgg agtgtgggaa gaggccaggg gtctacaccc aagttaccaa attcctgaat 1740
tggatcaaag ccaccatcaa aagtgaaagt ggcttctaag gtactgtctt ctggacctca 1800
gagcccactc tccttggcac cctgacaccg ggaggcctca tggccaacaa tggacacctc 1860
cagagcctcc aggggaccac acagtagact atccctactc taagcagaga caactgccac 1920
ccagcctggg ccttcccaga ccagcatttg cacaatatca ccaggcttct tctgcctccc 1980
ttggtaaccc aaggaatgat ggaatcaaca caacatagta tgtttgcttt ccttacccaa 2040
ttgtaccttc tagaaaatca gtgttcacag agactgcctc caccacaggc atcctgcaaa 2100
tgcagactcc agaatcccca gcatcagcgg gaaccaccat cacatcttta ttcctcagcc 2160
cagacactcg aggcactcaa cagaatcagc catccacgtc taggtatcag agaggaccac 2220
aaatacaaca ttctccatct gctttcagag ttattatttt aataaaggaa gatctgggat 2280
gggctggtgg gccattccag cttgccgaaa tcaaagccat ctgaagcctg tctctggtga 2340
acaaacttcc tctctggcct ctcaggaatc agggtggcat ggctcacaac agcagggcct 2400
tcttcttttt gacgtgcaga atctcagtgg catctgggtt cacctcccca ctctgatgat 2460
ctccagcctc cactgcttct gccccccgct gctgaaatca aacatacccc aagttaaaat 2520
```

```
gaagctcccc cacccccact cccggccccg gttcccacag gacacgctaa gaagcacagg 2580
gagcatttaa caggctcacc ctccctttcc ttttcccctc ttctaccctc cccaagaaaa 2640
agggccttca aggcaggaat gagaaagcaa agccaatctc tcatttagac ctggcttctt 2700
tcttctgaac aaagtagggt tcaaaatgca gactgtcata tccagcgagt ccctgaccct 2760
ttctgcgaat gtaacgagca agcagtcagc acagcctggg ctgccctggc ccgggattga 2820
tgtagccccg gtaggtttgc ctctgcagaa ctaatggctg tgacttcaga gaaagccctg 2880
caggaagttt aacctgcgtg tcatctgcct ggtcatctca gacccatgaa attaggcgcc 2940
ttgtttgagc tgcgtttcac acttctttag agctagctga cctttggcca aaaataaact 3000
ttgaaaag                                                          3008
```

<210> 66
<211> 560
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Serina proteasa de unión a hialuronano (proteína similar al activador del HGF)

<400> 66

```
Met Phe Ala Arg Met Ser Asp Leu His Val Leu Leu Leu Met Ala Leu
 1               5                  10                  15
Val Gly Lys Thr Ala Cys Gly Phe Ser Leu Met Ser Leu Leu Glu Ser
            20                  25                  30
Leu Asp Pro Asp Trp Thr Pro Asp Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Glu Asp
        35                  40                  45
Tyr Asn Gln Glu Glu Asn Thr Ser Ser Thr Leu Thr His Ala Glu Asn
    50                  55                  60
Pro Asp Trp Tyr Tyr Thr Glu Asp Gln Ala Asp Pro Cys Gln Pro Asn
65                  70                  75                  80
Pro Cys Glu His Gly Gly Asp Cys Leu Val His Gly Ser Thr Phe Thr
                85                  90                  95
Cys Ser Cys Leu Ala Pro Phe Ser Gly Asn Lys Cys Gln Lys Val Gln
            100                 105                 110
Asn Thr Cys Lys Asp Asn Pro Cys Gly Arg Gly Gln Cys Leu Ile Thr
        115                 120                 125
Gln Ser Pro Pro Tyr Tyr Arg Cys Val Cys Lys His Pro Tyr Thr Gly
    130                 135                 140
Pro Ser Cys Ser Gln Val Val Pro Val Cys Arg Pro Asn Pro Cys Gln
145                 150                 155                 160
Asn Gly Ala Thr Cys Ser Arg His Lys Arg Arg Ser Lys Phe Thr Cys
                165                 170                 175
Ala Cys Pro Asp Gln Phe Lys Gly Lys Phe Cys Glu Ile Gly Ser Asp
            180                 185                 190
Asp Cys Tyr Val Gly Asp Gly Tyr Ser Tyr Arg Gly Lys Met Asn Arg
        195                 200                 205
Thr Val Asn Gln His Ala Cys Leu Tyr Trp Asn Ser His Leu Leu Leu
    210                 215                 220
Gln Glu Asn Tyr Asn Met Phe Met Glu Asp Ala Glu Thr His Gly Ile
225                 230                 235                 240
Gly Glu His Asn Phe Cys Arg Asn Pro Asp Ala Asp Glu Lys Pro Trp
                245                 250                 255
Cys Phe Ile Lys Val Thr Asn Asp Lys Val Lys Trp Glu Tyr Cys Asp
            260                 265                 270
Val Ser Ala Cys Ser Ala Gln Asp Val Ala Tyr Pro Glu Glu Ser Pro
        275                 280                 285
Thr Glu Pro Ser Thr Lys Leu Pro Gly Phe Asp Ser Cys Gly Lys Thr
    290                 295                 300
Glu Ile Ala Glu Arg Lys Ile Lys Arg Ile Tyr Gly Gly Phe Lys Ser
305                 310                 315                 320
Thr Ala Gly Lys His Pro Trp Gln Ala Ser Leu Gln Ser Ser Leu Pro
                325                 330                 335
```

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

<210> 67
<211> 2124
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de serina 4, proteasa transmembrana

<400> 67

```
aatcaagctg cccaaagtcc cccaatcact cctggaatac acagagagag gcagcagctt 60
gctcagcgga caaggatgct gggcgtgagg gaccaaggcc tgccctgcac tcgggcctcc 120
tccagccagt gctgaccagg gacttctgac ctgctggcca gccaggacct gtgtggggag 180
gccctcctgc tgccttgggg tgacaatctc agctccaggc tacagggaga ccgggaggat 240
cacagagcca gcatgttaca ggatcctgac agtgatcaac ctctgaacag cctcgatgtc 300
aaaccctgc gcaaaccccg tatccccatg gagaccttca gaaaggtggg gatccccatc 360
atcatagcac tactgagcct ggcgagtatc atcattgtgg ttgtcctcat caaggtgatt 420
ctggataaat actacttcct ctgcgggcag cctctccact tcatcccgag gaagcagctg 480
tgtgacggag agctggactg tcccttgggg gaggacgagg agcactgtgt caagagcttc 540
cccgaagggc ctgcagtggc agtccgcctc tccaaggacc gatccacact gcaggtgctg 600
gactcggcca cagggaactg gttctctgcc tgtttcgaca acttcacaga agctctcgct 660
gagacagcct gtaggcagat gggctacagc agcaaaccca ctttcagagc tgtggagatt 720
ggcccagacc aggatctgga tgttgttgaa atcacagaaa acagccagga gcttcgcatg 780
cggaactcaa gtgggccctg tctctcaggc tccctggtct ccctgcactg tcttgcctgt 840
gggaagagcc tgaagacccc ccgtgtggtg ggtggggagg aggcctctgt ggattcttgg 900
ccttggcagg tcagcatcca gtacgacaaa cagcacgtct gtggagggag catcctggac 960
ccccactggg tcctcacggc agcccactgc ttcaggaaac ataccgatgt gttcaactgg 1020
aaggtgcggg caggctcaga caaactgggc agcttcccat ccctggctgt ggccaagatc 1080
atcatcattg aattcaaccc catgtacccc aaagacaatg acatcgccct catgaagctg 1140
cagttcccac tcactttctc aggcacagtc aggcccatct gtctgccctt ctttgatgag 1200
gagctcactc cagccacccc actctggatc attggatggg gctttacgaa gcagaatgga 1260
gggaagatgt ctgacatact gctgcaggcg tcagtccagg tcattgacag cacacggtgc 1320
```

```
aatgcagacg atgcgtacca gggggaagtc accgagaaga tgatgtgtgc aggcatcccg 1380
gaaggggtg tggacacctg ccagggtgac agtggtgggc ccctgatgta ccaatctgac 1440
cagtggcatg tggtgggcat cgttagctgg ggctatggct gcgggggccc gagcacccca 1500
ggagtataca ccaaggtctc agcctatctc aactggatct acaatgtctg gaaggctgag 1560
ctgtaatgct gctgcccctt tgcagtgctg ggagccgctt ccttcctgcc ctgcccacct 1620
ggggatcccc caaagtcaga cacagagcaa gagtcccctt gggtacaccc ctctgcccac 1680
agcctcagca tttcttggag cagcaaaggg cctcaattcc tgtaagagac cctcgcagcc 1740
cagaggcgcc cagaggaagt cagcagccct agctcggcca cacttggtgc tcccagcatc 1800
ccagggagag acacagccca ctgaacaagg tctcaggggt attgctaagc caagaaggaa 1860
ctttcccaca ctactgaatg gaagcaggct gtcttgtaaa agcccagatc actgtgggct 1920
ggagaggaga aggaaagggt ctgcgccagc cctgtccgtc ttcacccatc cccaagccta 1980
ctagagcaag aaaccagttg taatataaaa tgcactgccc tactgttggt atgactaccg 2040
ttacctactg ttgtcattgt tattacagct atggccacta ttattaaaga gctgtgtaac 2100
atctctggaa aaaaaaaaaa aaaa                                       2124
```

<210> 68
<211> 437
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de serina 4, proteasa transmembrana

<400> 68

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

```
    290                 295                 300
Thr Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Phe Phe Asp Glu Glu Leu Thr Pro
305                 310                 315                 320
Ala Thr Pro Leu Trp Ile Ile Gly Trp Gly Phe Thr Lys Gln Asn Gly
                325                 330                 335
Gly Lys Met Ser Asp Ile Leu Leu Gln Ala Ser Val Gln Val Ile Asp
            340                 345                 350
Ser Thr Arg Cys Asn Ala Asp Asp Ala Tyr Gln Gly Glu Val Thr Glu
        355                 360                 365
Lys Met Met Cys Ala Gly Ile Pro Glu Gly Gly Val Asp Thr Cys Gln
    370                 375                 380
Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Met Tyr Gln Ser Asp Gln Trp His Val
385                 390                 395                 400
Val Gly Ile Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Gly Gly Pro Ser Thr Pro
                405                 410                 415
Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Ala Tyr Leu Asn Trp Ile Tyr Asn Val
            420                 425                 430
Trp Lys Ala Glu Leu
        435
```

<210> 69
<211> 1983
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de serina 4, proteasa transmembrana

<400> 69

```
aatcaagctg cccaaagtcc cccaatcact cctggaatac acagagagag gcagcagctt 60
gctcagcgga caaggatgct gggcgtgagg gaccaaggcc tgccctgcac tcgggcctcc 120
tccagccagt gctgaccagg gacttctgac ctgctggcca gccaggacct gtgtggggag 180
gccctcctgc tgccttgggg tgacaatctc agctccaggc tacagggaga ccgggaggat 240
cacagagcca gcatggatcc tgacagtgat caacctctga acagcctcga tgtcaaaccc 300
ctgcgcaaac cccgtatccc catggagacc ttcagaaagg tggggatccc catcatcata 360
gcactactga gcctggcgag tatcatcatt gtggttgtcc tcatcaaggt gattctggat 420
aaatactact tcctctgcgg gcagcctctc cacttcatcc cgaggaagca gctgtgtgac 480
ggagagctgg actgtccctt gggggaggac gaggagcact gtgtcaagag cttccccgaa 540
gggcctgcag tggcagtccg cctctccaag gaccgatcca cactgcaggt gctggactcg 600
gccacaggga actggttctc tgcctgtttc gacaacttca cagaagctct cgctgagaca 660
gcctgtaggc agatgggcta cagcagcaaa cccactttca gagctgtgga gattggccca 720
gaccaggatc tggatgttgt tgaaatcaca gaaaacagcc aggagcttcg catgcggaac 780
tcaagtgggc cctgtctctc aggctccctg gtctccctgc actgtcttgc ctgtgggaag 840
agcctgaaga ccccccgtgt ggtgggtggg gaggaggcct ctgtggattc ttggccttgg 900
caggtcagca tccagtacga caaacagcac gtctgtggag ggagcatcct ggacccccac 960
tgggtcctca cggcagccca ctgcttcagg aaacataccg atgtgttcaa ctggaaggtg 1020
cgggcaggct cagacaaact gggcagcttc ccatccctgg ctgtggccaa gatcatcatc 1080
attgaattca accccatgta ccccaaagac aatgacatcg ccctcatgaa gctgcagttc 1140
ccactcactt tctcaggcac agtcaggccc atctgtctgc ccttctttga tgaggagctc 1200
actccagcca ccccactctg gatcattgga tggggcttta cgaagcagaa tggagggtga 1260
cagtggtggg cccctgatgt accaatctga ccagtggcat gtggtgggca tcgttagctg 1320
gggctatggc tgcgggggcc cgagcacccc aggagtatac accaaggtct cagcctatct 1380
caactggatc tacaatgtct ggaaggctga gctgtaatgc tgctgccccc ttgcagtgct 1440
gggagccgct tccttcctgc cctgcccacc tggggatccc ccaaagtcag acacagagca 1500
agagtccccc tgggtacacc cctctgccca cagcctcagc atttcttgga gcagcaaagg 1560
gcctcaattc ctgtaagaga ccctcgcagc ccagaggcgc ccagaggaag tcagcagccc 1620
tagctcggcc acacttggtg ctcccagcat cccagggaga gacacagccc actgaacaag 1680
gtctcagggg tattgctaag ccaagaagga actttcccac actactgaat ggaagcaggc 1740
tgtcttgtaa aagcccagat cactgtgggc tggagaggag aaggaaaggg tctgcgccag 1800
ccctgtccgt cttcacccat ccccaagcct actagagcaa gaaaccagtt gtaatataaa 1860
```

atgcactgcc ctactgttgg tatgactacc gttacctact gttgtcattg ttattacagc 1920
tatggccact attattaaag agctgtgtaa catctctgga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980
aaa 1983

<210> 70
<211> 335
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>

<223> Isoforma 2 de serina 4, proteasa transmembrana

<400> 70

Met	Asp	Pro	Asp	Ser	Asp	Gln	Pro	Leu	Asn	Ser	Leu	Asp	Val	Lys	Pro
1				5				10					15		
Leu	Arg	Lys	Pro	Arg	Ile	Pro	Met	Glu	Thr	Phe	Arg	Lys	Val	Gly	Ile
			20					25					30		
Pro	Ile	Ile	Ile	Ala	Leu	Leu	Ser	Leu	Ala	Ser	Ile	Ile	Ile	Val	Val
		35					40					45			
Val	Leu	Ile	Lys	Val	Ile	Leu	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Leu	Cys	Gly	Gln
	50					55					60				
Pro	Leu	His	Phe	Ile	Pro	Arg	Lys	Gln	Leu	Cys	Asp	Gly	Glu	Leu	Asp
65					70					75					80
Cys	Pro	Leu	Gly	Glu	Asp	Glu	Glu	His	Cys	Val	Lys	Ser	Phe	Pro	Glu
				85					90					95	
Gly	Pro	Ala	Val	Ala	Val	Arg	Leu	Ser	Lys	Asp	Arg	Ser	Thr	Leu	Gln
			100					105					110		
Val	Leu	Asp	Ser	Ala	Thr	Gly	Asn	Trp	Phe	Ser	Ala	Cys	Phe	Asp	Asn
		115					120					125			
Phe	Thr	Glu	Ala	Leu	Ala	Glu	Thr	Ala	Cys	Arg	Gln	Met	Gly	Tyr	Ser
	130					135					140				
Ser	Lys	Pro	Thr	Phe	Arg	Ala	Val	Glu	Ile	Gly	Pro	Asp	Gln	Asp	Leu
145					150					155					160
Asp	Val	Val	Glu	Ile	Thr	Glu	Asn	Ser	Gln	Glu	Leu	Arg	Met	Arg	Asn
				165					170					175	
Ser	Ser	Gly	Pro	Cys	Leu	Ser	Gly	Ser	Leu	Val	Ser	Leu	His	Cys	Leu
			180					185					190		
Ala	Cys	Gly	Lys	Ser	Leu	Lys	Thr	Pro	Arg	Val	Val	Gly	Gly	Glu	Glu
		195					200					205			
Ala	Ser	Val	Asp	Ser	Trp	Pro	Trp	Gln	Val	Ser	Ile	Gln	Tyr	Asp	Lys
	210					215					220				
Gln	His	Val	Cys	Gly	Gly	Ser	Ile	Leu	Asp	Pro	His	Trp	Val	Leu	Thr
225					230					235					240
Ala	Ala	His	Cys	Phe	Arg	Lys	His	Thr	Asp	Val	Phe	Asn	Trp	Lys	Val
				245					250					255	
Arg	Ala	Gly	Ser	Asp	Lys	Leu	Gly	Ser	Phe	Pro	Ser	Leu	Ala	Val	Ala
			260					265					270		
Lys	Ile	Ile	Ile	Ile	Glu	Phe	Asn	Pro	Met	Tyr	Pro	Lys	Asp	Asn	Asp
		275					280					285			
Ile	Ala	Leu	Met	Lys	Leu	Gln	Phe	Pro	Leu	Thr	Phe	Ser	Gly	Thr	Val
	290					295					300				
Arg	Pro	Ile	Cys	Leu	Pro	Phe	Phe	Asp	Glu	Glu	Leu	Thr	Pro	Ala	Thr
305					310					315					320
Pro	Leu	Trp	Ile	Ile	Gly	Trp	Gly	Phe	Thr	Lys	Gln	Asn	Gly	Gly	
				325					330					335	

<210> 71
<211> 855
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa delta 1

<400> 71

```
aggcccacga tgctcctcct tgctccccag atgctgagcc tgctgctgct ggcgctgccc 60
gtcctggcga gcccggccta cgtggccccc gccccaggcc aggccctgca gcaaacgggc 120
attgttgggg ggcaggaggc ccccaggagc aagtggccct ggcaggtgag cctgagagtc 180
cgcggcccat actggatgca cttctgcggg ggctccctca tccacccccа gtgggtgcta 240
accgcggcgc actgcgtgga accggacatc aaggatctgg ccgccctcag ggtgcaactg 300
cgggagcagc acctctacta ccaggaccag ctgctgccgg tcagcaggat catcgtgcac 360
ccacagttct acatcatcca gaccggggcg gacatcgccc tgctggagct ggaggagccc 420
gtgaacatct ccagccacat ccacacggtc acgctgcccc ctgcctcgga gaccttcccc 480
ccggggatgc cgtgctgggt cactggctgg ggcgacgtgg acaataatgt gcacctgccg 540
ccgccatacc cgctgaagga ggtggaagtc cccgtagtgg aaaaccacct ttgcaacgcg 600
gaatatcaca ccggcctcca tacgggccac agctttcaaa tcgtccgcga tgacatgctg 660
tgtgcgggga gcgaaaatca cgactcctgc cagggtgact ctggagggcc cctggtctgc 720
aaggtgaatg gcacctaact gcaggcgggc gtggtcagct gggaggagag ctgtgcccag 780
cccaaccggc ctggcatcta cacccgtgtc acctactact tggactggat ccaccactat 840
gtccccaaga agccc                                                  855
```

<210> 72
<211> 242
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa delta 1

<400> 72

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

<210> 73
<211> 1462

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Marapsina

<400> 73

```
ctgtctcaaa aaattaaaaa aaataataat aataataatg aatgaagctg gacggacttc 60
gcgtgcaccg cggtcagctc ggggtctgct gggggtctg ggtcagctca gggtccagga 120
accgaggcca acggcacccc gtgctgcgct ggggtgaggg gtctgccctg gggtctcggg 180
gttcagggct aggtcacgga ggagtcggct ctgggcgctt ccttcctgag gagaggagct 240
gggcaggccg ggccgacggg ttgggccgca tagccgggcc tgtgctcatc tccagcataa 300
aactccactt catggagcct gcacctcgct cgtgctccaa cgcttctgcc accgccgacc 360
acggccctgc gccccagcca ggcctgagga catgaggcgg ccggcggcgg tgccgctcct 420
gctgctgctg tgttttgggt ctcagagggc caaggcagca acagcctgtg gtcgccccag 480
gatgctgaac cgaatggtgg gcgggcagga cacgcaggag ggcgagtggc cctggcaagt 540
cagcatccag cgcaacggaa gccacttctg cgggggcagc ctcatcgcgg agcagtgggt 600
cctgacggct gcgcactgct tccgcaacac ctctgagacg tccctgtacc aggtcctgct 660
ggggggcaagg cagctagtgc agccgggacc acacgctatg tatgcccggg tgaggcaggt 720
ggagagcaac cccctgtacc agggcacggc ctccagcgct gacgtggccc tggtggagct 780
ggaggcacca gtgcccttca ccaattacat cctccccgtg tgcctgcctg acccctcggt 840
gatctttgag acgggcatga actgctgggt cactggctgg ggcagcccca gtgaggaaga 900
cctcctgccc gaaccgcgga tcctgcagaa actcgctgtg cccatcatcg acacacccaa 960
gtgcaacctg ctctacagca aagacaccga gtttggctac caacccaaaa ccatcaagaa 1020
tgacatgctg tgcgccggct tcgaggaggg caagaaggat gcctgcaagg gcgactcggg 1080
cggcccctg gtgtgcctcg tgggtcagtc gtggctgcag gcgggggtga tcagctgggg 1140
tgagggctgt gcccgccaga accgcccagg tgtctacatc cgtgtcaccg cccaccacaa 1200
ctggatccat cggatcatcc ccaaactgca gttccagcca gcgaggttgg gcggccagaa 1260
gtgagacccc cggggccagg agccccttga gcagagctct gcacccagcc tgcccgccca 1320
caccatcctg ctggtcctcc cagcgctgct gttgcacctg tgagccccac cagactcatt 1380
tgtaaatagc gctccttcct cccctctcaa ataccttat tttatttatg tttctcccaa 1440
taaaaaccca gcctgtgtgc ca                                        1462
```

<210> 74
<211> 290
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Marapsina

<400> 74

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

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

<210> 75
<211> 1755
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Homólogo 2 de triptasa

<400> 75

```
ccaggacttc cgtctgagat gggatttctg gacagaacaa tggagcgcag aagctccagc 60
aacgtgtgct ctgcagggag cccagaccag agtccaagcc ctaggcagtg ccacccttac 120
ccagcccagc cttgaagaca gaatgagagg ggtttcctgt ctccaggtcc tgctccttct 180
ggtgctggga gctgctggga ctcagggaag gaagtctgca gcctgcgggc agccccgcat 240
gtccagtcgg atcgttgggg gccgggatgg ccgggacgga gagtggccgt ggcaggcgag 300
catccagcat cgtggggcac acgtgtgcgg ggggtcgctc atcgcccccc agtgggtgct 360
gacagcggcg cactgcttcc ccaggagggc actgccagct gagtaccgcg tgcgcctggg 420
ggcgctgcgt ctgggctcca cctcgccccg cacgctctcg gtgcccgtgc gacgggtgct 480
gctgcccccg gactactccg aggacggggc ccgcggcgac ctggcactgc tgcagctgcg 540
tcgcccggtg cccctgagcg ctcgcgtcca acccgtctgc ctgcccgtgc ccggcgcccg 600
cccgccgccc ggcacaccat gccgggtcac cggctggggc agcctccgcc caggagtgcc 660
cctcccagag tggcgaccgc tacaaggagt aagggtgccg ctgctggact cgcgcacctg 720
cgacggcctc taccacgtgg gcgcggacgt gccccaggct gagcgcattg tgctgcctgg 780
gagtctgtgt gccggctacc cccagggcca caaggacgcc tgccagggtg attctggggg 840
acctctgacc tgcctgcagt ctgggagctg ggtcctggtg ggcgtggtga gctggggcaa 900
gggttgtgcc ctgcccaacc gtccaggggt ctacaccagt gtggccacat atagcccctg 960
gattcaggct cgcgtcagct tctaatgcta gccggtgagg ctgacctgga gccagctgct 1020
ggggtccctc agcctcctgg ttcatccagg cacctgccta taccccacat cccttctgcc 1080
tcgaggccaa gatgcctaaa aaagctaaag gccaccccac cccccaccca ccacctcctg 1140
cctcctctcc tctttgggga tcaccagctc tgactccacc aaccctcatc caggaatctg 1200
ccatgagtcc cagggagtca cactccccac tcccttcctg gcttgtattt acttttcttg 1260
gccctggcca gggctgggcg caaggcacgc agtgatgggc aaaccaattg ctgcccatct 1320
ggcctgtgtg cccatctttt tctggagaaa gtcagattca cagcatgaca gagatttgac 1380
accagggaga tcctccatag ctggctttga ggacacgggg accacagcca tgagcggcct 1440
ctaagagctg agagacagcc ggcagggaat cggaaccctc agacccacag ccgcaaggca 1500
ctggattctg gcagcaccct gaaggagctg ggaagtaagt tcttccccag cctccagata 1560
```

agagccccgc cggccaatcc cttcatttca acctaaagag accctaagca gagaacctag 1620
ctgagccact cctgacctac aaagttgtga cttaataaat gtgtgctttg aacccaaaaa 1680
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740
aaaaaaaaaa aaaaa 1755

<210> 76
<211> 284
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Homólogo 2 de triptasa

<400> 76

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

<210> 77
<211> 321
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Homólogo 3 de triptasa

<400> 77

```
gcgctggtgg cgggcggagt ggagtccgcg cgcgggcgct ggccatggca ggccagcctg 60
cgcctgagga gacgccaccg atgtggaggg agcctgctca gccgccgctg ggtgctctcg 120
gctgcgcact gcttcgctcc ccagggtgac tcaggtggac ccttggtctg tgacaaggat 180
ggactgtggt atcaggttgg aatcgtgagc tggggaatgg actgcggtca acccaatcgg 240
cctggtgtct acaccaacat cagtgtgtac ttccactgga tccggagggt gatgtcccac 300
agtacaccca ggccaaaccc c                                           321
```

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Homólogo 3 de triptasa

<400> 78

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

<210> 79
<211> 2468
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante A del transcrito de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 79

```
accgggcacc ggacggctcg ggtactttcg ttcttaatta ggtcatgccc gtgtgagcca 60
ggaaagggct gtgtttatgg gaagccagta acactgtggc ctactatctc ttccgtggtg 120
ccatctacat ttttgggact cgggaattat gaggtagagg tggaggcgga gccggatgtc 180
agaggtcctg aaatagtcac catgggggaa aatgatccgc ctgctgttga agcccccttc 240
tcattccgat cgcttttttgg ccttgatgat ttgaaaataa gtcctgttgc accagatgca 300
gatgctgttg ctgcacagat cctgtcactg ctgccattga agtttttttcc aatcatcgtc 360
attgggatca ttgcattgat attagcactg gccattggtc tgggcatcca cttcgactgc 420
tcagggaagt acagatgtcg ctcatccttt aagtgtatcg agctgatagc tcgatgtgac 480
ggagtctcgg attgcaaaga cggggaggac gagtaccgct gtgtccgggt gggtggtcag 540
aatgccgtgc tccaggtgtt cacagctgct tcgtggaaga ccatgtgctc cgatgactgg 600
aagggtcact acgcaaatgt tgcctgtgcc caactgggtt tcccaagcta tgtgagttca 660
gataacctca gagtgagctc gctggagggg cagttccggg aggagtttgt gtccatcgat 720
cacctcttgc cagatgacaa ggtgactgca ttacaccact cagtatatgt gagggaggga 780
tgtgcctctg gccacgtggt taccttgcag tgcacagcct gtggtcatag aaggggctac 840
agctcacgca tcgtgggtgg aaacatgtcc ttgctctcgc agtggccctg gcaggccagc 900
cttcagttcc agggctacca cctgtgcggg ggctctgtca tcacgcccct gtggatcatc 960
actgctgcac actgtgttta tgacttgtac ctccccaagt catggaccat ccaggtgggt 1020
ctagtttccc tgttggacaa tccagcccca tcccacttgg tggagaagat tgtctaccac 1080
agcaagtaca agccaaagag gctgggcaat gacatcgccc ttatgaagct ggccgggcca 1140
ctcacgttca atgaaatgat ccagcctgtg tgcctgccca actctgaaga gaacttcccc 1200
```

```
gatggaaaag tgtgctggac gtcaggatgg ggggccacag aggatggagc aggtgacgcc 1260
tcccctgtcc tgaaccacgc ggccgtccct ttgatttcca acaagatctg caaccacagg 1320
gacgtgtacg gtggcatcat ctccccctcc atgctctgcg cgggctacct gacgggtggc 1380
gtggacagct gccaggggga cagcgggggg cccctggtgt gtcaagagag gaggctgtgg 1440
aagttagtgg gagcgaccag ctttggcatc ggctgcgcag aggtgaacaa gcctggggtg 1500
tacacccgtg tcacctcctt cctggactgg atccacgagc agatggagag agacctaaaa 1560
acctgaagag gaaggggaca agtagccacc tgagttcctg aggtgatgaa gacagcccga 1620
tcctcccctg gactcccgtg taggaacctg cacacgagca gacacccttg gagctctgag 1680
ttccggcacc agtagcaggc ccgaaagagg cacccttcca tctgattcca gcacaacctt 1740
caagctgctt tttgtttttt gttttttga ggtggagtct cgctctgttg cccaggctgg 1800
agtgcagtgg cgaaatccct gctcactgca gcctccgctt ccctggttca agcgattctc 1860
ttgcctcagc ttccccagta gctgggacca caggtgcccg ccaccacacc caactaattt 1920
ttgtattttt agtagagaca gggtttcacc atgttggcca ggctgctctc aaacccctga 1980
cctcaaatga tgtgcctgct tcagcctccc acagtgctgg gattacaggc atgggccacc 2040
acgcctagcc tcacgctcct ttctgatctt cactaagaac aaaagaagca gcaacttgca 2100
agggcggcct ttcccactgg tccatctggt tttctctcca ggggtcttgc aaaattcctg 2160
acgagataag cagttatgtg acctcacgtg caaagccacc aacagccact cagaaaagac 2220
gcaccagccc agaagtgcag aactgcagtc actgcacgtt ttcatctcta gggaccagaa 2280
ccaaacccac cctttctact tccaagactt attttcacat gtggggaggt taatctagga 2340
atgactcgtt taaggcctat tttcatgatt tctttgtagc atttggtgct tgacgtatta 2400
ttgtcctttg attccaaata atatgtttcc ttccctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460
aaaaaaaa                                                          2468
```

<210> 80
<211> 454
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 80

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

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

<210> 81
<211> 2554
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante B del transcrito de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 81

```
gccacgttgg attagggccc accctaatga ctcattttaa ctagatgact ctgtaaagac 60
tctccaggcc atctccaaat aagatgccat tctgaggtac taagagttaa gacctcaacg 120
tgtctttctg ggggatacta ttcaacccat agcacatccc ctcatccccc atggaataac 180
cgggtcagag gtggagcagg taggactgaa ctagagaatg tgcccttgg tgggtggccc 240
tttccctaat taaggcacct ttctttgggc tgagacttct ctgcaaagag gggaggggga 300
aaggatagtt aaatttgtaa gtttcatggc actccaagtc aggttctggg gctttctgct 360
cttccttttt ctggttatca gatgcagatg ctgttgctgc acagatcctg tcactgctgc 420
cattgaagtt ttttccaatc atcgtcattg ggatcattgc attgatatta gcactggcca 480
ttggtctggg catccacttc gactgctcag ggaagtacag atgtcgctca tcctttaagt 540
gtatcgagct gatagctcga tgtgacggag tctcggattg caaagacggg gaggacgagt 600
accgctgtgt ccgggtgggt ggtcagaatg ccgtgctcca ggtgttcaca gctgcttcgt 660
ggaagaccat gtgctccgat gactggaagg gtcactacgc aaatgttgcc tgtgcccaac 720
tgggtttccc aagctatgtg agttcagata acctcagagt gagctcgctg gaggggcagt 780
tccgggagga gtttgtgtcc atcgatcacc tcttgccaga tgacaaggtg actgcattac 840
accactcagt atatgtgagg gagggatgtg cctctggcca cgtggttacc ttgcagtgca 900
cagcctgtgg tcatagaagg ggctacagct cacgcatcgt gggtggaaac atgtccttgc 960
tctcgcagtg gccctggcag gccagccttc agttccaggg ctaccacctg tgcgggggct 1020
ctgtcatcac gcccctgtgg atcatcactg ctgcacactg tgtttatgac ttgtacctcc 1080
ccaagtcatg gaccatccag gtgggtctag tttccctgtt ggacaatcca gccccatccc 1140
acttggtgga gaagattgtc taccacagca agtacaagcc aaagaggctg ggcaatgaca 1200
tcgcccttat gaagctggcc gggccactca cgttcaatga aatgatccag cctgtgtgcc 1260
```

```
tgcccaactc tgaagagaac ttccccgatg gaaaagtgtg ctggacgtca ggatgggggg 1320
ccacagagga tggagcaggt gacgcctccc ctgtcctgaa ccacgcggcc gtccctttga 1380
tttccaacaa gatctgcaac cacagggacg tgtacggtgg catcatctcc ccctccatgc 1440
tctgcgcggg ctacctgacg ggtggcgtgg acagctgcca gggggacagc gggggggccc 1500
tggtgtgtca agagaggagg ctgtggaagt tagtgggagc gaccagcttt ggcatcggct 1560
gcgcagaggt gaacaagcct ggggtgtaca cccgtgtcac ctccttcctg gactggatcc 1620
acgagcagat ggagagagac ctaaaaacct gaagaggaag gggacaagta gccacctgag 1680
ttcctgaggt gatgaagaca gcccgatcct cccctggact cccgtgtagg aacctgcaca 1740
cgagcagaca cccttggagc tctgagttcc ggcaccagta gcaggcccga aagaggcacc 1800
cttccatctg attccagcac aaccttcaag ctgctttttg ttttttgttt ttttgaggtg 1860
gagtctcgct ctgttgccca ggctggagtg cagtggcgaa atccctgctc actgcagcct 1920
ccgcttccct ggttcaagcg attctcttgc ctcagcttcc ccagtagctg ggaccacagg 1980
tgcccgccac cacacccaac taatttttgt atttttagta gagacagggt ttcaccatgt 2040
tggccaggct gctctcaaac cctgacctc aaatgatgtg cctgcttcag cctcccacag 2100
tgctgggatt acaggcatgg gccaccacgc ctagcctcac gctcctttct gatcttcact 2160
aagaacaaaa gaagcagcaa cttgcaaggg cggcctttcc cactggtcca tctggttttc 2220
tctccagggg tcttgcaaaa ttcctgacga gataagcagt tatgtgacct cacgtgcaaa 2280
gccaccaaca gccactcaga aaagacgcac cagcccagaa gtgcagaact gcagtcactg 2340
cacgttttca tctctaggga ccagaaccaa acccaccctt tctacttcca agacttattt 2400
tcacatgtgg ggaggttaat ctaggaatga ctcgtttaag gcctattttc atgatttctt 2460
tgtagcattt ggtgcttgac gtattattgt cctttgattc caaataatat gtttccttcc 2520
ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa                           2554
```

<210> 82
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 82

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

```
225                 230                 235                 240
Lys Ile Cys Asn His Arg Asp Val Tyr Gly Gly Ile Ile Ser Pro Ser
                245                 250                 255
Met Leu Cys Ala Gly Tyr Leu Thr Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly
            260                 265                 270
Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Gln Glu Arg Arg Leu Trp Lys Leu
        275                 280                 285
Val Gly Ala Thr Ser Phe Gly Ile Gly Cys Ala Glu Val Asn Lys Pro
    290                 295                 300
Gly Val Tyr Thr Arg Val Thr Ser Phe Leu Asp Trp Ile His Glu Gln
305                 310                 315                 320
Met Glu Arg Asp Leu Lys Thr
                325
```

<210> 83
<211> 2135
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante C del transcrito de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 83

```
gcagggggac agttgttagt gttgcactct gaaagagctg ttggttaatt cctgccttcc 60
tccctttcc cagtccactt cgactgctca gggaagtaca gatgtcgctc atcctttaag 120
tgtatcgagc tgatagctcg atgtgacgga gtctcggatt gcaaagacgg ggaggacgag 180
taccgctgtg tccgggtggg tggtcagaat gccgtgctcc aggtgttcac agctgcttcg 240
tggaagacca tgtgctccga tgactggaag ggtcactacg caaatgttgc ctgtgcccaa 300
ctgggtttcc caagctatgt gagttcagat aacctcagag tgagctcgct ggaggggcag 360
ttccgggagg agtttgtgtc catcgatcac ctcttgccag atgacaaggt gactgcatta 420
caccactcag tatatgtgag ggagggatgt gcctctggcc acgtggttac cttgcagtgc 480
acagcctgtg gtcatagaag gggctacagc tcacgcatcg tgggtggaaa catgtccttg 540
ctctcgcagt ggccctggca ggccagcctt cagttccagg gctaccacct gtgcgggggc 600
tctgtcatca cgcccctgtg gatcatcact gctgcacact gtgtttatga cttgtacctc 660
cccaagtcat ggaccatcca ggtgggtcta gtttccctgt tggacaatcc agccccatcc 720
cacttggtgg agaagattgt ctaccacagc aagtacaagc caaagaggct gggcaatgac 780
atcgccctta tgaagctggc cgggccactc acgttcaatg aaatgatcca gcctgtgtgc 840
ctgcccaact ctgaagagaa cttccccgat ggaaaagtgt gctggacgtc aggatggggg 900
gccacagagg atggagcagg tgacgcctcc cctgtcctga accacgcggc cgtccctttg 960
atttccaaca agatctgcaa ccacagggac gtgtacggtg gcatcatctc cccctccatg 1020
ctctgcgcgg gctacctgac gggtggcgtg gacagctgcc aggggggacag cgggggccc 1080
ctggtgtgtc aagagaggag gctgtggaag ttagtgggag cgaccagctt tggcatcggc 1140
tgcgcagagg tgaacaagcc tggggtgtac acccgtgtca cctccttcct ggactggatc 1200
cacgagcaga tggagagaga cctaaaaacc tgaagaggaa ggggacaagt agccacctga 1260
gttcctgagg tgatgaagac agcccgatcc tcccctggac tcccgtgtag gaacctgcac 1320
acgagcagac accttggag ctctgagttc cggcaccagt agcaggcccg aaagaggcac 1380
ccttccatct gattccagca caaccttcaa gctgcttttt gtttttgtt tttttgaggt 1440
ggagtctcgc tctgttgccc aggctggagt gcagtggcga aatccctgct cactgcagcc 1500
tccgcttccc tggttcaagc gattctcttg cctcagcttc cccagtagct gggaccacag 1560
gtgcccgcca ccacacccaa ctaatttttg tatttttagt agagacaggg tttcaccatg 1620
ttggccaggc tgctctcaaa cccctgacct caaatgatgt gcctgcttca gcctcccaca 1680
gtgctgggat tacaggcatg ggccaccacg cctagcctca cgctcctttc tgatcttcac 1740
taagaacaaa agaagcagca acttgcaagg gcggcctttc ccactggtcc atctggtttt 1800
ctctccaggg gtcttgcaaa attcctgacg agataagcag ttatgtgacc tcacgtgcaa 1860
agccaccaac agccactcag aaaagacgca ccagcccaga agtgcagaac tgcagtcact 1920
gcacgttttc atctctaggg accagaacca aacccaccct ttctacttcc aagacttatt 1980
ttcacatgtg gggaggttaa tctaggaatg actcgtttaa ggcctatttt catgatttct 2040
ttgtagcatt tggtgcttga cgtattattg tcctttgatt ccaaataata tgtttccttc 2100
cctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa                          2135
```

<210> 84

<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 84

```
Met Cys Ser Asp Asp Trp Lys Gly His Tyr Ala Asn Val Ala Cys Ala
 1               5                  10                  15
Gln Leu Gly Phe Pro Ser Tyr Val Ser Ser Asp Asn Leu Arg Val Ser
            20                  25                  30
Ser Leu Glu Gly Gln Phe Arg Glu Glu Phe Val Ser Ile Asp His Leu
        35                  40                  45
Leu Pro Asp Asp Lys Val Thr Ala Leu His His Ser Val Tyr Val Arg
    50                  55                  60
Glu Gly Cys Ala Ser Gly His Val Val Thr Leu Gln Cys Thr Ala Cys
65                  70                  75                  80
Gly His Arg Arg Gly Tyr Ser Ser Arg Ile Val Gly Gly Asn Met Ser
                85                  90                  95
Leu Leu Ser Gln Trp Pro Trp Gln Ala Ser Leu Gln Phe Gln Gly Tyr
            100                 105                 110
His Leu Cys Gly Gly Ser Val Ile Thr Pro Leu Trp Ile Ile Thr Ala
        115                 120                 125
Ala His Cys Val Tyr Asp Leu Tyr Leu Pro Lys Ser Trp Thr Ile Gln
    130                 135                 140
Val Gly Leu Val Ser Leu Leu Asp Asn Pro Ala Pro Ser His Leu Val
145                 150                 155                 160
Glu Lys Ile Val Tyr His Ser Lys Tyr Lys Pro Lys Arg Leu Gly Asn
                165                 170                 175
Asp Ile Ala Leu Met Lys Leu Ala Gly Pro Leu Thr Phe Asn Glu Met
            180                 185                 190
Ile Gln Pro Val Cys Leu Pro Asn Ser Glu Glu Asn Phe Pro Asp Gly
        195                 200                 205
Lys Val Cys Trp Thr Ser Gly Trp Gly Ala Thr Glu Asp Gly Ala Gly
    210                 215                 220
Asp Ala Ser Pro Val Leu Asn His Ala Ala Val Pro Leu Ile Ser Asn
225                 230                 235                 240
Lys Ile Cys Asn His Arg Asp Val Tyr Gly Gly Ile Ile Ser Pro Ser
                245                 250                 255
Met Leu Cys Ala Gly Tyr Leu Thr Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly
            260                 265                 270
Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Gln Glu Arg Arg Leu Trp Lys Leu
        275                 280                 285
Val Gly Ala Thr Ser Phe Gly Ile Gly Cys Ala Glu Val Asn Lys Pro
    290                 295                 300
Gly Val Tyr Thr Arg Val Thr Ser Phe Leu Asp Trp Ile His Glu Gln
305                 310                 315                 320
Met Glu Arg Asp Leu Lys Thr
                325
```

<210> 85
<211> 1359
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante D del transcrito de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 85

```
accgggcacc ggacggctcg ggtactttcg ttcttaatta ggtcatgccc gtgtgagcca 60
ggaaagggct gtgtttatgg gaagccagta acactgtggc ctactatctc ttccgtggtg 120
ccatctacat ttttgggact cgggaattat gaggtagagg tggaggcgga gccggatgtc 180
agaggtcctg aaatagtcac catgggggaa aatgatccgc ctgctgttga agcccccttc 240
tcattccgat cgcttttttgg ccttgatgat ttgaaaataa gtcctgttgc accagatgca 300
gatgctgttg ctgcacagat cctgtcactg ctgccattga agtttttttcc aatcatcgtc 360
attgggatca ttgcattgat attagcactg gccattggtc tgggcatcca cttcgactgc 420
tcagggaagt acagatgtcg ctcatccttt aagtgtatcg agctgatagc tcgatgtgac 480
ggagtctcgg attgcaaaga cggggaggac gagtaccgct gtgtccgggt gggtggtcag 540
aatgccgtgc tccaggtgtt cacagctgct tcgtggaaga ccatgtgctc cgatgactgg 600
aagggtcact acgcaaatgt tgcctgtgcc caactgggtt tcccaagcta tgtgagttca 660
gataacctca gagtgagctc gctggagggg cagttccggg aggagtttgt gtccatcgat 720
cacctcttgc cagatgacaa ggtgactgca ttacaccact cagtatatgt gagggaggga 780
tgtgcctctg gccacgtggt taccttgcag tgcacagcct gtggtcatag aaggggctac 840
agctcacgca tcgtgggtgg aaacatgtcc ttgctctcgc agtggccctg gcaggccagc 900
cttcagttcc agggctacca cctgtgcggg ggctctgtca tcacgcccct gtggatcatc 960
actgctgcac actgtgttta tgacttgtac ctccccaagt catggaccat ccaggtgggt 1020
ctagtttccc tgttggacaa tccagcccca tcccacttgg tggagaagat tgtctaccac 1080
agcaagtaca agccaaagag gctgggcaat gacatcgccc ttatgaagct ggccgggcca 1140
ctcacgttca atggtacatc tgggtctcta tgtggttctg cagctcttcc tttgtttcaa 1200
gaggatttgc aattgctcat tgaagcattc ttatgatggc tgctttataa tccttgtcag 1260
atattaataa ttccaactcc tgattcatgt tggtgttggc atcagttgat tatcttttct 1320
cattaaaatt gtgatgctcc taaaaaaaaa aaaaaaaaa                        1359
```

<210> 86
<211> 344
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 3 de serina 3, proteasa transmembrana

<400> 86

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

```
    210                 215                 220
Leu Ser Gln Trp Pro Trp Gln Ala Ser Leu Gln Phe Gln Gly Tyr His
225                 230                 235                 240
Leu Cys Gly Gly Ser Val Ile Thr Pro Leu Trp Ile Ile Thr Ala Ala
                245                 250                 255
His Cys Val Tyr Asp Leu Tyr Leu Pro Lys Ser Trp Thr Ile Gln Val
            260                 265                 270
Gly Leu Val Ser Leu Leu Asp Asn Pro Ala Pro Ser His Leu Val Glu
        275                 280                 285
Lys Ile Val Tyr His Ser Lys Tyr Lys Pro Lys Arg Leu Gly Asn Asp
    290                 295                 300
Ile Ala Leu Met Lys Leu Ala Gly Pro Leu Thr Phe Asn Gly Thr Ser
305                 310                 315                 320
Gly Ser Leu Cys Gly Ser Ala Ala Leu Pro Leu Phe Gln Glu Asp Leu
                325                 330                 335
Gln Leu Leu Ile Glu Ala Phe Leu
            340
```

<210> 87
<211> 1191
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de Calicreína hK15

<400> 87

```
actgcagccg aaccctggtc cctcctccac aatgtggctt ctcctcactc tctccttcct 60
gctggcatcc acagcagccc aggatggtga caagttgctg gaaggtgacg agtgtgcacc 120
ccactcccag ccatggcaag tggctctcta cgagcgtgga cgctttaact gtggcgcttc 180
cctcatctcc ccacactggg tgctgtctgc ggcccactgc caaagccgct tcatgagagt 240
gcgcctggga gagcacaacc tgcgcaagcg cgatggccca gagcaactac ggaccacgtc 300
tcgggtcatt ccacacccgc gctacgaagc gcgcagccac cgcaacgaca tcatgttgct 360
gcgcctagtc cagcccgcac gcctgaaccc ccagtgagtc tcccagatac gttgcattgt 420
gccaacatca gcattatctc ggacacatct tgtgacaaga gctacccagg gcgcctgaca 480
aacaccatgg tgtgtgcagg cgcggagggc agaggcgcag aatcctgtga gggtgactct 540
gggggacccc tggtctgtgg gggcatcctg cagggcattg tgtcctgggg tgacgtccct 600
tgtgacaaca ccaccaagcc tggtgtctat accaaagtct gccactactt ggagtggatc 660
agggaaacca tgaagaggaa ctgactattc tagcctatct cctgtgcccc tgactgagca 720
gaagccccca cagctggcca gcagccccgc ctgacatgga acagaacgga gccatccccc 780
aagaccctgt ccaaggccca gatgttagcc aaggacttgt cccacctgag gacaaagctg 840
gcgctcaagg tcacctgttt aatgccaaga taacaaagcg ctgatccaag ttgctctgta 900
ggaatttctg tgacttttt ctggggtcaa agagaaaccc cgagacactg tacactgttc 960
cttttcaccc accaccccga tccctaggtg aggagaagcg gcttgaagca gggctccatt 1020
cattcaacac acatgaccac ccgtgtgatc ttgaacaaga ggcccaatct cacttcgcct 1080
tggtttcctt atctgtaaaa tgagaccatc ttattgctga cttcaaaggg ctgttgtgag 1140
gattaaatga gatgattcgt ctgaactgat taaaatcgtg tctggcactg a          1191
```

<210> 88
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de Calicreína hK15

<400> 88

```
Met Trp Leu Leu Leu Thr Leu Ser Phe Leu Leu Ala Ser Thr Ala Ala
 1               5                  10                  15
Gln Asp Gly Asp Lys Leu Leu Glu Gly Asp Glu Cys Ala Pro His Ser
```

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

<210> 89
<211> 1172
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de Calicreína hK15

<400> 89

```
actgcagccg aaccctggtc cctcctccac aatgtggctt ctcctcactc tctccttcct 60
gctggcatcc acagcagccc aggatggtga caagttgctg gaaggtgacg agtgtgcacc 120
ccactcccag ccatggcaag tggctctcta cgagcgtgga cgctttaact gtggcgcttc 180
cctcatctcc ccacactggg tgctgtctgc ggcccactgc caaagccgct tcatgagagt 240
gcgcctggga gagcacaacc tgcgcaagcg cgatggccca gagcaactac ggaccacgtc 300
tcgggtcatt ccacacccgc gctacgaagc gcgcagccac cgcaacgaca tcatgttgct 360
gcgcctagtc cagcccgcac gcctgaaccc ccaggtgcgc cccgcggtgc tacccacgcg 420
ttgcccccac ccgggggagg cctgtgtggt gtctggctgg ggcctggtgt cccacaacga 480
gcctgggacc gctgggagcc cccggtcaca agggtgactc tgggggaccc ctggtctgtg 540
ggggcatcct gcagggcatt gtgtcctggg gtgacgtccc ttgtgacaac accaccaagc 600
ctggtgtcta taccaaagtc tgccactact tggagtggat cagggaaacc atgaagagga 660
actgactatt ctagcctatc tcctgtgccc ctgactgagc agaagccccc acagctggcc 720
agcagccccg cctgacatgg aacagaacgg agccatcccc caagaccctg tccaaggccc 780
agatgttagc caaggacttg tcccacctga ggacaaagct ggcgctcaag gtcacctgtt 840
taatgccaag ataacaaagc gctgatccaa gttgctctgt aggaatttct gtgacttttt 900
tctggggtca aagagaaacc ccgagacact gtacactgtt ccttttcacc caccaccccg 960
atccctaggt gaggagaagc ggcttgaagc agggctccat tcattcaaca cacatgacca 1020
cccgtgtgat cttgaacaag aggcccaatc tcacttcgcc ttggtttcct tatctgtaaa 1080
atgagaccat cttattgctg acttcaaagg gctgttgtga ggattaaatg agatgattcg 1140
tctgaactga ttaaaatcgt gtctggcact ga                              1172
```

<210> 90
<211> 161
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 de Calicreína hK15

<400> 90

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

```
    50                  55                  60
Ser Arg Phe Met Arg Val Arg Leu Gly Glu His Asn Leu Arg Lys Arg
65                  70                  75                  80
Asp Gly Pro Glu Gln Leu Arg Thr Thr Ser Arg Val Ile Pro His Pro
                85                  90                  95
Arg Tyr Glu Ala Arg Ser His Arg Asn Asp Ile Met Leu Leu Arg Leu
            100                 105                 110
Val Gln Pro Ala Arg Leu Asn Pro Gln Val Arg Pro Ala Val Leu Pro
        115                 120                 125
Thr Arg Cys Pro His Pro Gly Glu Ala Cys Val Val Ser Gly Trp Gly
    130                 135                 140
Leu Val Ser His Asn Glu Pro Gly Thr Ala Gly Ser Pro Arg Ser Gln
145                 150                 155                 160
Gly
```

<210> 91
<211> 1054
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 3 del transcrito de Calicreína hK15

<400> 91

```
actgcagccg aaccctggtc cctcctccac aatgtggctt ctcctcactc tctccttcct 60
gctggcatcc acagcagccc aggatggtga caagttgctg gaaggtgacg agtgtgcacc 120
ccactcccag ccatggcaag tggctctcta cgagcgtgga cgctttaact gtggcgcttc 180
cctcatctcc ccacactggg tgctgtctgc ggcccactgc caaagccgct tcatgagagt 240
gcgcctggga gagcacaacc tgcgcaagcg cgatggccca gagcaactac ggaccacgtc 300
tcgggtcatt ccacacccgc gctacgaagc gcgcagccac cgcaacgaca tcatgttgct 360
gcgcctagtc cagcccgcac gcctgaaccc ccagggtgac tctgggggac ccctggtctg 420
tgggggcatc ctgcagggca ttgtgtcctg gggtgacgtc ccttgtgaca acaccaccaa 480
gcctggtgtc tataccaaag tctgccacta cttggagtgg atcagggaaa ccatgaagag 540
gaactgacta ttctagccta tctcctgtgc ccctgactga gcagaagccc ccacagctgg 600
ccagcagccc cgcctgacat ggaacagaac ggagccatcc cccaagaccc tgtccaaggc 660
ccagatgtta gccaaggact tgtcccacct gaggacaaag ctggcgctca aggtcacctg 720
tttaatgcca agataacaaa gcgctgatcc aagttgctct gtaggaattt ctgtgacttt 780
tttctggggt caaagagaaa ccccgagaca ctgtacactg ttccttttca cccaccaccc 840
cgatccctag gtgaggagaa gcggcttgaa gcagggctcc attcattcaa cacacatgac 900
cacccgtgtg atcttgaaca agaggcccaa tctcacttcg ccttggtttc cttatctgta 960
aaatgagacc atcttattgc tgacttcaaa gggctgttgt gaggattaaa tgagatgatt 1020
cgtctgaact gattaaaatc gtgtctggca ctga                           1054
```

<210> 92
<211> 171
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 3 de Calicreína hK15

<400> 92

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

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

<210> 93
<211> 1309
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 4 del transcrito de Calicreína hK15

<400> 93

```
actgcagccg aaccctggtc cctcctccac aatgtggctt ctcctcactc tctccttcct 60
gctggcatcc acagcagccc aggatggtga caagttgctg gaaggtgacg agtgtgcacc 120
ccactcccag ccatggcaag tggctctcta cgagcgtgga cgctttaact gtggcgcttc 180
cctcatctcc ccacactggg tgctgtctgc ggcccactgc caaagccgct tcatgagagt 240
gcgcctggga gagcacaacc tgcgcaagcg cgatggccca gagcaactac ggaccacgtc 300
tcgggtcatt ccacacccgc gctacgaagc gcgcagccac cgcaacgaca tcatgttgct 360
gcgcctagtc cagcccgcac gcctgaaccc ccaggtgcgc cccgcggtgc tacccacgcg 420
ttgcccccac ccgggggagg cctgtgtggt gtctggctgg ggcctggtgt cccacaacga 480
gcctgggacc gctgggagcc cccggtcaca agtgagtctc ccagatacgt tgcattgtgc 540
caacatcagc attatctcgg acacatcttg tgacaagagc tacccagggc gcctgacaaa 600
caccatggtg tgtgcaggcg cggagggcag aggcgcagaa tcctgtgagg gtgactctgg 660
gggacccctg gtctgtgggg gcatcctgca gggcattgtg tcctggggtg acgtcccttg 720
tgacaacacc accaagcctg gtgtctatac caaagtctgc cactacttgg agtggatcag 780
ggaaaccatg aagaggaact gactattcta gcctatctcc tgtgcccctg actgagcaga 840
agcccccaca gctggccagc agccccgcct gacatggaac agaacggagc catccccaa 900
gaccctgtcc aaggcccaga tgttagccaa ggacttgtcc cacctgagga caaagctggc 960
gctcaaggtc acctgtttaa tgccaagata acaaagcgct gatccaagtt gctctgtagg 1020
aatttctgtg actttttct ggggtcaaag agaaaccccg agacactgta cactgttcct 1080
tttcacccac caccccgatc cctaggtgag gagaagcggc ttgaagcagg gctccattca 1140
ttcaacacac atgaccaccc gtgtgatctt gaacaagagg cccaatctca cttcgccttg 1200
gtttccttat ctgtaaaatg agaccatctt attgctgact tcaaagggct gttgtgagga 1260
ttaaatgaga tgattcgtct gaactgatta aaatcgtgtc tggcactga             1309
```

<210> 94
<211> 256
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 4 de Calicreína hK15

<400> 94

```
Met Trp Leu Leu Leu Thr Leu Ser Phe Leu Leu Ala Ser Thr Ala Ala
 1               5                  10                  15
Gln Asp Gly Asp Lys Leu Leu Glu Gly Asp Glu Cys Ala Pro His Ser
```

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

<210> 95
<211> 920
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA031

<400> 95

```
cagacaggag gcgtctgtag agatatcatg aacttcaact tagctttgtt ttccagagac 60
tggagctaaa ctgggctttc aacatcatca tgaagtttat cctcctctgg gccctcttga 120
atctgactgt tgctttggcc tttaatccag attacacagt cagctccact ccccttactt 180
tggtctattt gaaatctgac tacttgccct gcgctggagt cctgatccac ccgctttggg 240
tgatcacagc tgcacactgc aatttaccaa agcttcgggt gatattgggg gttacaatcc 300
cagcagactc taatgaaaag catctgcaag tgattggcta tgagaagatg attcatcatc 360
cacacttctc agtcacttct attgatcatg acatcatgct aatcaagctg aaaacagagg 420
ctgaactcaa tgactatgtg aaattagcca acctgcccta ccaaactatc tctgaaaata 480
ccatgtgctc tgtctctacc tggagctaca atgtgtgtga tatctacaaa gagcccgatt 540
cactgcaaac tgtgaacatc tctgtaatct ccaagcctca gtgtcgcgat gcctataaaa 600
cctacaacat cacggaaaat atgctgtgtg tgggcattgt gccaggaagg aggcagccct 660
gcaaggaagt ttctgctgcc ccggcaatct gcaatgggat gcttcaagga atcctgtctt 720
ttgcggatgg atgtgttttg agagccgatg ttggcatcta tgccaaaatt ttttactata 780
taccctggat tgaaaatgta atccaaaata actgagctgt ggcagttgtg gaccatatga 840
cacagcttgt ccccatcgtt caccttaga attaaatata aattaactcc tcaaaaaaaa 900
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                          920
```

<210> 96
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA031

<400> 96

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

<210> 97
<211> 2393
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Serina proteasa mosaico de tipo membrana

<400> 97

```
cgcccgggca ggttgagaag ccagggggcca agatggatct tctcctcgac atcagctaag 60
cctggaggac tcttcccctc agagaccatg gagagggaca gccacgggaa tgcatctcca 120
gcaagaacac cttcagctgg agcatctcca gcccaggcat ctccagctgg gacacctcca 180
ggccgggcat ctccagccca ggcatctcca gcccaggcat ctccagctgg gacacctccg 240
ggccgggcat ctccagccca ggcatctcca gctggtacac ctccaggccg ggcatctcca 300
ggccgggcat ctccagccca ggcatctcca gcccgggcat ctccggctct ggcatcactt 360
tccaggtcct catccggcag gtcatcatcc gccaggtcag cctcggtgac aacctcccca 420
accagagtgt accttgttag agcaacacca gtgggggctg tacccatccg atcatctcct 480
gccaggtcag caccagcaac cagggccacc agggagagcc caggtacgag cctgcccaag 540
ttcacctggc gggagggcca gaagcagcta ccgctcatcg ggtgcgtgct cctcctcatt 600
gccctggtgg tttcgctcat catcctcttc cagttctggc agggccacac agggatcagg 660
cacaaggagc agagggagag ctgtcccaag cacgctgttc gctgtgacgg ggtggtggac 720
tgcaagctga agagtgacga gctgggctgc gtgaggtttg actgggacaa gtctctgctt 780
```

```
aaaatctact ctgggtcctc ccatcagtgg cttcccatct gtagcagcaa ctggaatgac 840
tcctactcag agaagacctg ccagcagctg ggtttcgaga gtgctcaccg gacaaccgag 900
gttgcccaca gggattttgc caacagcttc tcaatcttga gatacaactc caccatccag 960
gaaagcctcc acaggtctga atgcccttcc cagcggtata tctccctcca gtgttcccac 1020
tgcggactga gggccatgac cgggcggatc gtgggagggg cgctggcctc ggatagcaag 1080
tggccttggc aagtgagtct gcacttcggc accacccaca tctgtggagg cacgctcatt 1140
gacgcccagt gggtgctcac tgccgcccac tgcttcttcg tgacccggga gaaggtcctg 1200
gagggctgga aggtgtacgc gggcaccagc aacctgcacc agttgcctga ggcagcctcc 1260
attgccgaga tcatcatcaa cagcaattac accgatgagg aggacgacta tgacatcgcc 1320
ctcatgcggc tgtccaagcc cctgaccctg tccgctcaca tccaccctgc ttgcctcccc 1380
atgcatggac agacctttag cctcaatgag acctgctgga tcacaggctt tggcaagacc 1440
agggagacag atgacaagac atcccccttc ctccgggagg tgcaggtcaa tctcatcgac 1500
ttcaagaaat gcaatgacta cttggtctat gacagttacc ttaccccaag gatgatgtgt 1560
gctggggacc ttcgtggggg cagagactcc tgccagggag acagcggggg gcctcttgtc 1620
tgtgagcaga acaaccgctg gtacctggca ggtgtcacca gctggggcac aggctgtggc 1680
cagagaaaca aacctggtgt gtacaccaaa gtgacagaag ttcttccctg gatttacagc 1740
aagatggagg taagatccct gcagcaggac actgcaccca gcaggctggg aacttcctca 1800
ggtggggacc ctggaggagc acccagggtg taggcagagg tcccctcagc gtccccatat 1860
tcgggggtg ttctggacag ggtcaaatgt gatgcctggg gtcaatccca gctgtctgtg 1920
tttctttccc tgcttttctt ccctcagaac agagctcagc gggttgaaaa agggtggacc 1980
tacaggccag gcaggcagtt gctgggcaga tgttctccca gaagtatttt tttgtgtaag 2040
gttgcaatgg actttgaaaa cgtttcagtt tctgcagagg attttgtgat agtctttgtt 2100
atcaagcatt tatgcatggg aatccgctct tcatggcctt tcccagctct gtttgtttta 2160
gtctttttga ttttcttttt gttgttgttg ttgtcttttt ttaaaaacac aagtgactcc 2220
attttaactc tgacaacttt cacagctgtc accagaatgc tccctgagaa ctaccattct 2280
ttccctttcc cacttaaaat atttcatcag aacctcacca ctatcataaa agagtataaa 2340
gtaataaaat aataaaaagc gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa        2393
```

<210> 98
<211> 581
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<223> Serina proteasa mosaico de tipo membrana

<400> 98

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

```
Lys Glu Gln Arg Glu Ser Cys Pro Lys His Ala Val Arg Cys Asp Gly
        195                 200                 205
Val Val Asp Cys Lys Leu Lys Ser Asp Glu Leu Gly Cys Val Arg Phe
    210                 215                 220
Asp Trp Asp Lys Ser Leu Leu Lys Ile Tyr Ser Gly Ser Ser His Gln
225                 230                 235                 240
Trp Leu Pro Ile Cys Ser Ser Asn Trp Asn Asp Ser Tyr Ser Glu Lys
                245                 250                 255
Thr Cys Arg Gln Leu Gly Phe Glu Ser Ala His Arg Thr Thr Glu Val
            260                 265                 270
Ala His Arg Asp Phe Ala Asn Ser Phe Ser Ile Leu Arg Tyr Asn Ser
        275                 280                 285
Thr Ile Gln Glu Ser Leu His Arg Ser His Cys Pro Ser Gln Arg Tyr
    290                 295                 300
Ile Ser Leu Gln Cys Ser His Cys Gly Leu Arg Ala Met Thr Gly Arg
305                 310                 315                 320
Ile Val Gly Gly Ala Leu Ala Ser Asp Ser Lys Trp Pro Trp Gln Val
                325                 330                 335
Ser Leu His Phe Gly Thr Thr His Ile Cys Gly Gly Thr Leu Ile Asp
            340                 345                 350
Ala Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Phe Val Thr Arg Glu
        355                 360                 365
Lys Val Leu Glu Gly Trp Lys Val Tyr Ala Gly Thr Ser Asn Leu His
    370                 375                 380
Gln Leu Pro Glu Ala Ala Ser Ile Ala Glu Ile Ile Ile Asn Ser Asn
385                 390                 395                 400
Tyr Thr Asp Glu Glu Asp Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Met Arg Leu Ser
                405                 410                 415
Lys Pro Leu Thr Leu Ser Ala His Ile His Pro Ala Cys Leu Pro Met
            420                 425                 430
His Gly Gln Thr Phe Ser Leu Asn Glu Thr Cys Trp Ile Thr Gly Phe
        435                 440                 445
Gly Lys Thr Arg Glu Thr Asp Asp Lys Thr Ser Pro Phe Leu Arg Glu
    450                 455                 460
Val Gln Val Asn Leu Ile Asp Phe Lys Lys Cys Asn Asp Tyr Leu Val
465                 470                 475                 480
Tyr Asp Ser Tyr Leu Thr Pro Arg Met Met Cys Ala Gly Asp Leu His
                485                 490                 495
Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys
            500                 505                 510
Glu Gln Asn Asn Arg Trp Tyr Leu Ala Gly Val Thr Ser Trp Gly Thr
        515                 520                 525
Gly Cys Gly Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Thr Glu
    530                 535                 540
Val Leu Pro Trp Ile Tyr Ser Lys Met Glu Val Arg Ser Leu Gln Gln
545                 550                 555                 560
Asp Thr Ala Pro Ser Arg Leu Gly Thr Ser Ser Gly Gly Asp Pro Gly
                565                 570                 575
Gly Ala Pro Arg Val
            580
```

<210> 99
<211> 148
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa mername-AA038

<400> 99

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

<210> 100
<211> 712
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa mername-AA128

<400> 100

```
cacagagggc tccagcgtga ttgccactgg ttaatgacct gccacccccg ccccccaac 60
ctctggtgcc gtccaaggac tctgacccca gtgcagtgtc tgtagggaag aggagccatg 120
gggcttcggg caggccccat cctgcttctg ctgctgtggc tgctgccaga atgcggccac 180
tccaaggagg ccgggaggat tgtgggaggc caagacaccc aggaaggacg ctggccgtgg 240
caggttggcc tgtggttgac ctcagtgggg catgtatgtg ggggcttcct catccaccca 300
cgctgggtgc tcacagccgc ccactgcttc ctgagggtga ctccgggggg ccgctggtct 360
gccccatcaa tgatacgtgg atccaggccg gcattgtgag ctggggattc ggctgtgccc 420
ggcctttccg gcctggtgtc tacacccagg tgctaagcta cacagactgg attcagagaa 480
ccctggctga atctcactca ggcatgtctg gggcccgccc aggtgcccca ggatcccact 540
caggcacctc cagatcccac ccagtgctgc tgcttgagct gttgaccgta tgcttgcttg 600
ggtccctgtg aaccatgagc catggagtcc gggatcccct ttctggtagg attgatggaa 660
tctaataata aaaactgtag gtttttttatg tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa         712
```

<210> 101
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa mername-AA128

<400> 101

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

```
Pro Ile Asn Asp Thr Trp Ile Gln Ala Gly Ile Val Ser Trp Gly Phe
65                  70                  75                  80
Gly Cys Ala Arg Pro Phe Arg Pro Gly Val Tyr Thr Gln Val Leu Ser
                85                  90                  95
Tyr Thr Asp Trp Ile Gln Arg Thr Leu Ala Glu Ser His Ser Gly Met
            100                 105                 110
Ser Gly Ala Arg Pro Gly Ala Pro Gly Ser His Ser Gly Thr Ser Arg
        115                 120                 125
Ser His Pro Val Leu Leu Leu Glu Leu Leu Thr Val Cys Leu Leu Gly
    130                 135                 140
Ser Leu
145
```

<210> 102
<211> 800
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Tripsina catiónica (Homo sapiens-tipo 1) (catiónica)

<400> 102

```
accaccatga atccactcct gatccttacc tttgtggcag ctgctcttgc tgccccctttt 60
gatgatgatg acaagatcgt tgggggctac aactgtgagg agaattctgt cccctaccag 120
gtgtccctga attctggcta ccacttctgt ggtggctccc tcatcaacga acagtgggtg 180
gtatcagcag gccactgcta caagtcccgc atccaggtga gactgggaga gcacaacatc 240
gaagtcctgg aggggaatga gcagttcatc aatgcagcca agatcatccg ccacccccaa 300
tacgacagga agactctgaa caatgacatc atgttaatca agctctcctc acgtgcagta 360
atcaacgccc gcgtgtccac catctctctg cccaccgccc ctccagccac tggcacgaag 420
tgcctcatct ctggctgggg caacactgcg agctctggcg ccgactaccc agacgagctg 480
cagtgcctgg acgctcctgt gctgagccag gctaagtgtg aagcctccta ccctggaaag 540
attaccagca acatgttctg tgtgggcttc cttgagggag gcaaggattc atgtcagggt 600
gattctggtg gccctgtggt ctgcaatgga cagctccaag gagttgtctc ctggggtgat 660
ggctgtgccc agaagaacaa gcctggagtc tacaccaagg tctacaacta tgtgaaatgg 720
attaagaaca ccatagctgc caatagctaa agcccccagt atctcttcag tctctatacc 780
aataaagtga ccctgttctc                                             800
```

<210> 103
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Tripsina catiónica (Homo sapiens-tipo 1) (catiónica)

<400> 103

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

```
Leu Ser Ser Arg Ala Val Ile Asn Ala Arg Val Ser Thr Ile Ser Leu
        115                 120                 125
Pro Thr Ala Pro Pro Ala Thr Gly Thr Lys Cys Leu Ile Ser Gly Trp
    130                 135                 140
Gly Asn Thr Ala Ser Ser Gly Ala Asp Tyr Pro Asp Glu Leu Gln Cys
145                 150                 155                 160
Leu Asp Ala Pro Val Leu Ser Gln Ala Lys Cys Glu Ala Ser Tyr Pro
                165                 170                 175
Gly Lys Ile Thr Ser Asn Met Phe Cys Val Gly Phe Leu Glu Gly Gly
            180                 185                 190
Lys Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly
        195                 200                 205
Gln Leu Gln Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Lys Asn
    210                 215                 220
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Tyr Asn Tyr Val Lys Trp Ile Lys
225                 230                 235                 240
Asn Thr Ile Ala Ala Asn Ser
                245
```

<210> 104
<211> 938
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Elastasa neutrófila

<400> 104

```
gcacggaggg gcagagaccc cggagcccca gccccaccat gaccctcggc cgccgactcg 60
cgtgtctttt cctcgcctgt gtcctgccgg ccttgctgct gggggggcacc gcgctggcct 120
cggagattgt gggggggccgg cgagcgcggc cccacgcgtg gcccttcatg gtgtccctgc 180
agctgcgcgg aggccacttc tgcggcgcca ccctgattgc gcccaacttc gtcatgtcgg 240
ccgcgcactg cgtggcgaat gtaaacgtcc gcgcggtgcg ggtggtcctg ggagcccata 300
acctctcgcg gcgggagccc acccggcagg tgttcgccgt gcagcgcatc ttcgaaaacg 360
gctacgaccc cgtaaacttg ctcaacgaca tcgtgattct ccagctcaac gggtcggcca 420
ccatcaacgc caacgtgcag gtggcccagc tgccggctca gggacgccgc ctgggcaacg 480
gggtgcagtg cctggccatg ggctggggcc ttctgggcag gaaccgtggg atcgccagcg 540
tcctgcagga gctcaacgtg acggtggtga cgtccctctg ccgtcgcagc aacgtctgca 600
ctctcgtgag gggccggcag gccggcgtct gtttcgggga ctccggcagc cccttggtct 660
gcaacgggct aatccacgga attgcctcct tcgtccgggg aggctgcgcc tcagggctct 720
accccgatgc ctttgccccg gtggcacagt ttgtaaactg gatcgactct atcatccaac 780
gctccgagga caacccctgt ccccaccccc gggacccgga cccggccagc aggacccact 840
gagaagggct gcccgggtca cctcagctgc ccacacccac actctccagc atctggcaca 900
ataaacattc tctgttttgt agaaaaaaaa aaaaaaaa                          938
```

<210> 105
<211> 267
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Elastasa neutrófila

<400> 105

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

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

<210> 106
<211> 3895
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Serina proteasa 3 asociada a lectina de unión a manano

<400> 106

```
attccggcac agggacacaa acaagctcac ccaacaaagc caagctggga ggaccaaggc 60
cgggcagccg ggagcaccca aggcaggaaa atgaggtggc tgcttctcta ttatgctctg 120
tgcttctccc tgtcaaaggc ttcagcccac accgtggagc taaacaatat gtttggccag 180
atccagtcgc ctggttatcc agactcctat cccagtgatt cagaggtgac ttggaatatc 240
actgtcccag atgggtttcg gatcaagctt tacttcatgc acttcaactt ggaatcctcc 300
tacctttgtg aatatgacta tgtgaaggta gaaactgagg accaggtgct ggcaaccttc 360
tgtggcaggg agaccacaga cacagagcag actcccggcc aggaggtggt cctctcccct 420
ggctccttca tgtccatcac tttccggtca gatttctcca atgaggagcg tttcacaggc 480
tttgatgccc actacatggc tgtggatgtg gacgagtgca aggagaggga ggacgaggag 540
ctgtcctgtg accactactg ccacaactac attggcggct actactgctc ctgccgcttc 600
ggctacatcc tccacacaga caacaggacc tgccgagtgg agtgcagtga caacctcttc 660
actcaaagga ctggggtgat caccagccct gacttcccaa acccttaccc caagagctct 720
gaatgcctgt ataccatcga gctggaggag ggtttcatgg tcaacctgca gtttgaggac 780
atatttgaca ttgaggacca tcctgaggtg ccctgccccc atgactacat caagatcaaa 840
gttggtccaa aagttttggg gcctttctgt ggagagaaag ccccagaacc catcagcacc 900
cagagccaca gtgtcctgat cctgttccat agtgacaact cgggagagaa ccggggctgg 960
aggctctcat acagggctgc aggaaatgag tgcccagagc tacagcctcc tgtccatggg 1020
aaaatcgagc cctcccaagc caagtatttc ttcaaagacc aagtgctcgt cagctgtgac 1080
acaggctaca aagtgctgaa ggataatgtg gagatggaca cattccagat tgagtgtctg 1140
aaggatggga cgtggagtaa caagattccc acctgtaaaa ttgtagactg tagagcccca 1200
ggagagctgg aacacgggct gatcaccttc tctacaagga acaacctcac cacatacaag 1260
tctgagatca aatactcctg tcaggagccc tattacaaga tgctcaacaa taacacaggt 1320
```

```
atatatacct gttctgccca aggagtctgg atgaataaag tattggggag aagcctaccc 1380
acctgccttc cagagtgtgg tcagccctcc cgctccctgc caagcctggt caagaggatc 1440
attgggggcc gaaatgctga gcctggcctc ttcccgtggc aggccctgat agtggtggag 1500
gacacttcga gagtgccaaa tgacaagtgg tttgggagtg gggccctgct ctctgcgtcc 1560
tggatcctca cagcagctca tgtgctgcgc tcccagcgta gagacaccac ggtgatacca 1620
gtctccaagg agcatgtcac cgtctacctg ggcttgcatg atgtgcgaga caaatcgggg 1680
gcagtcaaca gctcagctgc ccgagtggtg ctccacccag acttcaacat ccaaaactac 1740
aaccacgata tagctctggt gcagctgcag gagcctgtgc ccctgggacc ccacgttatg 1800
cctgtctgcc tgccaaggct tgagcctgaa ggcccggccc cccacatgct gggcctggtg 1860
gccggctggg gcatctccaa tcccaatgtg acagtggatg agatcatcag cagtggcaca 1920
cggaccttgt cagatgtcct gcagtatgtc aagttacccg tggtgcctca cgctgagtgc 1980
aaaactagct atgagtcccg ctcgggcaat tacagcgtca cggagaacat gttctgtgct 2040
ggctactacg agggcggcaa agacacgtgc cttggagata gcggtggggc ctttgtcatc 2100
tttgatgact tgagccagcg ctgggtggtg caaggcctgg tgtcctgggg gggacctgaa 2160
gaatgcggca gcaagcaggt ctatggagtc tacacaaagg tctccaatta cgtggactgg 2220
gtgtgggagc agatgggctt accacaaagt gttgtggagc cccaggtgga acggtgagct 2280
gacttacttc ctcggggcct gcctcccctg agcgaagcta caccgcactt ccgacagcac 2340
actccacatt acttatcaga ccatatggaa tggaacacac tgacctagcg gtggcttctc 2400
ctaccgagac agcccccagg accctgagag gcagagtgtg gtatagggaa aaggctccag 2460
gcaggagacc tgtgttcctg agcttgtcca agtctctttc cctgtctggg cctcactcta 2520
ccgagtaata caatgcagga gctcaaccaa ggcctctgtg ccaatcccag cactcctttc 2580
caggccatgc ttcttacccc agtggccttt attcactcct gaccacttat caaacccatc 2640
ggtcctactg ttggtataac tgagcttgga cctgactatt agaaaatggt ttctaacatt 2700
gaactgaatg ccgcatctgt atattttcct gctctgcctt ctgggactag ccttggccta 2760
atccttcctc taggagaaga gcattcaggt tttgggagat ggctcatagc caagcccctc 2820
tctcttagtg tgatcccttg gagcaccttc atgcctgggg tttctctccc aaaagcttct 2880
tgcagtctaa gccttatccc ttatgttccc cattaaagga atttcaaaag acatggagaa 2940
agttgggaag gtttgtgctg actgctggga gcagaatagc cgtgggaggc ccaccaagcc 3000
cttaaattcc cattgtcaac tcagaacaca tttgggccca tatgccaccc tggaacacca 3060
gctgacacca tgggcgtcca cacctgctgc tccagacaag cacaaagcaa tctttcagcc 3120
ttgaaatgta ttatctgaaa ggctacctga agcccaggcc cgaatatggg gacttagtcg 3180
attacctgga aaaagaaaag acccacactg tgtcctgctg tgcttttggg caggaaaatg 3240
gaagaaagag tggggtgggc acattagaag tcacccaaat cctgccaggc tgcctggcat 3300
ccctggggca tgagctgggc ggagaatcca ccccgcagga tgttcagagg gacccactcc 3360
ttcatttttc agagtcaaag gaatcagagg ctcacccatg gcaggcagtg aaaagagcca 3420
ggagtcctgg gttctagtcc ctgctctgcc cccaactggc tgtataacct ttgaaaaatc 3480
attttctttg tctgagtctc tggttctccg tcagcaacag gctggcataa ggtcccctgc 3540
aggttccttc tagctggagc actcagagct tccctgactg ctagcagcct ctctggccct 3600
cacagggctg attgttctcc ttctccctgg agctctctct cctgaaaatc tccatcagag 3660
caaggcagcc agagaagccc ctgagaggga atgattggga agtgtccact ttctcaaccg 3720
gctcatcaaa cacactcctt tgtctatgaa tggcacatgt aaatgatgtt atattttgta 3780
tcttttatat catatgcttc accattctgt aaagggcctc tgcattgttg ctcccatcag 3840
gggtctcaag tggaaataaa ccctcgtgga taaccaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa      3895
```

<210> 107
<211> 728
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Serina proteasa 3 asociada a lectina de unión a manano

<400> 107

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

```
Phe Asn Leu Glu Ser Ser Tyr Leu Cys Glu Tyr Asp Tyr Val Lys Val
65                  70                  75                  80
Glu Thr Glu Asp Gln Val Leu Ala Thr Phe Cys Gly Arg Glu Thr Thr
                85                  90                  95
Asp Thr Glu Gln Thr Pro Gly Gln Glu Val Val Leu Ser Pro Gly Ser
            100                 105                 110
Phe Met Ser Ile Thr Phe Arg Ser Asp Phe Ser Asn Glu Glu Arg Phe
        115                 120                 125
Thr Gly Phe Asp Ala His Tyr Met Ala Val Asp Val Asp Glu Cys Lys
    130                 135                 140
Glu Arg Glu Asp Glu Glu Leu Ser Cys Asp His Tyr Cys His Asn Tyr
145                 150                 155                 160
Ile Gly Gly Tyr Tyr Cys Ser Cys Arg Phe Gly Tyr Ile Leu His Thr
                165                 170                 175
Asp Asn Arg Thr Cys Arg Val Glu Cys Ser Asp Asn Leu Phe Thr Gln
            180                 185                 190
Arg Thr Gly Val Ile Thr Ser Pro Asp Phe Pro Asn Pro Tyr Pro Lys
        195                 200                 205
Ser Ser Glu Cys Leu Tyr Thr Ile Glu Leu Glu Glu Gly Phe Met Val
    210                 215                 220
Asn Leu Gln Phe Glu Asp Ile Phe Asp Ile Glu Asp His Pro Glu Val
225                 230                 235                 240
Pro Cys Pro Tyr Asp Tyr Ile Lys Ile Lys Val Gly Pro Lys Val Leu
                245                 250                 255
Gly Pro Phe Cys Gly Glu Lys Ala Pro Glu Pro Ile Ser Thr Gln Ser
            260                 265                 270
His Ser Val Leu Ile Leu Phe His Ser Asp Asn Ser Gly Glu Asn Arg
        275                 280                 285
Gly Trp Arg Leu Ser Tyr Arg Ala Ala Gly Asn Glu Cys Pro Glu Leu
    290                 295                 300
Gln Pro Pro Val His Gly Lys Ile Glu Pro Ser Gln Ala Lys Tyr Phe
305                 310                 315                 320
Phe Lys Asp Gln Val Leu Val Ser Cys Asp Thr Gly Tyr Lys Val Leu
                325                 330                 335
Lys Asp Asn Val Glu Met Asp Thr Phe Gln Ile Glu Cys Leu Lys Asp
            340                 345                 350
Gly Thr Trp Ser Asn Lys Ile Pro Thr Cys Lys Ile Val Asp Cys Arg
        355                 360                 365
Ala Pro Gly Glu Leu Glu His Gly Leu Ile Thr Phe Ser Thr Arg Asn
    370                 375                 380
Asn Leu Thr Thr Tyr Lys Ser Glu Ile Lys Tyr Ser Cys Gln Glu Pro
385                 390                 395                 400
Tyr Tyr Lys Met Leu Asn Asn Asn Thr Gly Ile Tyr Thr Cys Ser Ala
                405                 410                 415
Gln Gly Val Trp Met Asn Lys Val Leu Gly Arg Ser Leu Pro Thr Cys
            420                 425                 430
Leu Pro Glu Cys Gly Gln Pro Ser Arg Ser Leu Pro Ser Leu Val Lys
        435                 440                 445
Arg Ile Ile Gly Gly Arg Asn Ala Glu Pro Gly Leu Phe Pro Trp Gln
    450                 455                 460
Ala Leu Ile Val Val Glu Asp Thr Ser Arg Val Pro Asn Asp Lys Trp
465                 470                 475                 480
Phe Gly Ser Gly Ala Leu Leu Ser Ala Ser Trp Ile Leu Thr Ala Ala
                485                 490                 495
His Val Leu Arg Ser Gln Arg Arg Asp Thr Thr Val Ile Pro Val Ser
            500                 505                 510
Lys Glu His Val Thr Val Tyr Leu Gly Leu His Asp Val Arg Asp Lys
        515                 520                 525
Ser Gly Ala Val Asn Ser Ser Ala Ala Arg Val Val Leu His Pro Asp
    530                 535                 540
Phe Asn Ile Gln Asn Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Val Gln Leu Gln
```

```
545                 550                 555                 560
Glu Pro Val Pro Leu Gly Pro His Val Met Pro Val Cys Leu Pro Arg
                565                 570                 575
Leu Glu Pro Glu Gly Pro Ala Pro His Met Leu Gly Leu Val Ala Gly
            580                 585                 590
Trp Gly Ile Ser Asn Pro Asn Val Thr Val Asp Glu Ile Ile Ser Ser
        595                 600                 605
Gly Thr Arg Thr Leu Ser Asp Val Leu Gln Tyr Val Lys Leu Pro Val
    610                 615                 620
Val Pro His Ala Glu Cys Lys Thr Ser Tyr Glu Ser Arg Ser Gly Asn
625                 630                 635                 640
Tyr Ser Val Thr Glu Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Tyr Glu Gly Gly
                645                 650                 655
Lys Asp Thr Cys Leu Gly Asp Ser Gly Gly Ala Phe Val Ile Phe Asp
            660                 665                 670
Asp Leu Ser Gln Arg Trp Val Val Gln Gly Leu Val Ser Trp Gly Gly
        675                 680                 685
Pro Glu Glu Cys Gly Ser Lys Gln Val Tyr Gly Val Tyr Thr Lys Val
    690                 695                 700
Ser Asn Tyr Val Asp Trp Val Trp Glu Gln Met Gly Leu Pro Gln Ser
705                 710                 715                 720
Val Val Glu Pro Gln Val Glu Arg
                725
```

<210> 108
<211> 924
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> catepsina G

<400> 108

```
gcacagcagc aactgactgg gcagcctttc aggaaagatg cagccactcc tgcttctgct 60
ggcctttctc ctacccactg gggctgaggc aggggagatc atcggaggcc gggagagcag 120
gccccactcc cgcccctaca tggcgtatct tcagatccag agtccagcag gtcagagcag 180
atgtggaggg ttcctggtgc gagaagactt tgtgctgaca gcagctcatt gctggggaag 240
caatataaat gtcaccctgg gcgcccacaa tatccagaga cgggaaaaca cccagcaaca 300
catcactgcg cgcagagcca tccgccaccc tcaatataat cagcggacca tccagaatga 360
catcatgtta ttgcagctga gcagaagagt cagacggaat cgaaacgtga acccagtggc 420
tctgcctaga gcccaggagg gactgagacc cgggacgctg tgcactgtgg ccggctgggg 480
cagggtcagc atgaggaggg gaacagatac actccgagag gtgcagctga gagtgcagag 540
ggataggcag tgcctccgca tcttcggttc ctacgacccc cgaaggcaga tttgtgtggg 600
ggaccggcgg gaacggaagg ctgccttcaa gggggattcc ggaggccccc tgctgtgtaa 660
caatgtggcc cacggcatcg tctcctatgg aaagtcgtca ggggttcctc cagaagtctt 720
caccagggtc tcaagtttcc tgccctggat aaggacaaca atgagaagct tcaaactgct 780
ggatcagatg gagacccccc tgtgactgac tcttcttctc ggggacacag gccagctcca 840
cagtgttgcc agagccttaa taaacgtcca cagagtataa ataaccaatt cctcatttgt 900
tcattaaacg tcattcagta ctta                                        924
```

<210> 109
<211> 255
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> catepsina G

<400> 109

```
Met Gln Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Pro Thr Gly Ala
```

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

<210> 110
<211> 1001
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> mieloblatina (Proteinasa 3)

<400> 110

```
cgtgggtgca ccctggaccc caccatggct caccggcccc ccagccctgc cctggcgtcc 60
gtgctgctgg ccttgctgct gagcggtgct gcccgagctg cggagatcgt gggcgggcac 120
gaggcgcagc cacactcccg gccctacatg gcctccctgc agatgcgggg gaacccgggc 180
agccacttct gcggaggcac cttgatccac cccagcttcg tgctgacggc cgcgcactgc 240
ctgcgggaca taccccagcg cctggtgaac gtggtgctcg gagcccacaa cgtgcggacg 300
caggagccca cccagcagca cttctcggtg gctcaggtgt ttctgaacaa ctacgacgcg 360
gagaacaaac tgaacgacgt tctcctcatc cagctgagca gcccagccaa cctcagtgcc 420
tccgtcgcca cagtccagct gccacagcag gaccagccag tgccccacgg cacccagtgc 480
ctggccatgg gctggggccg cgtgggtgcc cacgaccccc cagcccaggt cctgcaggag 540
ctcaatgtca ccgtggtcac cttcttctgc cggccacata acatttgcac tttcgtccct 600
cgccgcaagg ccggcatctg cttcggagac tcaggtggcc ccctgatctg tgatggcatc 660
atccaaggaa tagactcctt cgtgatctgg ggatgtgcca cccgcctttt ccctgacttc 720
ttcacgcggg tagccctcta cgtggactgg atccgttcca cgctgcgccg tgtggaggcc 780
aagggccgcc cctgaaccgc ccctcccaca gcgctggccg ggaccccgag cctggctcca 840
aaccctcgag gcggatcttt ggacagaagc agctcttccc cgaacactgt ggcgtccggg 900
acggccccac ccgtcccccc acactccctc ccacggggct ccgggagaca ggccggccct 960
gcacctcacc ccaccgtgac ctcaataaac gttgaaactc c                    1001
```

<210> 111

<211> 256
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> mieloblastina (Proteinasa 3)

<400> 111

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

<210> 112
<211> 878
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima A

<400> 112

```
cagattttca ggttgattga tgtgggacag cagccacaat gaggaactcc tatagatttc 60
tggcatcctc tctctcagtt gtcgtttctc tcctgctaat tcctgaagat gtctgtgaaa 120
aaattattgg aggaaatgaa gtaactcctc attcaagacc ctacatggtc ctacttagtc 180
ttgacagaaa aaccatctgt gctggggctt tgattgcaaa agactgggtg ttgactgcag 240
ctcactgtaa cttgaacaaa aggtcccagg tcattcttgg ggctcactca ataaccaggg 300
aagagccaac aaaacagata atgcttgtta agaaagagtt tccctatcca tgctatgacc 360
cagccacacg cgaaggtgac cttaaacttt tacagctgac ggaaaaagca aaaattaaca 420
aatatgtgac tatccttcat ctacctaaaa aggggatga tgtgaaacca ggaaccatgt 480
gccaagttgc agggtggggg aggactcaca atagtgcatc ttggtccgat actctgagag 540
aagtcaatat caccatcata gacagaaaag tctgcaatga tcgaaatcac tataatttta 600
```

```
accctgtgat tggaatgaat atggtttgtg ctggaagcct ccgaggtgga agagactcgt 660
gcaatggaga ttctggaagc cctttgttgt gcgagggtgt tttccgaggg gtcacttcct 720
ttggccttga aaataaatgc ggagaccctc gtgggcctgg tgtctatatt cttctctcaa 780
agaaacacct caactggata attatgacta tcaagggagc agtttaaata accgtttcct 840
ttcatttact gtggcttctt aatcttttca caaataaa                          878
```

<210> 113
<211> 262
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima A

<400> 113

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

<210> 114
<211> 947
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima M

<400> 114

```
ggctcggggc cggggccagc acccacactg ggtctccaca gcggcatgga ggcctgcgtg 60
```

```
tcttcactgc tggtgctggc cctgggggcc ctgtcagtag gcagctcctt tgggacccag 120
atcatcgggg gccgggaggt gatcccccac tcgcgcccgt acatggcctc actgcagaga 180
aatggctccc acctgtgcgg gggtgtcctg gtgcacccaa agtgggtgct gacggctgcc 240
cactgcctgg cccagcggat ggcccagctg aggctggtgc tggggctcca caccctggac 300
agccccggtc tcaccttcca catcaaggca gccatccagc accctcgcta caagcccgtc 360
cctgccctgg agaacgacct cgcgctgctt cagctggacg ggaaagtgaa gcccagccgg 420
accatccggc cgttggccct gcccagtaag cgccaggtgg tggcagcagg gactcggtgc 480
agcatggccg gctgggggct gacccaccag ggcgggcgcc tgtcccgggt gctgcgggag 540
ctggacctcc aagtgctgga cacccgcatg tgtaacaaca gccgcttctg gaacggcagc 600
ctctccccca gcatggtctg cctggcggcc gactccaagg accaggctcc ctgcaagggt 660
gactcgggcg ggcccctggt gtgtggcaaa ggccgggtgt tggccggagt cctgtccttc 720
agctccaggg tctgcactga catcttcaag cctcccgtgg ccaccgctgt ggcgccttac 780
gtgtcctgga tcaggaaggt caccggccga tcggcctgat gccctggggt gatggggacc 840
ccctcgctgt ctccacagga cccttccccc ccaggggtgc agtggggtgg gtgaggacgg 900
gtgggaggga cagggaggga ccaataaatc ataatgaaga aacgctc                947
```

<210> 115
<211> 257
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima M

<400> 115

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

<210> 116

<211> 784
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Quimasa (de tipo humano)

<400> 116
agcatttgct caggcagcct ctctgggaag atgctgcttc ttcctctccc cctgctgctc 60
tttctcttgt gctccagagc tgaagctggg gagatcatcg ggggcacaga atgcaagcca 120
cattcccgcc cctacatggc ctacctggaa attgtaactt ccaacggtcc ctcaaaattt 180
tgtggtggtt tccttataag acggaacttt gtgctgacgg ctgctcattg tgcaggaagg 240
tctataacag tcacccttgg agcccataac ataacagagg aagaagacac atggcagaag 300
cttgaggtta taaagcaatt ccgtcatcca aaatataaca cttctactct tcaccacgat 360
atcatgttac taaagttgaa ggagaaagcc agcctgaccc tggctgtggg gacactcccc 420
ttcccatcac aattcaactt tgtcccacct gggagaatgt gccgggtggc tggctgggga 480
agaacaggtg tgttgaagcc gggctcagac actctgcaag aggtgaagct gagactcatg 540
gatccccagg cctgcagcca cttcagagac tttgaccaca atcttcagct gtgtgtgggc 600
aatcccagga agacaaaatc tgcatttaag ggagactctg ggggccctct tctgtgtgct 660
ggggtggccc agggcatcgt atcctatgga cggtcggatg caaagccccc tgctgtcttc 720
acccgaatct cccattaccg gccctggatc aaccagatcc tgcaggcaaa ttaatcctgg 780
atcc 784

<210> 117
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Quimasa (de tipo humano)

<400> 117
Met Leu Leu Leu Pro Leu Pro Leu Leu Leu Phe Leu Leu Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ala Glu Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly Thr Glu Cys Lys Pro His Ser
20 25 30
Arg Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Glu Ile Val Thr Ser Asn Gly Pro Ser
35 40 45
Lys Phe Cys Gly Gly Phe Leu Ile Arg Arg Asn Phe Val Leu Thr Ala
50 55 60
Ala His Cys Ala Gly Arg Ser Ile Thr Val Thr Leu Gly Ala His Asn
65 70 75 80
Ile Thr Glu Glu Glu Asp Thr Trp Gln Lys Leu Glu Val Ile Lys Gln
85 90 95
Phe Arg His Pro Lys Tyr Asn Thr Ser Thr Leu His His Asp Ile Met
100 105 110
Leu Leu Lys Leu Lys Glu Lys Ala Ser Leu Thr Leu Ala Val Gly Thr
115 120 125
Leu Pro Phe Pro Ser Gln Phe Asn Phe Val Pro Pro Gly Arg Met Cys
130 135 140
Arg Val Ala Gly Trp Gly Arg Thr Gly Val Leu Lys Pro Gly Ser Asp
145 150 155 160
Thr Leu Gln Glu Val Lys Leu Arg Leu Met Asp Pro Gln Ala Cys Ser
165 170 175
His Phe Arg Asp Phe Asp His Asn Leu Gln Leu Cys Val Gly Asn Pro
180 185 190
Arg Lys Thr Lys Ser Ala Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu
195 200 205
Cys Ala Gly Val Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Ser Asp Ala
210 215 220

```
Lys Pro Pro Ala Val Phe Thr Arg Ile Ser His Tyr Arg Pro Trp Ile
225                 230                 235                 240
Asn Gln Ile Leu Gln Ala Asn
                245
```

<210> 118
<211> 1194
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa alfa (1)

<400> 118

```
ataaatgggg aggggagagc ccactgggta gaaggaacag ggagcggcca ggatgctgaa 60
tctgctgctg ctggcgctgc ccgtcctggc gagccgcgcc tacgcggccc ctgccccagg 120
ccaggccctg cagcgagtgg gcatcgtcgg gggtcaggag gcccccagga gcaagtggcc 180
ctggcaggtg agcctgagag tccacggccc atactggatg cacttctgcg ggggctccct 240
catccacccc cagtgggtgc tgaccgcagc gcactgcgtg ggaccggacg tcaaggatct 300
ggccgccctc agggtgcaac tgcgggagca gcacctctac taccaggacc agctgctgcc 360
ggtcagcagg atcatcgtgc acccacagtt ctacaccgcc cagatcggag cggacatcgc 420
cctgctggag ctggaggagc cggtgaacgt ctccagccac gtccacacgg tcaccctgcc 480
ccctgcctca gagaccttcc ccccggggat gccgtgctgg gtcactggct ggggcgatgt 540
ggacaatgat gagcgcctcc caccgccatt tcctctgaag caggtgaagg tccccataat 600
ggaaaaccac atttgtgacg caaaatacca ccttggcgcc tacacgggag acgacgtccg 660
catcgtccgt gacgacatgc tgtgtgccgg gaacacccgg agggactcat gccagggcga 720
ctccggaggg cccctggtgt gcaaggtgaa tggcacctgg ctgcaggcgg gcgtggtcag 780
ctggggcgag ggctgtgccc agcccaaccg gcctggcatc tacacccgtg tcacctacta 840
cttggactgg atccaccact atgtccccaa aaagccgtga gtcaggcctg ggttggccac 900
ctgggtcact ggaggaccaa cccctgctgt ccaaaacacc actgcttcct acccaggtgg 960
cgactgcccc ccacaccttc cctgccccgt cctgagtgcc ccttcctgtc ctaagccccc 1020
tgctctcttc tgagcccctt cccctgtcct gaggaccctt ccctatcctg agccccccttc 1080
cctgtcctaa gcctgacgcc tgcaccgggc cctccagccc tcccctgccc agatagctgg 1140
tggtgggcgc taatcctcct gagtgctgga cctcattaaa gtgcatggaa atca       1194
```

<210> 119
<211> 275
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa alfa (1)

<400> 119

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

```
Glu Pro Val Asn Val Ser Ser His Val His Thr Val Thr Leu Pro Pro
    130                 135                 140
Ala Ser Glu Thr Phe Pro Pro Gly Met Pro Cys Trp Val Thr Gly Trp
145                 150                 155                 160
Gly Asp Val Asp Asn Asp Glu Arg Leu Pro Pro Pro Phe Pro Leu Lys
                165                 170                 175
Gln Val Lys Val Pro Ile Met Glu Asn His Ile Cys Asp Ala Lys Tyr
            180                 185                 190
His Leu Gly Ala Tyr Thr Gly Asp Asp Val Arg Ile Val Arg Asp Asp
        195                 200                 205
Met Leu Cys Ala Gly Asn Thr Arg Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
    210                 215                 220
Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn Gly Thr Trp Leu Gln Ala Gly
225                 230                 235                 240
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Pro Asn Arg Pro Gly Ile
                245                 250                 255
Tyr Thr Arg Val Thr Tyr Tyr Leu Asp Trp Ile His His Tyr Val Pro
            260                 265                 270
Lys Lys Pro
        275
```

<210> 120
<211> 1074
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima K

<400> 120

```
gatcaacaca tttcatctgg gcttcttaaa tctaaatctt taaaatgact aagttttctt 60
ccttttctct gtttttccta atagttgggg cttatatgac tcatgtgtgt ttcaatatgg 120
aaattattgg agggaaagaa gtgtcacctc attccaggcc atttatggcc tccatccagt 180
atggcggaca tcacgtttgt ggaggtgttc tgattgatcc acagtgggtg ctgacagcag 240
cccactgcca atatcggttt accaaaggcc agtctcccac tgtggtttta ggcgcacact 300
ctctctcaaa gaatgaggcc tccaaacaaa cactggagat caaaaaattt ataccattct 360
caagagttac atcagatcct caatcaaatg atatcatgct ggttaagctt caaacagccg 420
caaaactcaa taaacatgtc aagatgctcc acataagatc caaaacctct cttagatctg 480
gaaccaaatg caaggttact ggctggggag ccaccgatcc agattcatta agaccttctg 540
acaccctgcg agaagtcact gttactgtcc taagtcgaaa actttgcaac agccaaagtt 600
actacaacgg cgacccttt atcaccaaag acatggtctg tgcaggagat gccaaaggcc 660
agaaggattc ctgtaagggt gactcagggg gccccttgat ctgtaaaggt gtcttccacg 720
ctatagtctc tggaggtcat gaatgtggtg ttgccacaaa gcctggaatc tacaccctgt 780
taaccaagaa ataccagact tggatcaaaa gcaaccttgt cccgcctcat acaaattaag 840
ttacaaataa ttttattgga tgcacttgct tctttttcc taatatgctc gcaggttaga 900
gttgggtgta agtaaagcag agcacatatg gggtccattt ttgcacttgt aagtcatttt 960
attaaggaat caagttcttt ttcacttgta tcactgatgt atttctacca tgctggtttt 1020
attctaaata aaatttagaa gactcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa       1074
```

<210> 121
<211> 264
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima K

<400> 121

```
Met Thr Lys Phe Ser Ser Phe Ser Leu Phe Phe Leu Ile Val Gly Ala
 1               5                  10                  15
```

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

<210> 122
<211> 1047
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima H

<400> 122

```
ggagtcaaca ccaacagctc tgacctgggc agccttcctg agaaaatgca gccattcctc 60
ctcctgttgg cctttcttct gacccctggg gctgggacag aggagatcat cgggggccat 120
gaggccaagc cccactcccg cccctacatg gcctttgttc agtttctgca agagaagagt 180
cggaagaggt gtggcggcat cctagtgaga aaggactttg tgctgacagc tgctcactgc 240
cagggaagct ccataaatgt caccttgggg gcccacaata tcaaggaaca ggagcggacc 300
cagcagttta tccctgtgaa aagacccatc ccccatccag cctataatcc taagaacttc 360
tccaacgaca tcatgctact gcagctggag agaaaggcca agtggaccac agctgtgcgg 420
cctctcaggc tacctagcag caaggcccag gtgaagccag ggcagctgtg cagtgtggct 480
ggctggggtt atgtctcaat gagcacttta gcaaccacac tgcaggaagt gttgctgaca 540
gtgcagaagg actgccagtg tgaacgtctc ttccatggca attacagcag agccactgag 600
atttgtgtgg gggatccaaa gaagacacag accggtttca aggggactc cgggggccc 660
ctcgtgtgta aggacgtagc ccaaggtatt ctctcctatg gaaacaaaaa agggacacct 720
ccaggagtct acatcaaggt ctcacacttc ctgccctgga taaagagaac aatgaagcgc 780
ctctaacagc aggcatgaga ctaaccttcc tctgggcctg accatctctg ggacagaggc 840
aagaatcccc aaggggtggg cagtcagggt tgcaggactg taataaatgg atctctggtg 900
tagaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa                                      1047
```

<210> 123

<211> 246
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> granzima H

<400> 123

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

<210> 124
<211> 865
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> quimotripsina B

<400> 124

```
ccctgccagc ggcaccatgg ctttcctctg gctcctctcc tgctgggccc tcctgggtac 60
caccttcggc tgcggggtcc ccgccatcca ccctgtgctc agcggcctgt ccaggatcgt 120
gaatggggag gacgccgtcc ccggctcctg gccctggcag gtgtccctgc aggacaaaac 180
cggcttccac ttctgcgggg gctccctcat cagcgaggac tgggtggtca ccgctgccca 240
ctgcggggtc aggacctccg acgtggtcgt ggctggggag tttgaccagg gctctgacga 300
ggagaacatc caggtcctga agatcgccaa ggtcttcaag aaccccaagt tcagcattct 360
gaccgtgaac aatgacatca ccctgctgaa gctggccaca cctgcccgct tctcccagac 420
agtgtccgcc gtgtgcctgc ccagcgccga cgacgacttc cccgcgggga cactgtgtgc 480
```

caccacaggc tggggcaaga ccaagtacaa cgccaacaag acccctgaca agctgcagca 540
ggcagccctg cccctcctgt ccaatgccga atgcaagaag tcctggggca ggaggatcac 600
cgacgtgatg atctgtgccg gggccagtgg cgtctcctcc tgcatgggcg actctggcgg 660
tcccctggtc tgccaaaagg atggagcctg gaccctggtg ggcattgtgt cctggggcag 720
cgacacctgc tccacctcca gccctggcgt gtacgcccgt gtcaccaagc tcataccttg 780
ggtgcagaag atcctggctg ccaactgagc ccgcggctcc ctccgaccct gctccccaca 840
gagcctcagt aaacccatgg aacac 865

<210> 125
<211> 263
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> quimotripsina B

<400> 125

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

<210> 126
<211> 952
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Elastasa pancreática

<400> 126
ttggtccaag caagaaggca gtggtctact ccatcggcaa catgctggtc ctttatggac 60
acagcaccca ggaccttccg gaaaccaatg cccgcgtagt cggagggact gaggccggga 120
ggaattcctg gccctctcag atttccctcc agtaccggtc tggaggttcc cggtatcaca 180
cctgtggagg gacccttatc agacagaact gggtgatgac agctgctcac tgcgtggatt 240
accagaagac tttccgcgtg gtggctggag accataacct gagccagaat gatggcactg 300
agcagtacgt gagtgtgcag aagatcgtgg tgcatccata ctggaacagc gataacgtgg 360
ctgccggcta tgacatcgcc ctgctgcgcc tggcccagag cgttaccctc aatagctatg 420
tccagctggg tgttctgccc caggagggag ccatcctggc taacaacagt ccctgctaca 480
tcacaggctg gggcaagacc aagaccaatg ggcagctggc ccagaccctg cagcaggctt 540
acctgccctc tgtggactac gccatctgct ccagctcctc ctactggggc tccactgtga 600
agaacaccat ggtgtgtgct ggtggagatg gagttcgctc tggatgccag ggtgactctg 660
ggggcccccc ccattgcttg gtgaatggca agtattctgt ccatggagtg accagctttg 720
tgtccagccg gggctgtaat gtctccagga agcctacagt cttcacccag gtctctgctt 780
acatctcctg gataaataat gtcatcgcct ccaactgaac attttcctga gtccaacgac 840
cttcccaaaa tggttcttag atctgcaata ggacttgcga tcaaaaagta aaacacattc 900
tgaaagacta ttgagccatt gatagaaaag caaataaaac tagatataca tt 952

<210> 127
<211> 258
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Elastasa pancreática

<400> 1277
Met Leu Val Leu Tyr Gly His Ser Thr Gln Asp Leu Pro Glu Thr Asn
1 5 10 15
Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Glu Ala Gly Arg Asn Ser Trp Pro Ser
20 25 30
Gln Ile Ser Leu Gln Tyr Arg Ser Gly Gly Ser Arg Tyr His Thr Cys
35 40 45
Gly Gly Thr Leu Ile Arg Gln Asn Trp Val Met Thr Ala Ala His Cys
50 55 60
Val Asp Tyr Gln Lys Thr Phe Arg Val Val Ala Gly Asp His Asn Leu
65 70 75 80
Ser Gln Asn Asp Gly Thr Glu Gln Tyr Val Ser Val Gln Lys Ile Val
85 90 95
Val His Pro Tyr Trp Asn Ser Asp Asn Val Ala Ala Gly Tyr Asp Ile
100 105 110
Ala Leu Leu Arg Leu Ala Gln Ser Val Thr Leu Asn Ser Tyr Val Gln
115 120 125
Leu Gly Val Leu Pro Gln Glu Gly Ala Ile Leu Ala Asn Asn Ser Pro
130 135 140
Cys Tyr Ile Thr Gly Trp Gly Lys Thr Lys Thr Asn Gly Gln Leu Ala
145 150 155 160
Gln Thr Leu Gln Gln Ala Tyr Leu Pro Ser Val Asp Tyr Ala Ile Cys
165 170 175
Ser Ser Ser Ser Tyr Trp Gly Ser Thr Val Lys Asn Thr Met Val Cys
180 185 190
Ala Gly Gly Asp Gly Val Arg Ser Gly Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly
195 200 205
Pro Leu His Cys Leu Val Asn Gly Lys Tyr Ser Val His Gly Val Thr
210 215 220
Ser Phe Val Ser Ser Arg Gly Cys Asn Val Ser Arg Lys Pro Thr Val
225 230 235 240
Phe Thr Gln Val Ser Ala Tyr Ile Ser Trp Ile Asn Asn Val Ile Ala
245 250 255

Ser Asn

<210> 128
<211> 963
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> endopeptidasa pancreática E (A)

<400> 128
tcctatcatc acaaaactca tgatgctccg gctgctcagt tccctcctcc ttgtggccgt 60
tgcctcaggc tatggcccac cttcctctca ctcttccagc cgcgttgtcc atggtgagga 120
tgcggtcccc tacagctggc cctggcaggt ttccctgcag tatgagaaaa gtggaagctt 180
ctaccacacg tgtggcggta gcctcatcgc ccccgattgg gttgtgactg ccggccactg 240
catctcgagg gatctgacct accaggtggt gttgggtgag tacaaccttg ctgtgaagga 300
gggccccgag caggtgatcc ccatcaactc tgaggagctg tttgtgcatc cactctggaa 360
ccgctcgtgt gtggcctgtg gcaatgacat cgccctcatc aagctctcac gcagcgccca 420
gctgggagat gccgtccagc tcgcctcact ccctcccgct ggtgacatcc ttcccaacaa 480
gacaccctgc tacatcaccg gctggggccg tctctatacc aatgggccac tcccagacaa 540
gctgcagcag gcccggctgc ccgtggtgga ctataagcac tgctccaggt ggaactggtg 600
gggttccacc gtgaagaaaa ccatggtgtg tgctggaggg tacatccgct ccggctgcaa 660
cggtgactct ggaggacccc tcaactgccc cacagaggat ggtggctggc aggtccacgg 720
tgtgaccagc tttgtttctg gctttggctg caacttcatc tggaagccca cggtgttcac 780
tcgagtctcc gccttcatcg actggattga ggagaccata gcaagccact agaaccaagg 840
cccagctggc agtgctgatc gatcccacat cctgaataaa gaataaagat ctctcagaaa 900
attccaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960
aaa 963

<210> 129
<211> 270
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> endopeptidasa pancreática E (A)

<400> 129
Met Met Leu Arg Leu Leu Ser Ser Leu Leu Leu Val Ala Val Ala Ser
1 5 10 15
Gly Tyr Gly Pro Pro Ser Ser His Ser Ser Ser Arg Val Val His Gly
20 25 30
Glu Asp Ala Val Pro Tyr Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Tyr
35 40 45
Glu Lys Ser Gly Ser Phe Tyr His Thr Cys Gly Gly Ser Leu Ile Ala
50 55 60
Pro Asp Trp Val Val Thr Ala Gly His Cys Ile Ser Arg Asp Leu Thr
65 70 75 80
Tyr Gln Val Val Leu Gly Glu Tyr Asn Leu Ala Val Lys Glu Gly Pro
85 90 95
Glu Gln Val Ile Pro Ile Asn Ser Glu Glu Leu Phe Val His Pro Leu
100 105 110
Trp Asn Arg Ser Cys Val Ala Cys Gly Asn Asp Ile Ala Leu Ile Lys
115 120 125
Leu Ser Arg Ser Ala Gln Leu Gly Asp Ala Val Gln Leu Ala Ser Leu
130 135 140
Pro Pro Ala Gly Asp Ile Leu Pro Asn Lys Thr Pro Cys Tyr Ile Thr
145 150 155 160
Gly Trp Gly Arg Leu Tyr Thr Asn Gly Pro Leu Pro Asp Lys Leu Gln

```
                165                 170                 175
Gln Ala Arg Leu Pro Val Val Asp Tyr Lys His Cys Ser Arg Trp Asn
            180                 185                 190
Trp Trp Gly Ser Thr Val Lys Lys Thr Met Val Cys Ala Gly Gly Tyr
        195                 200                 205
Ile Arg Ser Gly Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Asn Cys Pro
    210                 215                 220
Thr Glu Asp Gly Gly Trp Gln Val His Gly Val Thr Ser Phe Val Ser
225                 230                 235                 240
Gly Phe Gly Cys Asn Phe Ile Trp Lys Pro Thr Val Phe Thr Arg Val
                245                 250                 255
Ser Ala Phe Ile Asp Trp Ile Glu Glu Thr Ile Ala Ser His
            260                 265                 270
```

<210> 130
<211> 914
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Elastasa pancreática II (IIA)

<400> 130

```
ttttacagaa ctcccacgga cacaccatga taaggacgct gctgctgtcc actttggtgg 60
ctggagccct cagttgtggg gaccccactt acccacctta tgtgactagg gtggttggcg 120
gtgaagaagc gaggcccaac agctggccct ggcaggtctc cctgcagtac agctccaatg 180
gcaagtggta ccacacctgc ggagggtccc tgatagccaa cagctgggtc ctgacggctg 240
cccactgcat cagctcctcc aggacctacc gcgtggggct gggccggcac aacctctacg 300
ttgcggagtc cggctcgctg gcagtcagtg tctctaagat tgtggtgcac aaggactgga 360
actccaacca aatctccaaa gggaacgaca ttgccctgct caaactggct aaccccgtct 420
ccctcaccga caagatccag ctggcctgcc tccctcctgc cggcaccatt ctacccaaca 480
actacccctg ctacgtcacg ggctggggaa ggctgcagac caacggggct gttcctgatg 540
tcctgcagca gggccggttg ctggttgtgg actatgccac ctgctccagc tctgcctggt 600
ggggcagcag cgtgaaaacc agtatgatct gtgctggggg tgatggcgtg atctccagct 660
gcaacggaga ctctggcggg ccactgaact gtcaggcgtc tgacggccgg tggcaggtgc 720
acggcatcgt cagcttcggg tctcgcctcg gctgcaacta ctaccacaag ccctccgtct 780
tcacgcgggt ctccaattac atcgactgga tcaattcggt gattgcaaat aactaaccaa 840
aagaagtccc tgggactgtt tcagacttgg aaaggtcaca gaaggaaaat aatataataa 900
agtgacaact atgc                                                  914
```

<210> 131
<211> 269
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Elastasa pancreática II (IIA)

<400> 131

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

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

<210> 132
<211> 3696
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Enteropeptidasa

<400> 132

```
accagacagt tcttaaatta gcaagccttc aaaaccaaaa atggggtcga aaagaggcat 60
atcttctagg catcattctc tcagctccta tgaaatcatg tttgcagctc tctttgccat 120
attggtagtg ctctgtgctg gattaattgc agtatcctgc ctgacaatca aggaatccca 180
acgaggtgca gcacttggac agagtcatga agccagagcg acatttaaaa taacatccgg 240
agttacatat aatcctaatt tgcaagacaa actctcagtg gatttcaaag ttcttgcttt 300
tgaccttcag caaatgatag atgagatctt tctatcaagc aatctgaaga atgaatataa 360
gaactcaaga gttttacaat ttgaaaatgg cagcattata gtcgtatttg acctttttctt 420
tgcccagtgg gtgtcagatc aaaatgtaaa agaagaactg attcaaggcc ttgaagcaaa 480
taaatccagc caactggtca ctttccatat tgatttgaac agcgttgata tcctagacaa 540
gctaacaacc accagtcatc tggcaactcc aggaaatgtc tcaatagagt gcctgcctgg 600
ttcaagtcct tgtactgatg ctctaacgtg tataaaagct gatttatttt gtgatggaga 660
agtaaactgt ccagatggtt ctgacgaaga caataaaatg tgtgccacag tttgtgatgg 720
aagatttttg ttaactggat catctgggtc tttccaggct actcattatc caaaaccttc 780
tgaaacaagt gttgtctgcc agtggatcat acgtgtaaac caaggacttt ccattaaact 840
gagcttcgat gattttaata catattatac agatatatta gatatttatg aaggtgtagg 900
atcaagcaag attttaagag cttctatttg ggaaactaat cctggcacaa taagaatttt 960
ttccaaccaa gttactgcca cctttcttat agaatctgat gaaagtgatt atgttggctt 1020
taatgcaaca tatactgcat ttaacagcag tgagcttaat aattatgaga aaattaattg 1080
taactttgag gatggctttt gtttctgggt ccaggatcta aatgatgata atgaatggga 1140
aaggattcag ggaagcacct tttctccttt tactggaccc aattttgacc acacttttgg 1200
caatgcttca ggatttttaca tttctacccc aactggacca ggagggagac aagaacgagt 1260
ggggctttta agcctccctt tggaccccac tttggagcca gcttgcctta gtttctggta 1320
tcatatgtat ggtgaaaatg tccataaatt aagcattaat atcagcaatg accaaaatat 1380
ggagaagaca gttttccaaa aggaaggaaa ttatggagac aattggaatt atggacaagt 1440
aaccctaaat gaaacagtta aatttaaggt tgcttttaat gcttttaaaa acaagatcct 1500
gagtgatatt gcgttggatg acattagcct aacatatggg atttgcaatg ggagtcttta 1560
tccagaacca actttggtgc caactcctcc accagaactt cctacggact gtggaggacc 1620
```

```
ttttgagctg tgggagccaa atacaacatt cagttctacg aactttccaa acagctaccc 1680
taatctggct ttctgtgttt ggattttaaa tgcacaaaaa ggaaagaata tacaacttca 1740
ttttcaagaa tttgacttag aaaatattaa cgatgtagtt gaaataagag atggtgaaga 1800
agctgattcc ttgctcttag ctgtgtacac agggcctggc ccagtaaagg atgtgttctc 1860
taccaccaac agaatgactg tgcttctcat cactaacgat gtgttggcaa gaggagggtt 1920
taaagcaaac tttactactg gctatcactt ggggattcca gagccatgca aggcagacca 1980
ttttcaatgt aaaaatggag agtgtgttcc actggtgaat ctctgtgacg gtcatctgca 2040
ctgtgaggat ggctcagatg aagcagattg tgtgcgtttt ttcaatggca caacgaacaa 2100
caatggttta gtgcggttca gaatccagag catatggcat acagcttgtg ctgagaactg 2160
gaccacccag atttcaaatg atgtttgtca actgctggga ctagggagtg gaaactcatc 2220
aaagccaatc ttctctaccg atggtggacc atttgtcaaa ttaaacacag cacctgatgg 2280
ccacttaata ctaacaccca gtcaacagtg tttacaggat tccttgattc ggttacagtg 2340
taaccataaa tcttgtggaa aaaaactggc agctcaagac atcaccccaa agattgttgg 2400
aggaagtaat gccaaagaag gggcctggcc ctgggttgtg ggtctgtatt atggcggccg 2460
actgctctgc ggcgcatctc tcgtcagcag tgactggctg gtgtccgccg cacactgcgt 2520
gtatgggaga aacttagagc catccaagtg gacagcaatc ctaggcctgc atatgaaatc 2580
aaatctgacc tctcctcaaa cagtccctcg attaatagat gaaattgtca taaaccctca 2640
ttacaatagg cgaagaaagg acaacgacat tgccatgatg catctggaat ttaaagtgaa 2700
ttacacagat tacatacaac ctatttgttt accggaagaa aatcaagttt ttcctccagg 2760
aagaaattgt tctattgctg gttgggggac ggttgtatat caaggtacta ctgcaaacat 2820
attgcaagaa gctgatgttc ctcttctatc aaatgagaga tgccaacagc agatgccaga 2880
atataacatt actgaaaata tgatatgtgc aggctatgaa gaaggaggaa tagattcttg 2940
tcaggggat tcaggaggac cattaatgtg ccaagaaaac aacaggtggt tccttgctgg 3000
tgtgacctca tttggataca agtgtgccct gcctaatcgc cccggagtgt atgccagggt 3060
ctcaaggttt accgaatgga tacaaagttt tctacattag cgcatttctt aaactaaaca 3120
ggaaagtcgc attatttcc cattctactc tagaaagcat ggaaattaag tgtttcgtac 3180
aaaaatttta aaaagttacc aaaggttttt attcttacct atgtcaatga aatgctaggg 3240
ggccagggaa acaaaatttt aaaaataata aaattcacca tagcaataca gaataacttt 3300
aaaataccat taaatacatt tgtatttcat tgtgaacagg tatttcttca cagatctcat 3360
ttttaaaatt cttaatgatt atttttatta cttactgttg tttaaaggga tgttatttta 3420
aagcatatac catacactta agaaatttga gcagaattta aaaaagaaag aaaataaatt 3480
gtttttccca aagtatgtca ctgttggaaa taaactgcca taaattttct agttccagtt 3540
tagtttgctg ctattagcag aaactcaatt gtttctctgt cttttctatc aaaattttca 3600
acatatgcat aaccttagta ttttcccaac caatagaaac tatttattgt aagcttatgt 3660
cacaggcctg gactaaattg attttacgtt cctctt                          3696
```

<210> 133
<211> 1019
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Enteropeptidasa

<400> 133

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

```
Gln Trp Val Ser Asp Gln Asn Val Lys Glu Glu Leu Ile Gln Gly Leu
    130                 135                 140
Glu Ala Asn Lys Ser Ser Gln Leu Val Thr Phe His Ile Asp Leu Asn
145                 150                 155                 160
Ser Val Asp Ile Leu Asp Lys Leu Thr Thr Thr Ser His Leu Ala Thr
                165                 170                 175
Pro Gly Asn Val Ser Ile Glu Cys Leu Pro Gly Ser Ser Pro Cys Thr
            180                 185                 190
Asp Ala Leu Thr Cys Ile Lys Ala Asp Leu Phe Cys Asp Gly Glu Val
        195                 200                 205
Asn Cys Pro Asp Gly Ser Asp Glu Asp Asn Lys Met Cys Ala Thr Val
    210                 215                 220
Cys Asp Gly Arg Phe Leu Leu Thr Gly Ser Ser Gly Ser Phe Gln Ala
225                 230                 235                 240
Thr His Tyr Pro Lys Pro Ser Glu Thr Ser Val Val Cys Gln Trp Ile
                245                 250                 255
Ile Arg Val Asn Gln Gly Leu Ser Ile Lys Leu Ser Phe Asp Asp Phe
            260                 265                 270
Asn Thr Tyr Tyr Thr Asp Ile Leu Asp Ile Tyr Glu Gly Val Gly Ser
        275                 280                 285
Ser Lys Ile Leu Arg Ala Ser Ile Trp Glu Thr Asn Pro Gly Thr Ile
    290                 295                 300
Arg Ile Phe Ser Asn Gln Val Thr Ala Thr Phe Leu Ile Glu Ser Asp
305                 310                 315                 320
Glu Ser Asp Tyr Val Gly Phe Asn Ala Thr Tyr Thr Ala Phe Asn Ser
                325                 330                 335
Ser Glu Leu Asn Asn Tyr Glu Lys Ile Asn Cys Asn Phe Glu Asp Gly
            340                 345                 350
Phe Cys Phe Trp Val Gln Asp Leu Asn Asp Asp Asn Glu Trp Glu Arg
        355                 360                 365
Ile Gln Gly Ser Thr Phe Ser Pro Phe Thr Gly Pro Asn Phe Asp His
    370                 375                 380
Thr Phe Gly Asn Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Ser Thr Pro Thr Gly Pro
385                 390                 395                 400
Gly Gly Arg Gln Glu Arg Val Gly Leu Leu Ser Leu Pro Leu Asp Pro
                405                 410                 415
Thr Leu Glu Pro Ala Cys Leu Ser Phe Trp Tyr His Met Tyr Gly Glu
            420                 425                 430
Asn Val His Lys Leu Ser Ile Asn Ile Ser Asn Asp Gln Asn Met Glu
        435                 440                 445
Lys Thr Val Phe Gln Lys Glu Gly Asn Tyr Gly Asp Asn Trp Asn Tyr
    450                 455                 460
Gly Gln Val Thr Leu Asn Glu Thr Val Lys Phe Lys Val Ala Phe Asn
465                 470                 475                 480
Ala Phe Lys Asn Lys Ile Leu Ser Asp Ile Ala Leu Asp Asp Ile Ser
                485                 490                 495
Leu Thr Tyr Gly Ile Cys Asn Gly Ser Leu Tyr Pro Glu Pro Thr Leu
            500                 505                 510
Val Pro Thr Pro Pro Pro Glu Leu Pro Thr Asp Cys Gly Gly Pro Phe
        515                 520                 525
Glu Leu Trp Glu Pro Asn Thr Thr Phe Ser Ser Thr Asn Phe Pro Asn
    530                 535                 540
Ser Tyr Pro Asn Leu Ala Phe Cys Val Trp Ile Leu Asn Ala Gln Lys
545                 550                 555                 560
Gly Lys Asn Ile Gln Leu His Phe Gln Glu Phe Asp Leu Glu Asn Ile
                565                 570                 575
Asn Asp Val Val Glu Ile Arg Asp Gly Glu Glu Ala Asp Ser Leu Leu
            580                 585                 590
Leu Ala Val Tyr Thr Gly Pro Gly Pro Val Lys Asp Val Phe Ser Thr
        595                 600                 605
Thr Asn Arg Met Thr Val Leu Leu Ile Thr Asn Asp Val Leu Ala Arg
```

```
    610                 615                 620
Gly Gly Phe Lys Ala Asn Phe Thr Thr Gly Tyr His Leu Gly Ile Pro
625                 630                 635                 640
Glu Pro Cys Lys Ala Asp His Phe Gln Cys Lys Asn Gly Glu Cys Val
                645                 650                 655
Pro Leu Val Asn Leu Cys Asp Gly His Leu His Cys Glu Asp Gly Ser
            660                 665                 670
Asp Glu Ala Asp Cys Val Arg Phe Phe Asn Gly Thr Thr Asn Asn Asn
        675                 680                 685
Gly Leu Val Arg Phe Arg Ile Gln Ser Ile Trp His Thr Ala Cys Ala
    690                 695                 700
Glu Asn Trp Thr Thr Gln Ile Ser Asn Asp Val Cys Gln Leu Leu Gly
705                 710                 715                 720
Leu Gly Ser Gly Asn Ser Ser Lys Pro Ile Phe Ser Thr Asp Gly Gly
                725                 730                 735
Pro Phe Val Lys Leu Asn Thr Ala Pro Asp Gly His Leu Ile Leu Thr
            740                 745                 750
Pro Ser Gln Gln Cys Leu Gln Asp Ser Leu Ile Arg Leu Gln Cys Asn
        755                 760                 765
His Lys Ser Cys Gly Lys Lys Leu Ala Ala Gln Asp Ile Thr Pro Lys
    770                 775                 780
Ile Val Gly Gly Ser Asn Ala Lys Glu Gly Ala Trp Pro Trp Val Val
785                 790                 795                 800
Gly Leu Tyr Tyr Gly Gly Arg Leu Leu Cys Gly Ala Ser Leu Val Ser
                805                 810                 815
Ser Asp Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Val Tyr Gly Arg Asn Leu
            820                 825                 830
Glu Pro Ser Lys Trp Thr Ala Ile Leu Gly Leu His Met Lys Ser Asn
        835                 840                 845
Leu Thr Ser Pro Gln Thr Val Pro Arg Leu Ile Asp Glu Ile Val Ile
    850                 855                 860
Asn Pro His Tyr Asn Arg Arg Arg Lys Asp Asn Asp Ile Ala Met Met
865                 870                 875                 880
His Leu Glu Phe Lys Val Asn Tyr Thr Asp Tyr Ile Gln Pro Ile Cys
                885                 890                 895
Leu Pro Glu Glu Asn Gln Val Phe Pro Pro Gly Arg Asn Cys Ser Ile
            900                 905                 910
Ala Gly Trp Gly Thr Val Val Tyr Gln Gly Thr Thr Ala Asn Ile Leu
        915                 920                 925
Gln Glu Ala Asp Val Pro Leu Leu Ser Asn Glu Arg Cys Gln Gln Gln
    930                 935                 940
Met Pro Glu Tyr Asn Ile Thr Glu Asn Met Ile Cys Ala Gly Tyr Glu
945                 950                 955                 960
Glu Gly Gly Ile Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Met
                965                 970                 975
Cys Gln Glu Asn Asn Arg Trp Phe Leu Ala Gly Val Thr Ser Phe Gly
            980                 985                 990
Tyr Lys Cys Ala Leu Pro Asn Arg Pro Gly Val Tyr Ala Arg Val Ser
        995                 1000                1005
Arg Phe Thr Glu Trp Ile Gln Ser Phe Leu His
    1010                1015
```

<210> 134
<211> 917
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> quimotripsina C

<400> 134
cagccagtcc tgagcaccta accatgttgg gcatcactgt cctcgctgcg ctcttggcct 60
gtgcctccag ctgtggggtg cccagcttcc cgcccaacct atccgcccga gtggtgggag 120
gagaggatgc ccggccccac agctggccct ggcagatctc cctccagtac ctcaagaacg 180
acacgtggag gcatacgtgt ggcgggactt tgattgctag caacttcgtc ctcactgccg 240
cccactgcat cagcaacacc cggacctacc gtgtggccgt gggaaagaac aacctggagg 300
tggaagacga agaaggatcc ctgtttgtgg gtgtggacac catccacgtc cacaagagat 360
ggaatgccct cctgttgcgc aatgatattg ccctcatcaa gcttgcagag catgtggagc 420
tgagtgacac catccaggtg gcctgcctgc cagagaagga ctccctgctc cccaaggact 480
acccctgcta tgtcaccggc tggggccgcc tctggaccaa cggccccatt gctgataagc 540
tgcagcaggg cctgcagccc gtggtggatc acgccacgtg ctccaggatt gactggtggg 600
gcttcagggt gaagaaaacc atggtgtgcg ctggggggcga tggcgtcatc tcagcctgca 660
atggggactc cggtggccca ctgaactgcc agttggagaa cggttcctgg gaggtgtttg 720
gcatcgtcag ctttggctcc cggcggggct gcaacacccg caagaagccg gtagtctaca 780
cccgggtgtc cgcctacatc gactggatca acgagaaaat gcagctgtga tttgttgctg 840
ggagcggcgg cagcgagtcc ctgcaacagc aataaacttc cttctcctcg ggccacctga 900
aaaaaaaaaa aaaaaaa 917

<210> 135
<211> 268
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> quimotripsina C

<400> 135
Met Leu Gly Ile Thr Val Leu Ala Ala Leu Leu Ala Cys Ala Ser Ser
1 5 10 15
Cys Gly Val Pro Ser Phe Pro Pro Asn Leu Ser Ala Arg Val Val Gly
20 25 30
Gly Glu Asp Ala Arg Pro His Ser Trp Pro Trp Gln Ile Ser Leu Gln
35 40 45
Tyr Leu Lys Asn Asp Thr Trp Arg His Thr Cys Gly Gly Thr Leu Ile
50 55 60
Ala Ser Asn Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Ile Ser Asn Thr Arg
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Ala Val Gly Lys Asn Asn Leu Glu Val Glu Asp Glu
85 90 95
Glu Gly Ser Leu Phe Val Gly Val Asp Thr Ile His Val His Lys Arg
100 105 110
Trp Asn Ala Leu Leu Leu Arg Asn Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Ala
115 120 125
Glu His Val Glu Leu Ser Asp Thr Ile Gln Val Ala Cys Leu Pro Glu
130 135 140
Lys Asp Ser Leu Leu Pro Lys Asp Tyr Pro Cys Tyr Val Thr Gly Trp
145 150 155 160
Gly Arg Leu Trp Thr Asn Gly Pro Ile Ala Asp Lys Leu Gln Gln Gly
165 170 175
Leu Gln Pro Val Val Asp His Ala Thr Cys Ser Arg Ile Asp Trp Trp
180 185 190
Gly Phe Arg Val Lys Lys Thr Met Val Cys Ala Gly Gly Asp Gly Val
195 200 205
Ile Ser Ala Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Asn Cys Gln Leu
210 215 220
Glu Asn Gly Ser Trp Glu Val Phe Gly Ile Val Ser Phe Gly Ser Arg
225 230 235 240
Arg Gly Cys Asn Thr Arg Lys Lys Pro Val Val Tyr Thr Arg Val Ser
245 250 255
Ala Tyr Ile Asp Trp Ile Asn Glu Lys Met Gln Leu
260 265

<210> 136
<211> 1938
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Prostasina

<400> 136
gactttggtg gcaagaggag ctggcggagc ccagccagtg ggcggggcca ggggaggggc 60
gggcaggtag gtgcagccac tcctgggagg accctgcgtg gccagacggt gctggtgact 120
cgtccacact gctcgcttcg gatactccag gcgtctcccg ttgcggccgc tccctgcctt 180
agaggccagc cttggacact tgctgccccc ttccagcccg gattctggga tccttccctc 240
tgagccaaca tctgggtcct gccttcgaca ccaccccaag gcttcctacc ttgcgtgcct 300
ggagtctgcc ccaggggccc ttgtcctggg ccatggccca gaaggggtc ctggggcctg 360
ggcagctggg ggctgtggcc attctgctct atcttggatt actccggtcg gggacaggag 420
cggaaggggc agaagctccc tgcggtgtgg ccccccaagc acgcatcaca ggtggcagca 480
gtgcagtcgc cggtcagtgg ccctggcagg tcagcatcac ctatgaaggc gtccatgtgt 540
gtggtggctc tctcgtgtct gagcagtggg tgctgtcagc tgctcactgc ttccccagcg 600
agcaccacaa ggaagcctat gaggtcaagc tggggcccca ccagctagac tcctactccg 660
aggacgccaa ggtcagcacc ctgaaggaca tcatccccca ccccagctac ctccaggagg 720
gctcccaggg cgacattgca ctcctccaac tcagcagacc catcaccttc tcccgctaca 780
tccggcccat ctgcctccct gcagccaacg cctccttccc caacggcctc cactgcactg 840
tcactggctg gggtcatgtg gccccctcag tgagcctcct gacgcccaag ccactgcagc 900
aactcgaggt gcctctgatc agtcgtgaga cgtgtaactg cctgtacaac atcgacgcca 960
agcctgagga gccgcacttt gtccaagagg acatggtgtg tgctggctat gtggaggggg 1020
gcaaggacgc ctgccagggt gactctgggg gcccactctc ctgccctgtg gagggtctct 1080
ggtacctgac gggcattgtg agctggggag atgcctgtgg ggcccgcaac aggcctggtg 1140
tgtacactct ggcctccagc tatgcctcct ggatccaaag caaggtgaca gaactccagc 1200
ctcgtgtggt gccccaaacc caggagtccc agcccgacag caacctctgt ggcagccacc 1260
tggccttcag ctctgcccca gcccagggct tgctgaggcc catccttttc ctgcctctgg 1320
gcctggctct gggcctcctc tccccatggc tcagcgagca ctgagctggc cctacttcca 1380
ggatggatgc atcacactca aggacaggag cctggtcctt ccctgatggc ctttggaccc 1440
agggcctgac ttgagccact ccttccttca ggactctgcg ggaggctggg gccccatctt 1500
gatctttgag cccattcttc tgggtgtgct ttttgggacc atcactgaga gtcaggagtt 1560
ttactgcctg tagcaatggc cagagcctct ggcccctcac ccaccatgga ccagcccatt 1620
ggccgagctc ctggggagct cctgggaccc ttggctatga aaatgagccc tggctcccac 1680
ctgtttctgg aagactgctc ccggcccgcc tgcccagact gatgagcaca tctctctgcc 1740
ctctccctgt gttctgggct ggggccacct ttgtgcagct tcgaggacag gaaaggcccc 1800
aatcttgccc actggccgct gagcgccccc gagccctgac tcctggactc cggaggactg 1860
agcccccacc ggaactgggc tggcgcttgg atctggggtg ggagtaacag ggcagaaatg 1920
attaaaatgt ttgagcac 1938

<210> 137
<211> 343
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Prostasina

<400> 137
Met Ala Gln Lys Gly Val Leu Gly Pro Gly Gln Leu Gly Ala Val Ala
 1   5   10   15
Ile Leu Leu Tyr Leu Gly Leu Leu Arg Ser Gly Thr Gly Ala Glu Gly
            20   25   30
Ala Glu Ala Pro Cys Gly Val Ala Pro Gln Ala Arg Ile Thr Gly Gly
        35   40   45
Ser Ser Ala Val Ala Gly Gln Trp Pro Trp Gln Val Ser Ile Thr Tyr

```
    50                  55                  60
Glu Gly Val His Val Cys Gly Gly Ser Leu Val Ser Glu Gln Trp Val
65                  70                  75                  80
Leu Ser Ala Ala His Cys Phe Pro Ser Glu His His Lys Glu Ala Tyr
                85                  90                  95
Glu Val Lys Leu Gly Ala His Gln Leu Asp Ser Tyr Ser Glu Asp Ala
            100                 105                 110
Lys Val Ser Thr Leu Lys Asp Ile Ile Pro His Pro Ser Tyr Leu Gln
        115                 120                 125
Glu Gly Ser Gln Gly Asp Ile Ala Leu Leu Gln Leu Ser Arg Pro Ile
    130                 135                 140
Thr Phe Ser Arg Tyr Ile Arg Pro Ile Cys Leu Pro Ala Ala Asn Ala
145                 150                 155                 160
Ser Phe Pro Asn Gly Leu His Cys Thr Val Thr Gly Trp Gly His Val
                165                 170                 175
Ala Pro Ser Val Ser Leu Leu Thr Pro Lys Pro Leu Gln Gln Leu Glu
            180                 185                 190
Val Pro Leu Ile Ser Arg Glu Thr Cys Asn Cys Leu Tyr Asn Ile Asp
        195                 200                 205
Ala Lys Pro Glu Glu Pro His Phe Val Gln Glu Asp Met Val Cys Ala
    210                 215                 220
Gly Tyr Val Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Leu Ser Cys Pro Val Glu Gly Leu Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val
                245                 250                 255
Ser Trp Gly Asp Ala Cys Gly Ala Arg Asn Arg Pro Gly Val Tyr Thr
            260                 265                 270
Leu Ala Ser Ser Tyr Ala Ser Trp Ile Gln Ser Lys Val Thr Glu Leu
        275                 280                 285
Gln Pro Arg Val Val Pro Gln Thr Gln Glu Ser Gln Pro Asp Ser Asn
    290                 295                 300
Leu Cys Gly Ser His Leu Ala Phe Ser Ser Ala Pro Ala Gln Gly Leu
305                 310                 315                 320
Leu Arg Pro Ile Leu Phe Leu Pro Leu Gly Leu Ala Leu Gly Leu Leu
                325                 330                 335
Ser Pro Trp Leu Ser Glu His
            340
```

<210> 138
<211> 874
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína 1

<400> 138

```
agttcctcca cctgctggcc cctggacacc tctgtcacca tgtggttcct ggttctgtgc 60
ctcgccctgt ccctgggggg gactggtgct gcgcccccga ttcagtcccg gattgtggga 120
ggctgggagt gtgagcagca ttcccagccc tggcaggcgg ctctgtacca tttcagcact 180
ttccagtgtg ggggcatcct ggtgcaccgc cagtgggtgc tcacagctgc tcattgcatc 240
agcgacaatt accagctctg gctgggtcgc cacaacttgt ttgacgacga aaacacagcc 300
cagtttgttc atgtcagtga gagcttccca caccctggct tcaacatgag cctcctggag 360
aaccacaccc gccaagcaga cgaggactac agccacgacc tcatgctgct ccgcctgaca 420
gagcctgctg ataccatcac agatgctgtg aaggtcgtgg agttgcccac cgaggaaccc 480
gaagtgggga gcacctgttt ggcttccggc tggggcagca tcgaaccaga gaatttctca 540
tttccagatg atctccagtg tgtggacctc aaaatcctgc ctaatgatga gtgcaaaaaa 600
gcccacgtcc agaaggtgac agacttcatg ctgtgtgtcg gacacctgga aggtggcaaa 660
gacacctgtg tgggtgattc aggggcccg ctgatgtgtg atggtgtgct ccaaggtgtc 720
acatcatggg gctacgtccc ttgtggcacc cccaataagc cttctgtcgc cgtcagagtg 780
```

ctgtcttatg tgaagtggat cgaggacacc atagcggaga actcctgaac gcccagccct 840
gtcccctacc cccagtaaaa tcaaatgtgc atcc 874

<210> 139
<211> 262
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína 1

<400> 139

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

<210> 140
<211> 2855
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de Calicreína hK2

<400> 140
agccccaaac tcaccacctg gccgtggaca cctgtgtcag catgtgggac ctggttctct 60
ccatcgcctt gtctgtgggg tgcactggtg ccgtgcccct catccagtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgtgagaag cattcccaac cctggcaggt ggctgtgtac agtcatggat 180
gggcacactg tgggggtgtc ctggtgcacc cccagtgggt gctcacagct gcccattgcc 240

```
taaagaagaa tagccaggtc tggctgggtc ggcacaacct gtttgagcct gaagacacag 300
gccagagggt ccctgtcagc cacagcttcc cacacccgct ctacaatatg agccttctga 360
agcatcaaag ccttagacca gatgaagact ccagccatga cctcatgctg ctccgcctgt 420
cagagcctgc caagatcaca gatgttgtga aggtcctggg cctgcccacc caggagccag 480
cactggggac cacctgctac gcctcaggct ggggcagcat cgaaccagag gagttcttgc 540
gccccaggag tcttcagtgt gtgagcctcc atctcctgtc caatgacatg tgtgctagag 600
cttactctga gaaggtgaca gagttcatgt tgtgtgctgg gctctggaca ggtggtaaag 660
acacttgtgg gggtgattct gggggtccac ttgtctgtaa tggtgtgctt caaggtatca 720
catcatgggg ccctgagcca tgtgccctgc ctgaaaagcc tgctgtgtac accaaggtgg 780
tgcattaccg gaagtggatc aaggacacca tcgcagccaa cccctgagtg cccctgtccc 840
acccctacct ctagtaaatt taagtccacc tcacgttctg gcatcacttg gcctttctgg 900
atgctggaca cctgaagctt ggaactcacc tggccgaagc tcgagcctcc tgagtcctac 960
tgacctgtgc tttctggtgt ggagtccagg gctgctagga aaaggaatgg gcagacacag 1020
gtgtatgcca atgtttctga aatgggtata atttcgtcct ctccttcgga acactggctg 1080
tctctgaaga cttctcgctc agtttcagtg aggacacaca caaagacgtg ggtgaccatg 1140
ttgtttgtgg ggtgcagaga tgggaggggt ggggcccacc ctggaagagt ggacagtgac 1200
acaaggtgga cactctctac agatcactga ggataagctg gagccacaat gcatgaggca 1260
cacacacagc aaggatgacg ctgtaaacat agcccacgct gtcctggggg cactgggaag 1320
cctagataag gccgtgagca gaaagaaggg gaggatcctc ctatgttgtt gaaggaggga 1380
ctagggggag aaactgaaag ctgattaatt acaggaggtt tgttcaggtc ccccaaacca 1440
ccgtcagatt tgatgatttc ctagcaggac ttacagaaat aaagagctat catgctgtgg 1500
tttattatgg tttgttacat tgatgggata catactgaaa tcagcaaaca aaacagatgt 1560
atagattaga gtgtggagaa aacagaggaa aacttgcagt tacgaagact ggcaacttgg 1620
ctttactaag ttttcagact ggcaggaagt caaacctatt aggctgagga ccttgtggag 1680
tgtagctgat ccagctgata gaggaactag ccaggtgggg gcctttccct ttggatgggg 1740
ggcatatctg acagttattc tctccaagtg gagacttacg gacagcatat aattctccct 1800
gcaaggatgt atgataatat gtacaaagta attccaactg aggaagctca cctgatcctt 1860
agtgtccaag gtttttactg ggggtctgta ggacgagtat ggagtacttg aataattgac 1920
ctgaagtcct cagacctgag gttccctaga gttcaaacag atacagcatg gtccagagtc 1980
ccagatgtac aaaaacaggg attcatcaca aatcccatct ttagcatgaa gggtctggca 2040
tggcccaagg ccccaagtat atcaaggcac ttgggcagaa catgccaagg aatcaaatgt 2100
catctcccag gagttattca agggtgagcc ctttacttgg gatgtacagg ctttgagcag 2160
tgcagggctg ctgagtcaac cttttattgt acaggggatg agggaaaggg agaggatgag 2220
gaagcccccc tggggatttg gtttggtctt gtgatcaggt ggtctatggg gctatcccta 2280
caaagaagaa tccagaaata ggggcacatt gaggaatgat actgagccca aagagcattc 2340
aatcattgtt ttatttgcct tcttttcaca ccattggtga gggagggatt accaccctgg 2400
ggttatgaag atggttgaac accccacaca tagcaccgga gatatgagat caacagtttc 2460
ttagccatag agattcacag cccagagcag gaggacgctg cacaccatgc aggatgacat 2520
gggggatgcg ctcgggattg gtgtgaagaa gcaaggactg ttagaggcag gctttatagt 2580
aacaagacgg tggggcaaac tctgatttcc gtgggggaat gtcatggtct tgctttacta 2640
agttttgaga ctggcaggta gtgaaactca ttaggctgag aaccttgtgg aatgcagctg 2700
acccagctga tagaggaagt agccaggtgg gagcctttcc cagtgggtgt gggacatatc 2760
tggcaagatt ttgtggcact cctggttaca gatactgggg cagcaaataa aactgaatct 2820
tgttttcaga ccttaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa                            2855
```

<210> 141
<211> 261
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de Calicreína hK2

<400> 141

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

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

<210> 142
<211> 2892
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de Calicreína hK2

<400> 142

```
agccccaaac tcaccacctg gccgtggaca cctgtgtcag catgtgggac ctggttctct 60
ccatcgcctt gtctgtgggg tgcactggtg ccgtgccccc catccagtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgtgagaag cattcccaac cctggcaggt ggctgtgtac agtcatggat 180
gggcacactg tgggggtgtc ctggtgcacc cccagtgggt gctcacagct gcccattgcc 240
taaagaagaa tagccaggtc tggctgggtc ggcacaacct gtttgagcct gaagacacag 300
gccagagggt ccctgtcagc cacagcttcc cacacccgct ctacaatatg agccttctga 360
agcatcaaag ccttagacca gatgaagact ccagccatga cctcatgctg ctccgcctgt 420
cagagcctgc caagatcaca gatgttgtga aggtcctggg cctgcccacc caggagccag 480
cactggggac cacctgctac gcctcaggct ggggcagcat cgaaccagag gagttcttgc 540
gccccaggag tcttcagtgt gtgagcctcc atctcctgtc caatgacatg tgtgctagag 600
cttactctga gaaggtgaca gagttcatgt tgtgtgctgg gctctggaca ggtggtaaag 660
acacttgtgg ggtgagtcat ccctactccc aacatctgga ggggaaaggg tgattctggg 720
ggtccacttg tctgtaatgg tgtgcttcaa ggtatcacat catggggccc tgagccatgt 780
gccctgcctg aaaagcctgc tgtgtacacc aaggtggtgc attaccggaa gtggatcaag 840
gacaccatcg cagccaaccc ctgagtgccc ctgtcccacc cctacctcta gtaaatttaa 900
gtccacctca cgttctggca tcacttggcc tttctggatg ctggacacct gaagcttgga 960
actcacctgg ccgaagctcg agcctcctga gtcctactga cctgtgcttt ctggtgtgga 1020
gtccagggct gctaggaaaa ggaatgggca gacacaggtg tatgccaatg tttctgaaat 1080
gggtataatt tcgtcctctc cttcggaaca ctggctgtct ctgaagactt ctcgctcagt 1140
ttcagtgagg acacacacaa agacgtgggt gaccatgttg tttgtggggt gcagagatgg 1200
gaggggtggg gcccaccctg gaagagtgga cagtgacaca aggtggacac tctctacaga 1260
tcactgagga taagctggag ccacaatgca tgaggcacac acacagcaag gatgacgctg 1320
taaacatagc ccacgctgtc ctgggggcac tgggaagcct agataaggcc gtgagcagaa 1380
```

```
agaaggggag gatcctccta tgttgttgaa ggagggacta ggggagaaa ctgaaagctg 1440
attaattaca ggaggtttgt tcaggtcccc caaaccaccg tcagatttga tgatttccta 1500
gcaggactta cagaaataaa gagctatcat gctgtggttt attatggttt gttacattga 1560
tgggatacat actgaaatca gcaaacaaaa cagatgtata gattagagtg tggagaaaac 1620
agaggaaaac ttgcagttac gaagactggc aacttggctt tactaagttt tcagactggc 1680
aggaagtcaa acctattagg ctgaggacct tgtggagtgt agctgatcca gctgatagag 1740
gaactagcca ggtgggggcc tttccctttg gatgggggc atatctgaca gttattctct 1800
ccaagtggag acttacggac agcatataat tctccctgca aggatgtatg ataatatgta 1860
caaagtaatt ccaactgagg aagctcacct gatccttagt gtccaaggtt tttactgggg 1920
gtctgtagga cgagtatgga gtacttgaat aattgacctg aagtcctcag acctgaggtt 1980
ccctagagtt caaacagata cagcatggtc cagagtccca gatgtacaaa aacagggatt 2040
catcacaaat cccatcttta gcatgaaggg tctggcatgg cccaaggccc caagtatatc 2100
aaggcacttg ggcagaacat gccaaggaat caaatgtcat ctcccaggag ttattcaagg 2160
gtgagccctt tacttgggat gtacaggctt tgagcagtgc agggctgctg agtcaacctt 2220
ttattgtaca ggggatgagg gaaagggaga ggatgaggaa gccccccctgg ggatttggtt 2280
tggtcttgtg atcaggtggt ctatggggct atccctacaa agaagaatcc agaaatagggg 2340
gcacattgag gaatgatact gagcccaaag agcattcaat cattgtttta tttgccttct 2400
tttcacacca ttggtgaggg agggattacc accctggggt tatgaagatg gttgaacacc 2460
ccacacatag caccggagat atgagatcaa cagtttctta gccatagaga ttcacagccc 2520
agagcaggag gacgctgcac accatgcagg atgacatggg ggatgcgctc gggattggtg 2580
tgaagaagca aggactgtta gaggcaggct ttatagtaac aagacggtgg ggcaaactct 2640
gatttccgtg ggggaatgtc atggtcttgc tttactaagt tttgagactg gcaggtagtg 2700
aaactcatta ggctgagaac cttgtggaat gcagctgacc cagctgatag aggaagtagc 2760
caggtgggag cctttcccag tgggtgtggg acatatctgg caagattttg tggcactcct 2820
ggttacagat actggggcag caaataaaac tgaatcttgt tttcagacct taaaaaaaaa 2880
aaaaaaaaaa aa                                                     2892
```

<210> 143
<211> 223
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 de Calicreína hK2

<400> 143

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

195 200 205
Cys Gly Val Ser His Pro Tyr Ser Gln His Leu Glu Gly Lys Gly
210 215 220

<210> 144
<211> 2879
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 3 del transcrito de Calicreína hK2

<400> 144
agccccaaac tcaccacctg gccgtggaca cctgtgtcag catgtgggac ctggttctct 60
ccatcgcctt gtctgtgggg tgcactggtg ccgtgccccc catccagtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgtgagaag cattcccaac cctggcaggt ggctgtgtac agtcatggat 180
gggcacactg tgggggtgtc ctggtgcacc cccagtgggt gctcacagct gcccattgcc 240
taaagaagaa tagccaggtc tggctgggtc ggcacaacct gtttgagcct gaagacacag 300
gccagagggt ccctgtcagc cacagcttcc cacacccgct ctacaatatg agccttctga 360
agcatcaaag ccttagacca gatgaagact ccagccatga cctcatgctg ctccgcctgt 420
cagagcctgc caagatcaca gatgttgtga aggtcctggg cctgcccacc caggagccag 480
cactggggac cacctgctac gcctcaggct ggggcagcat cgaaccagag gagtgagtct 540
tcagtgtgtg agcctccatc tcctgtccaa tgacatgtgt gctagagctt actctgagaa 600
ggtgacagag ttcatgttgt gtgctgggct ctggacaggt ggtaaagaca cttgtggggt 660
gagtcatccc tactcccaac atctggaggg gaaagggtga ttctgggggt ccacttgtct 720
gtaatggtgt gcttcaaggt atcacatcat ggggccctga gccatgtgcc ctgcctgaaa 780
agcctgctgt gtacaccaag gtggtgcatt accggaagtg gatcaaggac accatcgcag 840
ccaacccctg agtgcccctg tcccaccct acctctagta aatttaagtc cacctcacgt 900
tctggcatca cttggccttt ctggatgctg gacacctgaa gcttggaact cacctggccg 960
aagctcgagc ctcctgagtc ctactgacct gtgctttctg gtgtggagtc cagggctgct 1020
aggaaaagga atgggcagac acaggtgtat gccaatgttt ctgaaatggg tataatttcg 1080
tcctctcctt cggaacactg gctgtctctg aagacttctc gctcagtttc agtgaggaca 1140
cacacaaaga cgtgggtgac catgttgttt gtggggtgca gagatgggag gggtggggcc 1200
caccctggaa gagtggacag tgacacaagg tggacactct ctacagatca ctgaggataa 1260
gctggagcca caatgcatga ggcacacaca cagcaaggat gacgctgtaa acatagccca 1320
cgctgtcctg ggggcactgg gaagcctaga taaggccgtg agcagaaaga aggggaggat 1380
cctcctatgt tgttgaagga gggactaggg ggagaaactg aaagctgatt aattacagga 1440
ggtttgttca ggtcccccaa accaccgtca gatttgatga tttcctagca ggacttacag 1500
aaataaagag ctatcatgct gtggtttatt atggtttgtt acattgatgg gatacatact 1560
gaaatcagca aacaaaacag atgtatagat tagagtgtgg agaaaacaga ggaaaacttg 1620
cagttacgaa gactggcaac ttggctttac taagttttca gactggcagg aagtcaaacc 1680
tattaggctg aggaccttgt ggagtgtagc tgatccagct gatagaggaa ctagccaggt 1740
gggggccttt ccctttggat gggggggcata tctgacagtt attctctcca agtggagact 1800
tacggacagc atataattct ccctgcaagg atgtatgata atatgtacaa agtaattcca 1860
actgaggaag ctcacctgat ccttagtgtc caaggttttt actgggggtc tgtaggacga 1920
gtatggagta cttgaataat tgacctgaag tcctcagacc tgaggttccc tagagttcaa 1980
acagatacag catggtccag agtcccagat gtacaaaaac agggattcat cacaaatccc 2040
atctttagca tgaagggtct ggcatggccc aaggccccaa gtatatcaag gcacttgggc 2100
agaacatgcc aaggaatcaa atgtcatctc ccaggagtta ttcaagggtg agccctttac 2160
ttgggatgta caggctttga gcagtgcagg gctgctgagt caacctttta ttgtacaggg 2220
gatgagggaa agggagagga tgaggaagcc cccctgggga tttggtttgg tcttgtgatc 2280
aggtggtcta tggggctatc cctacaaaga agaatccaga aatagggggca cattgaggaa 2340
tgatactgag cccaaagagc attcaatcat tgttttattt gccttctttt cacaccattg 2400
gtgagggagg gattaccacc ctggggttat gaagatggtt gaacacccca cacatagcac 2460
cggagatatg agatcaacag tttcttagcc atagagattc acagcccaga gcaggaggac 2520
gctgcacacc atgcaggatg acatgggggga tgcgctcggg attggtgtga agaagcaagg 2580
actgttagag gcaggcttta tagtaacaag acggtggggc aaactctgat ttccgtgggg 2640
gaatgtcatg gtcttgcttt actaagtttt gagactggca ggtagtgaaa ctcattaggc 2700
tgagaacctt gtggaatgca gctgacccag ctgatagagg aagtagccag gtgggagcct 2760
ttcccagtgg gtgtgggaca tatctggcaa gattttgtgg cactcctggt tacagatact 2820

ggggcagcaa ataaaactga atcttgtttt cagaccttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 2879

<210> 145
<211> 164
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 3 de Calicreína hK2

<400> 145

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

<210> 146
<211> 1464
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de Calicreína 3

<400> 146

```
agccccaagc ttaccacctg cacccggaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct 60
tcctcaccct gtccgtgacg tggattggtg ctgcaccccc catcctgtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca 180
gggcagtctg cggcggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gcccactgca 240
tcaggaacaa aagcgtgatc ttgctgggtc ggcacagcct gtttcatcct gaagacacag 300
gccaggtatt tcaggtcagc cacagcttcc cacacccgct ctacgatatg agcctcctga 360
agaatcgatt cctcaggcca ggtgatgact ccagccacga cctcatgctg ctccgcctgt 420
cagagcctgc cgagctcacg gatgctgtga aggtcatgga cctgcccacc caggagccag 480
cactggggac cacctgctac gcctcaggct ggggcagcat tgaaccagag gagttcttga 540
ccccaaagaa acttcagtgt gtggacctcc atgttatttc caatgacgtg tgtgcgcaag 600
ttcaccctca gaaggtgacc aagttcatgc tgtgtgctgg acgctggaca gggggcaaaa 660
gcacctgctc gggtgattct gggggcccac ttgtctgtaa tggtgtgctt caaggtatca 720
cgtcatgggg cagtgaacca tgtgccctgc ccgaaaggcc ttccctgtac accaaggtgg 780
tgcattaccg gaagtggatc aaggacacca tcgtggccaa cccctgagca cccctatcaa 840
ccccctattg tagtaaactt ggaaccttgg aaatgaccag gccaagactc aagcctcccc 900
agttctactg acctttgtcc ttaggtgtga ggtccagggt tgctaggaaa agaaatcagc 960
agacacaggt gtagaccaga gtgtttctta aatggtgtaa ttttgtcctc tctgtgtcct 1020
```

```
ggggaatact ggccatgcct ggagacatat cactcaattt ctctgaggac acagatagga 1080
tggggtgtct gtgttatttg tggggtacag agatgaaaga ggggtgggat ccacactgag 1140
agagtggaga gtgacatgtg ctggacactg tccatgaagc actgagcaga agctggaggc 1200
acaacgcacc agacactcac agcaaggatg gagctgaaaa cataacccac tctgtcctgg 1260
aggcactggg aagcctagag aaggctgtga gccaaggagg gagggtcttc ctttggcatg 1320
ggatggggat gaagtaagga gagggactgg acccccctgga agctgattca ctatgggggg 1380
aggtgtattg aagtcctcca gacaaccctc agatttgatg atttcctagt agaactcaca 1440
gaaataaaga gctgttatac tgtg                                        1464
```

<210> 147
<211> 261
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de Calicreína 3

<400> 147

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

<210> 148
<211> 1906
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 3 del transcrito de Calicreína 3

<400> 148

```
agccccaagc ttaccacctg cacccggaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct 60
tcctcaccct gtccgtgacg tggattggtg ctgcacccct catcctgtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca 180
gggcagtctg cggcggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gcccactgca 240
tcaggaacaa aagcgtgatc ttgctgggtc ggcacagcct gtttcatcct gaagacacag 300
gccaggtatt tcaggtcagc cacagcttcc cacacccgct ctacgatatg agcctcctga 360
agaatcgatt cctcaggcca ggtgatgact ccagccacga cctcatgctg ctccgcctgt 420
cagagcctgc cgagctcacg gatgctgtga aggtcatgga cctgcccacc caggagccag 480
cactggggac cacctgctac gcctcaggct ggggcagcat tgaaccagag gagttcttga 540
ccccaaagaa acttcagtgt gtggacctcc atgttatttc caatgacgtg tgtgcgcaag 600
ttcaccctca gaaggtgacc aagttcatgc tgtgtgctgg acgctggaca gggggcaaaa 660
gcacctgctc gtgggtcatt ctgatcaccg aactgaccat gccagccctg ccgatggtcc 720
tccatggctc cctagtgccc tggagaggag gtgtctagtc agagagtagt cctggaaggt 780
ggcctctgtg aggagccacg gggacagcat cctgcagatg gtcctggccc ttgtcccacc 840
gacctgtcta caaggactgt cctcgtggac cctcccctct gcacaggagc tggaccctga 900
agtcccttcc ccaccggcca ggactggagc ccctacccct ctgttggaat ccctgcccac 960
cttcttctgg aagtcggctc tggagacatt tctctcttct tccaaagctg ggaactgcta 1020
tctgttatct gcctgtccag gtctgaaaga taggattgcc caggcagaaa ctgggactga 1080
cctatctcac tctctccctg cttttaccct tagggtgatt ctgggggccc acttgtctgt 1140
aatggtgtgc ttcaaggtat cacgtcatgg ggcagtgaac catgtgccct gcccgaaagg 1200
ccttccctgt acaccaaggt ggtgcattac cggaagtgga tcaaggacac catcgtggcc 1260
aacccctgag cacccctatc aacccccctat tgtagtaaac ttggaacctt ggaaatgacc 1320
aggccaagac tcaagcctcc ccagttctac tgacctttgt ccttaggtgt gaggtccagg 1380
gttgctagga aaagaaatca gcagacacag gtgtagacca gagtgtttct taaatggtgt 1440
aattttgtcc tctctgtgtc ctggggaata ctggccatgc ctggagacat atcactcaat 1500
ttctctgagg acacagatag gatggggtgt ctgtgttatt tgtggggtac agagatgaaa 1560
gaggggtggg atccacactg agagagtgga gagtgacatg tgctggacac tgtccatgaa 1620
gcactgagca gaagctggag gcacaacgca ccagacactc acagcaagga tggagctgaa 1680
aacataaccc actctgtcct ggaggcactg ggaagcctag agaaggctgt gagccaagga 1740
gggagggtct tcctttggca tgggatgggg atgaagtaag gagagggact ggacccctg 1800
gaagctgatt cactatgggg ggaggtgtat tgaagtcctc cagacaaccc tcagatttga 1860
tgatttccta gtagaactca cagaaataaa gagctgttat actgtg                1906
```

<210> 149
<211> 238
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 3 de Calicreína 3

<400> 149

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

```
    130                 135                 140
Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
145                 150                 155                 160
Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu
                165                 170                 175
His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Pro Gln Lys Val
            180                 185                 190
Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr Gly Gly Lys Ser Thr
        195                 200                 205
Cys Ser Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Thr Met Pro Ala Leu Pro
    210                 215                 220
Met Val Leu His Gly Ser Leu Val Pro Trp Arg Gly Gly Val
225                 230                 235
```

<210> 150
<211> 1335
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 4 del trancripto de Calicreína 3

<400> 150

```
agccccaagc ttaccacctg cacccggaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct 60
tcctcaccct gtccgtgacg tggattggtg ctgcaccccc catcctgtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca 180
gggcagtctg cggcggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gcccactgca 240
tcaggaagcc aggtgatgac tccagccacg acctcatgct gctccgcctg tcagagcctg 300
ccgagctcac ggatgctgtg aaggtcatgg acctgcccac ccaggagcca gcactgggga 360
ccacctgcta cgcctcaggc tggggcagca ttgaaccaga ggagttcttg accccaaaga 420
aacttcagtg tgtggacctc catgttattt ccaatgacgt gtgtgcgcaa gttcaccctc 480
agaaggtgac caagttcatg ctgtgtgctg gacgctggac agggggcaaa agcacctgct 540
cgggtgattc tggggggccca cttgtctgta atggtgtgct tcaaggtatc acgtcatggg 600
gcagtgaacc atgtgccctg cccgaaaggc cttccctgta caccaaggtg gtgcattacc 660
ggaagtggat caaggacacc atcgtggcca acccctgagc acccctatca acccccctatt 720
gtagtaaact tggaaccttg gaaatgacca ggccaagact caagcctccc cagttctact 780
gacctttgtc cttaggtgtg aggtccaggg ttgctaggaa aagaaatcag cagacacagg 840
tgtagaccag agtgtttctt aaatggtgta attttgtcct ctctgtgtcc tggggaatac 900
tggccatgcc tggagacata tcactcaatt tctctgagga cacagatagg atggggtgtc 960
tgtgttattt gtggggtaca gagatgaaag aggggtggga tccacactga gagagtggag 1020
agtgacatgt gctggacact gtccatgaag cactgagcag aagctggagg cacaacgcac 1080
cagacactca cagcaaggat ggagctgaaa acataaccca ctctgtcctg gaggcactgg 1140
gaagcctaga gaaggctgtg agccaaggag ggagggtctt cctttggcat gggatgggga 1200
tgaagtaagg agagggactg gacccctgg aagctgattc actatggggg gaggtgtatt 1260
gaagtcctcc agacaaccct cagatttgat gatttcctag tagaactcac agaaataaag 1320
agctgttata ctgtg                                                  1335
```

<210> 151
<211> 218
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 4 de Calicreína 3

```
Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
 1               5                  10                  15
Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
            20                  25                  30
```

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

<210> 152
<211> 1341
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 5 del transcrito de Calicreína 3

<400> 152

```
agccccaagc ttaccacctg cacccggaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct 60
tcctcaccct gtccgtgacg tggattggtg ctgcaccct catcctgtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca 180
gggcagtctg cggcggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gcccactgca 240
tcaggaacaa aagcgtgatc ttgctgggtc ggcacagcct gtttcatcct gaagacacag 300
gccaggtatt tcaggtcagc cacagcttcc cacacccgct ctacgatatg agcctcctga 360
agaatcgatt cctcaggcca ggtgatgact ccagcattga accagaggag ttcttgaccc 420
caaagaaact tcagtgtgtg gacctccatg ttatttccaa tgacgtgtgt gcgcaagttc 480
accctcagaa ggtgaccaag ttcatgctgt gtgctggacg ctggacaggg ggcaaaagca 540
cctgctcggg tgattctggg ggcccacttg tctgtaatgg tgtgcttcaa ggtatcacgt 600
catggggcag tgaaccatgt gccctgcccg aaaggccttc cctgtacacc aaggtggtgc 660
attaccggaa gtggatcaag gacaccatcg tggccaaccc ctgagcaccc ctatcaaccc 720
cctattgtag taaacttgga accttggaaa tgaccaggcc aagactcaag cctccccagt 780
tctactgacc tttgtcctta ggtgtgaggt ccagggttgc taggaaaaga aatcagcaga 840
cacaggtgta gaccagagtg tttcttaaat ggtgtaattt tgtcctctct gtgtcctggg 900
gaatactggc catgcctgga gacatatcac tcaatttctc tgaggacaca gataggatgg 960
ggtgtctgtg ttatttgtgg ggtacagaga tgaaagaggg gtgggatcca cactgagaga 1020
gtggagagtg acatgtgctg gacactgtcc atgaagcact gagcagaagc tggaggcaca 1080
acgcaccaga cactcacagc aaggatggag ctgaaaacat aacccactct gtcctggagg 1140
cactgggaag cctagagaag gctgtgagcc aaggagggag ggtcttcctt tggcatggga 1200
tggggatgaa gtaaggagag ggactggacc ccctggaagc tgattcacta tgggggggagg 1260
tgtattgaag tcctccagac aaccctcaga tttgatgatt tcctagtaga actcacagaa 1320
ataaagagct gttatactgt g                                          1341
```

<210> 153
<211> 220

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 5 de Calicreína 3

<400> 153

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

<210> 154
<211> 555
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 6 del transcrito de Calicreína 3

<400> 154

```
agccccaagc ttaccacctg cacccggaga gctgtgtcac catgtgggtc ccggttgtct 60
tcctcaccct gtccgtgacg tggattggtg ctgcaccct catcctgtct cggattgtgg 120
gaggctggga gtgcgagaag cattcccaac cctggcaggt gcttgtggcc tctcgtggca 180
gggcagtctg cggcggtgtt ctggtgcacc cccagtgggt cctcacagct gcccactgca 240
tcaggaagtg agtaggggcc tggggtctgg ggagcaggtg tctgtgtccc agaggaataa 300
cagctgggca ttttccccag gataacctct aaggccagcc ttgggactgg gggagagagg 360
gaaagttctg gttcaggtca catggggagg cagggttggg gctggaccac cctccccatg 420
gctgcctggg tctccatctg tgttcctcta tgtctctttg tgtcgctttc attatgtctc 480
ttggtaactg gcttcggttg tgtctctccg tgtgactatt ttgttctctc tctccctctc 540
ttctctgtct tcagt                                                  555
```

<210> 155
<211> 69
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Isoforma 6 de Calicreína 3

<400> 155

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

<210> 156
<211> 807
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mesotripsina

<400> 156

```
acactctacc accatgaatc cattcctgat ccttgccttt gtgggagctg ctgttgctgt 60
ccccttgac gatgatgaca agattgttgg gggctacacc tgtgaggaga attctctccc 120
ctaccaggtg tccctgaatt ctggctccca cttctgcggt ggctccctca tcagcgaaca 180
gtgggtggta tcagcagctc actgctacaa gacccgcatc caggtgagac tgggagagca 240
caacatcaaa gtcctggagg ggaatgagca gttcatcaat gcggccaaga tcatccgcca 300
ccctaaatac aacagggaca ctctggacaa tgacatcatg ctgatcaaac tctcctcacc 360
tgccgtcatc aatgcccgcg tgtccaccat ctctctgccc accgcccctc cagctgctgg 420
cactgagtgc ctcatctccg gctggggcaa cactctgagc tttggtgctg actacccaga 480
cgagctgaag tgcctggatg ctccggtgct gacccaggct gagtgtaaag cctcctaccc 540
tggaaagatt accaacagca tgttctgtgt gggcttcctt gagggaggca aggattcctg 600
ccagcgtgac tctggtggcc ctgtggtctg caacggacag ctccaaggag ttgtctcctg 660
gggccatggc tgtgcctgga agaacaggcc tggagtctac accaaggtct acaactatgt 720
ggactggatt aaggacacca tcgctgccaa cagctaaagc ccccggtccc tctgcagtct 780
ctataccaat aaagtggccc tgctctc                                     807
```

<210> 157
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mesotripsina

<400> 157

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

```
                85                  90                  95
Pro Lys Tyr Asn Arg Asp Thr Leu Asp Asn Asp Ile Met Leu Ile Lys
            100                 105                 110
Leu Ser Ser Pro Ala Val Ile Asn Ala Arg Val Ser Thr Ile Ser Leu
        115                 120                 125
Pro Thr Ala Pro Pro Ala Ala Gly Thr Glu Cys Leu Ile Ser Gly Trp
    130                 135                 140
Gly Asn Thr Leu Ser Phe Gly Ala Asp Tyr Pro Asp Glu Leu Lys Cys
145                 150                 155                 160
Leu Asp Ala Pro Val Leu Thr Gln Ala Glu Cys Lys Ala Ser Tyr Pro
                165                 170                 175
Gly Lys Ile Thr Asn Ser Met Phe Cys Val Gly Phe Leu Glu Gly Gly
            180                 185                 190
Lys Asp Ser Cys Gln Arg Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly
        195                 200                 205
Gln Leu Gln Gly Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Trp Lys Asn
    210                 215                 220
Arg Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Ile Lys
225                 230                 235                 240
Asp Thr Ile Ala Ala Asn Ser
                245
```

<210> 158
<211> 1055
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Forma B de endopeptidasa E pancreática (B)

<400> 158

```
acctgcattt ccaccacctg ttctgggagt ggggcccagt cagccccctt tgcttacctt 60
ctgccctata ttagagcccc aggttctgtg ccctttttcct atcatcgcaa aactcatgat 120
gctccggctg ctcagttccc tcctccttgt ggccgttgcc tcaggctatg gcccaccttc 180
ctctcgccct tccagccgcg ttgtcaatgg tgaggatgcg gtcccctaca gctggccctg 240
gcaggtttcc ctgcagtatg agaaaagcgg aagcttctac cacacctgtg gcggtagcct 300
catcgccccc gactgggttg tgactgccgg ccactgcatc tcgagctccc ggacctacca 360
ggtggtgttg ggcgagtacg accgtgctgt gaaggagggc cccgagcagg tgatccccat 420
caactctggg gacctctttg tgcatccact ctggaaccgc tcgtgtgtgg cctgtggcaa 480
tgacatcgcc ctcatcaagc tctcacgcag cgcccagctg ggagacgccg tccagctcgc 540
ctcactccct ccggctggtg acatccttcc caacgagaca ccctgctaca tcaccggctg 600
gggccgtctc tataccaacg ggccactccc agacaagctg caggaggccc tgctgccggt 660
ggtggactat gaacactgct ccaggtggaa ctggtggggt tcctccgtga agaagaccat 720
ggtgtgtgct ggaggggaca tccgctccgg ctgcaatggt gactctggag gacccctcaa 780
ctgccccaca gaggatggtg gctggcaggt ccatggcgtg accagctttg tttctgcctt 840
tggctgcaac acccgcagga agcccacggt gttcactcga gtctccgcct tcattgactg 900
gattgaggag accatagcaa gccactagaa ccaaggccca gctggcagtg ctgatcgatc 960
ccacatcctg aataaagaat aaagatctct cagaaaattc caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa                           1055
```

<210> 159
<211> 270
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Forma B de endopeptidasa E pancreática (B)

<400> 159

```
Met Met Leu Arg Leu Leu Ser Ser Leu Leu Leu Val Ala Val Ala Ser
```

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

<210> 160
<211> 941
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Forma B de elastasa pancreática II (Homos sapiens) (IIB)

<400> 160

```
cttacagaac tcccacggac acaccatgat taggaccctg ctgctgtcca ctttggtggc 60
tggagccctc agttgtgggg tctccactta cgcgcctgat atgtctagga tgcttggagg 120
tgaagaagcg aggcccaaca gctggccctg gcaggtctcc ctgcagtaca gctccaatgg 180
ccagtggtac cacacctgcg gagggtccct gatagccaac agctgggtcc tgacggctgc 240
ccactgcatc agctcctccg ggatctaccg cgtgatgctg ggccagcata acctctacgt 300
tgcagagtcc ggctcgctgg ccgtcagtgt ctctaagatt gtggtgcaca aggactggaa 360
ctccgaccag gtctccaaag ggaacgacat tgccctgctc aaactggcta accccgtctc 420
cctcaccgac aagatccagc tggcctgcct ccctcctgcc ggcaccattc tacccaacaa 480
ctacccctgc tacgtcacgg gctggggaag gctgcagacc aacggggctc tccctgatga 540
cctgaagcag ggccggttgc tggttgtgga ctatgccacc tgctccagct ctggctggtg 600
gggcagcacc gtgaagacga atatgatctg tgctgggggt gatggcgtga tatgcacctg 660
caacggagac tccggtgggc cgctgaactg tcaggcatct gacggccggt gggaggtgca 720
tggcatcggc agcctcacgt cggtccttgg ttgcaactac tactacaagc cctccatctt 780
cacgcgggtc tccaactaca acgactggat caattcggtg attgcaaata actaaccaaa 840
agaagtccct gggactgttt cagacttgga aaggtcacag aaggaaaata atattatata 900
aagtgacaac tatgcaaatc acaaaaaaaa aaaaaaaaaa a                     941
```

<210> 161
<211> 269
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Forma B de elastasa pancreática II (Homos sapiens) (IIB)

<400> 161

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

<210> 162
<211> 2048
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Factor de coagulación XIIa

<400> 162

```
ctattgatct ggactcctgg ataggcagct ggaccaacgg acggacgcca tgagggctct 60
gctgctcctg gggttcctgc tggtgagctt ggagtcaaca ctttcgattc caccttggga 120
agcccccaag gagcataagt acaaagctga agagcacaca gtcgttctca ctgtcaccgg 180
ggagccctgc cacttccccc tccagtacca ccggcagctg taccacaaat gtacccacaa 240
gggccggcca ggccctcagc cctggtgtgc taccaccccc aactttgatc aggaccagcg 300
atggggatac tgtttggagc ccaagaaagt gaaagaccac tgcagcaaac acagcccctg 360
ccagaaagga gggacctgtg tgaacatgcc aagcggcccc cactgtctct gtccacaaca 420
```

```
cctcactgga aaccactgcc agaaagagaa gtgctttgag cctcagcttc tccggttttt 480
ccacaagaat gagatatggt atagaactga gcaagcagct gtggccagat gccagtgcaa 540
gggtcctgat gcccactgcc agcggctggc cagccaggcc tgccgcacca acccgtgcct 600
ccatgggggt cgctgcctag aggtggaggg ccaccgcctg tgccactgcc cggtgggcta 660
caccggaccc ttctgcgacg tggacaccaa ggcaagctgc tatgatggcc gcgggctcag 720
ctaccgcggc ctggccagga ccacgctctc gggtgcgccc tgtcagccgt gggcctcgga 780
ggccacctac cggaacgtga ctgccgagca agcgcggaac tggggactgg gcggccacgc 840
cttctgccgg aacccggaca acgacatccg cccgtggtgc ttcgtgctga accgcgaccg 900
gctgagctgg gagtactgcg acctggcaca gtgccagacc ccaacccagg cggcgcctcc 960
gaccccggtg tcccctaggc ttcatgtccc actcatgccc gcgcagccgg caccgccgaa 1020
gcctcagccc acgacccgga ccccgcctca gtcccagacc ccgggagcct tgccggcgaa 1080
gcgggagcag ccgccttccc tgaccaggaa cggcccactg agctgcgggc agcggctccg 1140
caagagtctg tcttcgatga cccgcgtcgt tggcgggctg gtggcgctac gcggggcgca 1200
cccctacatc gccgcgctgt actggggcca cagtttctgc gccggcagcc tcatcgcccc 1260
ctgctgggtg ctgacggccg ctcactgcct gcaggaccgg cccgcacccg aggatctgac 1320
ggtggtgctc ggccaggaac gccgtaacca cagctgtgag ccgtgccaga cgttggccgt 1380
gcgctcctac cgcttgcacg aggccttctc gcccgtcagc taccagcacg acctggctct 1440
gttgcgcctt caggaggatg cggacggcag ctgcgcgctc ctgtcgcctt acgttcagcc 1500
ggtgtgcctg ccaagcggcg ccgcgcgacc ctccgagacc acgctctgcc aggtggccgg 1560
ctggggccac cagttcgagg gggcggagga atatgccagc ttcctgcagg aggcgcaggt 1620
accgttcctc tccctggagc gctgctcagc cccggacgtg cacggatcct ccatcctccc 1680
cggcatgctc tgcgcagggt tcctcgaggg cggcaccgat gcgtgccagg gtgattccgg 1740
aggcccgctg gtgtgtgagg accaagctgc agagcgccgg ctcaccctgc aaggcatcat 1800
cagctgggga tcgggctgtg gtgaccgcaa caagccaggc gtctacaccg atgtggccta 1860
ctacctggcc tggatccggg agcacaccgt ttcctgattg ctcagggact catctttccc 1920
tccttggtga ttccgcagtg agagagtggc tggggcatgg aaggcaagat tgtgtcccat 1980
tcccccagtg cggccagctc cgcgccagga tggcgaggaa ctcaataaag tgctttgaaa 2040
atgctgag                                                          2048
```

<210> 163
<211> 615
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Factor de coagulación XIIa

<400> 163

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

```
                180                 185                 190
Glu Gly His Arg Leu Cys His Cys Pro Val Gly Tyr Thr Gly Pro Phe
        195                 200                 205
Cys Asp Val Asp Thr Lys Ala Ser Cys Tyr Asp Gly Arg Gly Leu Ser
    210                 215                 220
Tyr Arg Gly Leu Ala Arg Thr Thr Leu Ser Gly Ala Pro Cys Gln Pro
225                 230                 235                 240
Trp Ala Ser Glu Ala Thr Tyr Arg Asn Val Thr Ala Glu Gln Ala Arg
                245                 250                 255
Asn Trp Gly Leu Gly Gly His Ala Phe Cys Arg Asn Pro Asp Asn Asp
            260                 265                 270
Ile Arg Pro Trp Cys Phe Val Leu Asn Arg Asp Arg Leu Ser Trp Glu
        275                 280                 285
Tyr Cys Asp Leu Ala Gln Cys Gln Thr Pro Thr Gln Ala Ala Pro Pro
    290                 295                 300
Thr Pro Val Ser Pro Arg Leu His Val Pro Leu Met Pro Ala Gln Pro
305                 310                 315                 320
Ala Pro Pro Lys Pro Gln Pro Thr Thr Arg Thr Pro Pro Gln Ser Gln
                325                 330                 335
Thr Pro Gly Ala Leu Pro Ala Lys Arg Glu Gln Pro Pro Ser Leu Thr
            340                 345                 350
Arg Asn Gly Pro Leu Ser Cys Gly Gln Arg Leu Arg Lys Ser Leu Ser
        355                 360                 365
Ser Met Thr Arg Val Val Gly Gly Leu Val Ala Leu Arg Gly Ala His
    370                 375                 380
Pro Tyr Ile Ala Ala Leu Tyr Trp Gly His Ser Phe Cys Ala Gly Ser
385                 390                 395                 400
Leu Ile Ala Pro Cys Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Gln Asp
                405                 410                 415
Arg Pro Ala Pro Glu Asp Leu Thr Val Val Leu Gly Gln Glu Arg Arg
            420                 425                 430
Asn His Ser Cys Glu Pro Cys Gln Thr Leu Ala Val Arg Ser Tyr Arg
        435                 440                 445
Leu His Glu Ala Phe Ser Pro Val Ser Tyr Gln His Asp Leu Ala Leu
    450                 455                 460
Leu Arg Leu Gln Glu Asp Ala Asp Gly Ser Cys Ala Leu Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Tyr Val Gln Pro Val Cys Leu Pro Ser Gly Ala Ala Arg Pro Ser Glu
                485                 490                 495
Thr Thr Leu Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly His Gln Phe Glu Gly Ala
            500                 505                 510
Glu Glu Tyr Ala Ser Phe Leu Gln Glu Ala Gln Val Pro Phe Leu Ser
        515                 520                 525
Leu Glu Arg Cys Ser Ala Pro Asp Val His Gly Ser Ser Ile Leu Pro
    530                 535                 540
Gly Met Leu Cys Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Thr Asp Ala Cys Gln
545                 550                 555                 560
Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Glu Asp Gln Ala Ala Glu Arg
                565                 570                 575
Arg Leu Thr Leu Gln Gly Ile Ile Ser Trp Gly Ser Gly Cys Gly Asp
            580                 585                 590
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Asp Val Ala Tyr Tyr Leu Ala Trp
        595                 600                 605
Ile Arg Glu His Thr Val Ser
    610                 615
```

<210> 164
<211> 2245
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína plasmática

<400> 164

```
agaacagctt gaagaccgtt catttttaag tgacaagaga ctcacctcca agaagcaatt 60
gtgttttcag aatgatttta ttcaagcaag caacttattt catttccttg tttgctacag 120
tttcctgtgg atgtctgact caactctatg aaaacgcctt cttcagaggt ggggatgtag 180
cttccatgta caccccaaat gcccaatact gccagatgag gtgcacattc cacccaaggt 240
gtttgctatt cagttttctt ccagcaagtt caatcaatga catggagaaa aggtttggtt 300
gcttcttgaa agatagtgtt acaggaaccc tgccaaaagt acatcgaaca ggtgcagttt 360
ctggacattc cttgaagcaa tgtggtcatc aaataagtgc ttgccatcga gacatttata 420
aaggagttga tatgagagga gtcaatttta atgtgtctaa ggttagcagt gttgaagaat 480
gccaaaaaag gtgcaccaat aacattcgct gccagttttt ttcatatgcc acgcaaacat 540
ttcacaaggc agagtaccgg aacaattgcc tattaaagta cagtcccgga ggaacaccta 600
ccgctataaa ggtgctgagt aacgtggaat ctggattctc actgaagccc tgtgcccttt 660
cagaaattgg ttgccacatg aacatcttcc agcatcttgc gttctcagat gtggatgttg 720
ccagggttct cactccagat gcttttgtgt gtcggaccat ctgcacctat caccccaact 780
gcctcttctt tacattctat acaaatgtat ggaaaatcga gtcacaaaga aatgtttgtc 840
ttcttaaaac atctgaaagt ggcacaccaa gttcctctac tcctcaagaa aacaccatat 900
ctggatatag ccttttaacc tgcaaaagaa ctttacctga accctgccat tctaaaattt 960
acccgggagt tgactttgga ggagaagaat tgaatgtgac ttttgttaaa ggagtgaatg 1020
tttgccaaga gacttgcaca aagatgattc gctgtcagtt tttcacttat tctttactcc 1080
cagaagactg taaggaagag aagtgtaagt gtttcttaag attatctatg gatggttctc 1140
caactaggat tgcgtatggg acacaaggga gctctggtta ctctttgaga ttgtgtaaca 1200
ctggggacaa ctctgtctgc acaacaaaaa caagcacacg cattgttgga ggaacaaact 1260
cttcttgggg agagtggccc tggcaggtga gcctgcaggt gaagctgaca gctcagaggc 1320
acctgtgtgg agggtcactc ataggacacc agtgggtcct cactgctgcc cactgctttg 1380
atgggcttcc cctgcaggat gtttggcgca tctatagtgg cattttaaat ctgtcagaca 1440
ttacaaaaga tacacctttc tcacaaataa aagagattat tattcaccaa aactataaag 1500
tctcagaagg gaatcatgat atcgccttga taaaactcca ggctcctttg aattacactg 1560
aattccaaaa accaatatgc ctaccttcca aaggtgacac aagcacaatt tataccaact 1620
gttgggtaac cggatggggc ttctcgaagg agaaaggtga aatccaaaat attctacaaa 1680
aggtaaatat tcctttggta acaaatgaag aatgccagaa aagatatcaa gattataaaa 1740
taacccaacg gatggtctgt gctggctata aagaaggggg aaaagatgct tgtaagggag 1800
attcaggtgg tcccttagtt tgcaaacaca acggaatgtg gcgtttggtg ggcatcacaa 1860
gctggggtga aggctgtgcc cgcagggagc aacctggtgt ctacaccaaa gtcgctgagt 1920
acatggactg gattttagag aaaacacaga gcagtgatgg aaaagctcag atgcagtcac 1980
cagcatgaga agcagtccag agtctaggca atttttacaa cctgagttca agtcaaattc 2040
tgagcctggg gggtcctcat ctgcaaagca tggagagtgg catcttcttt gcatcctaag 2100
gacgaaagac acagtgcact cagagctgct gaggacaatg tctgctgaag cccgctttca 2160
gcacgccgta accaggggct gacaatgcga ggtcgcaact gagatctcca tgactgtgtg 2220
ttgtgaaata aaatggtgaa agatc                                       2245
```

<210> 165
<211> 638
<212> PRT <213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína plasmática

<400> 165

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

```
Ala Ser Ser Ile Asn Asp Met Glu Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys
65                  70                  75                  80
Asp Ser Val Thr Gly Thr Leu Pro Lys Val His Arg Thr Gly Ala Val
                85                  90                  95
Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His
            100                 105                 110
Arg Asp Ile Tyr Lys Gly Val Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val
        115                 120                 125
Ser Lys Val Ser Ser Val Glu Glu Cys Gln Lys Arg Cys Thr Asn Asn
    130                 135                 140
Ile Arg Cys Gln Phe Phe Ser Tyr Ala Thr Gln Thr Phe His Lys Ala
145                 150                 155                 160
Glu Tyr Arg Asn Asn Cys Leu Leu Lys Tyr Ser Pro Gly Gly Thr Pro
                165                 170                 175
Thr Ala Ile Lys Val Leu Ser Asn Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys
            180                 185                 190
Pro Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys His Met Asn Ile Phe Gln His
        195                 200                 205
Leu Ala Phe Ser Asp Val Asp Val Ala Arg Val Leu Thr Pro Asp Ala
    210                 215                 220
Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Tyr His Pro Asn Cys Leu Phe Phe
225                 230                 235                 240
Thr Phe Tyr Thr Asn Val Trp Lys Ile Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
                245                 250                 255
Leu Leu Lys Thr Ser Glu Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Thr Pro Gln
            260                 265                 270
Glu Asn Thr Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Lys Arg Thr Leu
        275                 280                 285
Pro Glu Pro Cys His Ser Lys Ile Tyr Pro Gly Val Asp Phe Gly Gly
    290                 295                 300
Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val Lys Gly Val Asn Val Cys Gln Glu
305                 310                 315                 320
Thr Cys Thr Lys Met Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Leu
                325                 330                 335
Pro Glu Asp Cys Lys Glu Glu Lys Cys Lys Cys Phe Leu Arg Leu Ser
            340                 345                 350
Met Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Gln Gly Ser Ser
        355                 360                 365
Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Asn Thr Gly Asp Asn Ser Val Cys Thr
    370                 375                 380
Thr Lys Thr Ser Thr Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Trp Gly
385                 390                 395                 400
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Thr Ala Gln Arg
                405                 410                 415
His Leu Cys Gly Gly Ser Leu Ile Gly His Gln Trp Val Leu Thr Ala
            420                 425                 430
Ala His Cys Phe Asp Gly Leu Pro Leu Gln Asp Val Trp Arg Ile Tyr
        435                 440                 445
Ser Gly Ile Leu Asn Leu Ser Asp Ile Thr Lys Asp Thr Pro Phe Ser
    450                 455                 460
Gln Ile Lys Glu Ile Ile Ile His Gln Asn Tyr Lys Val Ser Glu Gly
465                 470                 475                 480
Asn His Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Ala Pro Leu Asn Tyr Thr
                485                 490                 495
Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Thr Ser Thr
            500                 505                 510
Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Phe Ser Lys Glu Lys
        515                 520                 525
Gly Glu Ile Gln Asn Ile Leu Gln Lys Val Asn Ile Pro Leu Val Thr
    530                 535                 540
Asn Glu Glu Cys Gln Lys Arg Tyr Gln Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Arg
```

```
545                 550                 555                 560
Met Val Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly
                565                 570                 575
Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Asn Gly Met Trp Arg Leu
            580                 585                 590
Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Arg Glu Gln Pro
        595                 600                 605
Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys
    610                 615                 620
Thr Gln Ser Ser Asp Gly Lys Ala Gln Met Gln Ser Pro Ala
625                 630                 635
```

<210> 166
<211> 2217
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito del factor de coagulación Xla

<400> 166

```
tgctgtactg agagagaatg ttacataaca ttgagaacta gtacaagtaa atattaaagt 60
gaagtgacca tttcctacac aagctcattc agaggaggat gaagaccatt ttggaggaag 120
aaaagcaccc ttattaagaa ttgcagcaag taagccaaca aggtcttttc aggatgattt 180
tcttatatca agtggtacat ttcattttat ttacttcagt ttctggtgaa tgtgtgactc 240
agttgttgaa ggacacctgc tttgaaggag gggacattac tacggtcttc acaccaagcg 300
ccaagtactg ccaggtagtc tgcacttacc acccaagatg tttactcttc actttcacgg 360
cggaatcacc atctgaggat cccacccgat ggtttacttg tgtcctgaaa gacagtgtta 420
cagaaacact gccaagagtg aataggacag cagcgatttc tgggtattct ttcaagcaat 480
gctcacacca aataagcgct tgcaacaaag acatttatgt ggacctagac atgaagggca 540
taaactataa cagctcagtt gccaagagtg ctcaagaatg ccaagaaaga tgcacggatg 600
acgtccactg ccacttttc acgtacgcca caaggcagtt tcccagcctg gagcatcgta 660
acatttgtct actgaagcac acccaaacag ggacaccaac cagaataacg aagctcgata 720
aagtggtgtc tggattttca ctgaaatcct gtgcactttc taatctggct tgtattaggg 780
acattttccc taatacggtg tttgcagaca gcaacatcga cagtgtcatg gctcccgatg 840
cttttgtctg tggccgaatc tgcactcatc atcccggttg cttgtttttt accttctttt 900
cccaggaatg gcccaaagaa tctcaaagaa atctttgtct ccttaaaaca tctgagagtg 960
gattgcccag tacacgcatt aaaaagagca aagctctttc tggtttcagt ctacaaagct 1020
gcaggcacag catcccagtg ttctgccatt cttcatttta ccatgacact gatttcttgg 1080
gagaagaact ggatattgtt gctgcaaaaa gtcacgaggc ctgccagaaa ctgtgcacca 1140
atgccgtccg ctgccagttt tttacctata ccccagccca agcatcctgc aacgaaggga 1200
agggcaagtg ttacttaaag ctttcttcaa acggatctcc aactaaaata cttcacggga 1260
gaggaggcat ctctggatac acattaaggt tgtgtaaaat ggataatgag tgtaccacca 1320
aaatcaagcc caggatcgtt ggaggaactg cgtctgttcg tggtgagtgg ccgtggcagg 1380
tgaccctgca cacaacctca cccactcaga gacacctgtg tggaggctcc atcattggaa 1440
accagtggat attaacagcc gctcactgtt tctatggggt agagtcacct aagattttgc 1500
gtgtctacag tggcatttta aatcaatctg aaataaaaga ggacacatct ttctttgggg 1560
ttcaagaaat aataatccat gatcagtata aaatggcaga aagcgggtat gatattgcct 1620
tgttgaaact ggaaaccaca gtgaattaca cagattctca acgacccata tgcctgcctt 1680
ccaaaggaga tagaaatgta atatacactg attgctgggt gactggatgg gggtacagaa 1740
aactaagaga caaaatacaa aatactctcc agaaagccaa gataccctta gtgaccaacg 1800
aagagtgcca gaagagatac agaggacata aaataaccca taagatgatc tgtgccggct 1860
acagggaagg agggaaggac gcttgcaagg gagattcggg aggccctctg tcctgcaaac 1920
acaatgaggt ctggcatctg gtaggcatca cgagctgggg cgaaggctgt gctcaaaggg 1980
agcggccagg tgtttacacc aacgtggtcg agtacgtgga ctggattctg gagaaaactc 2040
aagcagtgtg aatgggttcc caggggccat tggagtccct gaaggaccca ggatttgctg 2100
ggagagggtg ttgagttcac tgtgccagca tgcttcctcc acagtaacac gctgaagggg 2160
cttggtgttt gtaagaaaat gctagaagaa aacaaactgt cacaagttgt tatgtcc    2217
```

<210> 167

<211> 625
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 del factor de coagulación Xla

<400> 167

```
Met Ile Phe Leu Tyr Gln Val Val His Phe Ile Leu Phe Thr Ser Val
 1               5                  10                  15
Ser Gly Glu Cys Val Thr Gln Leu Leu Lys Asp Thr Cys Phe Glu Gly
            20                  25                  30
Gly Asp Ile Thr Thr Val Phe Thr Pro Ser Ala Lys Tyr Cys Gln Val
        35                  40                  45
Val Cys Thr Tyr His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Thr Phe Thr Ala Glu
    50                  55                  60
Ser Pro Ser Glu Asp Pro Thr Arg Trp Phe Thr Cys Val Leu Lys Asp
65                  70                  75                  80
Ser Val Thr Glu Thr Leu Pro Arg Val Asn Arg Thr Ala Ala Ile Ser
                85                  90                  95
Gly Tyr Ser Phe Lys Gln Cys Ser His Gln Ile Ser Ala Cys Asn Lys
            100                 105                 110
Asp Ile Tyr Val Asp Leu Asp Met Lys Gly Ile Asn Tyr Asn Ser Ser
        115                 120                 125
Val Ala Lys Ser Ala Gln Glu Cys Gln Glu Arg Cys Thr Asp Asp Val
    130                 135                 140
His Cys His Phe Phe Thr Tyr Ala Thr Arg Gln Phe Pro Ser Leu Glu
145                 150                 155                 160
His Arg Asn Ile Cys Leu Leu Lys His Thr Gln Thr Gly Thr Pro Thr
                165                 170                 175
Arg Ile Thr Lys Leu Asp Lys Val Val Ser Gly Phe Ser Leu Lys Ser
            180                 185                 190
Cys Ala Leu Ser Asn Leu Ala Cys Ile Arg Asp Ile Phe Pro Asn Thr
        195                 200                 205
Val Phe Ala Asp Ser Asn Ile Asp Ser Val Met Ala Pro Asp Ala Phe
    210                 215                 220
Val Cys Gly Arg Ile Cys Thr His His Pro Gly Cys Leu Phe Phe Thr
225                 230                 235                 240
Phe Phe Ser Gln Glu Trp Pro Lys Glu Ser Gln Arg Asn Leu Cys Leu
                245                 250                 255
Leu Lys Thr Ser Glu Ser Gly Leu Pro Ser Thr Arg Ile Lys Lys Ser
            260                 265                 270
Lys Ala Leu Ser Gly Phe Ser Leu Gln Ser Cys Arg His Ser Ile Pro
        275                 280                 285
Val Phe Cys His Ser Ser Phe Tyr His Asp Thr Asp Phe Leu Gly Glu
    290                 295                 300
Glu Leu Asp Ile Val Ala Ala Lys Ser His Glu Ala Cys Gln Lys Leu
305                 310                 315                 320
Cys Thr Asn Ala Val Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Thr Pro Ala Gln
                325                 330                 335
Ala Ser Cys Asn Glu Gly Lys Gly Lys Cys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser
            340                 345                 350
Asn Gly Ser Pro Thr Lys Ile Leu His Gly Arg Gly Gly Ile Ser Gly
        355                 360                 365
Tyr Thr Leu Arg Leu Cys Lys Met Asp Asn Glu Cys Thr Thr Lys Ile
    370                 375                 380
Lys Pro Arg Ile Val Gly Gly Thr Ala Ser Val Arg Gly Glu Trp Pro
385                 390                 395                 400
Trp Gln Val Thr Leu His Thr Thr Ser Pro Thr Gln Arg His Leu Cys
                405                 410                 415
Gly Gly Ser Ile Ile Gly Asn Gln Trp Ile Leu Thr Ala Ala His Cys
```

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

<210> 168
<211> 2055
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito del factor de coagulación XIa

<400> 168

```
tgctgtactg agagagaatg ttacataaca ttgagaacta gtacaagtaa atattaaagt 60
gaagtgacca tttcctacac aagctcattc agaggaggat gaagaccatt ttggaggaag 120
aaaagcaccc ttattaagaa ttgcagcaag taagccaaca aggtcttttc aggatgattt 180
tcttatatca agtggtacat ttcattttat ttacttcagt ttctggtgaa tgtgtgactc 240
agttgttgaa ggacacctgc tttgaaggag gggacattac tacggtcttc acaccaagcg 300
ccaagtactg ccaggtagtc tgcacttacc acccaagatg tttactcttc actttcacgg 360
cggaatcacc atctgaggat cccacccgat ggtttacttg tgtcctgaaa gacagtgtta 420
cagaaacact gccaagagtg aataggacag cagcgatttc tgggtattct ttcaagcaat 480
gctcacacca aataagtaac atttgtctac tgaagcacac ccaaacaggg acaccaacca 540
gaataacgaa gctcgataaa gtggtgtctg gattttcact gaaatcctgt gcactttcta 600
atctggcttg tattagggac attttcccta atacggtgtt tgcagacagc aacatcgaca 660
gtgtcatggc tcccgatgct tttgtctgtg gccgaatctg cactcatcat cccggttgct 720
tgtttttac cttcttttcc caggaatggc ccaaagaatc tcaaagaaat ctttgtctcc 780
ttaaaacatc tgagagtgga ttgcccagta cacgcattaa aaagagcaaa gctctttctg 840
gtttcagtct acaaagctgc aggcacagca tcccagtgtt ctgccattct tcatttacc 900
atgacactga tttcttggga gaagaactgg atattgttgc tgcaaaaagt cacgaggcct 960
gccagaaact gtgcaccaat gccgtccgct gccagttttt tacctatacc ccagcccaag 1020
catcctgcaa cgaagggaag ggcaagtgtt acttaaagct ttcttcaaac ggatctccaa 1080
ctaaaatact tcacgggaga ggaggcatct ctggatacac attaaggttg tgtaaaatgg 1140
ataatgagtg taccaccaaa atcaagccca ggatcgttgg aggaactgcg tctgttcgtg 1200
gtgagtggcc gtggcaggtg accctgcaca caacctcacc cactcagaga cacctgtgtg 1260
gaggctccat cattggaaac cagtggatat taacagccgc tcactgtttc tatggggtag 1320
agtcacctaa gattttgcgt gtctacagtg gcattttaaa tcaatctgaa ataaaagagg 1380
```

```
acacatcttt ctttggggtt caagaaataa taatccatga tcagtataaa atggcagaaa 1440
gcgggtatga tattgccttg ttgaaactgg aaaccacagt gaattacaca gattctcaac 1500
gacccatatg cctgccttcc aaaggagata gaaatgtaat atacactgat tgctgggtga 1560
ctggatgggg gtacagaaaa ctaagagaca aaatacaaaa tactctccag aaagccaaga 1620
taccettagt gaccaacgaa gagtgccaga agagatacag aggacataaa ataacccata 1680
agatgatctg tgccggctac agggaaggag ggaaggacgc ttgcaaggga gattcgggag 1740
gccctctgtc ctgcaaacac aatgaggtct ggcatctggt aggcatcacg agctggggcg 1800
aaggctgtgc tcaaagggag cggccaggtg tttacaccaa cgtggtcgag tacgtggact 1860
ggattctgga gaaaactcaa gcagtgtgaa tgggttccca ggggccattg gagtccctga 1920
aggacccagg atttgctggg agagggtgtt gagttcactg tgccagcatg cttcctccac 1980
agtaacacgc tgaaggggct tggtgtttgt aagaaaatgc tagaagaaaa caaactgtca 2040
caagttgtta tgtcc                                                  2055
```

<210> 169
<211> 571
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 del factor de coagulación Xla

<400> 169

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

```
305                 310                 315                 320
Lys Met Asp Asn Glu Cys Thr Thr Lys Ile Lys Pro Arg Ile Val Gly
                325                 330                 335
Gly Thr Ala Ser Val Arg Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val Thr Leu His
            340                 345                 350
Thr Thr Ser Pro Thr Gln Arg His Leu Cys Gly Gly Ser Ile Ile Gly
        355                 360                 365
Asn Gln Trp Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Tyr Gly Val Glu Ser
    370                 375                 380
Pro Lys Ile Leu Arg Val Tyr Ser Gly Ile Leu Asn Gln Ser Glu Ile
385                 390                 395                 400
Lys Glu Asp Thr Ser Phe Phe Gly Val Gln Glu Ile Ile Ile His Asp
                405                 410                 415
Gln Tyr Lys Met Ala Glu Ser Gly Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu
            420                 425                 430
Glu Thr Thr Val Asn Tyr Thr Asp Ser Gln Arg Pro Ile Cys Leu Pro
        435                 440                 445
Ser Lys Gly Asp Arg Asn Val Ile Tyr Thr Asp Cys Trp Val Thr Gly
    450                 455                 460
Trp Gly Tyr Arg Lys Leu Arg Asp Lys Ile Gln Asn Thr Leu Gln Lys
465                 470                 475                 480
Ala Lys Ile Pro Leu Val Thr Asn Glu Glu Cys Gln Lys Arg Tyr Arg
                485                 490                 495
Gly His Lys Ile Thr His Lys Met Ile Cys Ala Gly Tyr Arg Glu Gly
            500                 505                 510
Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Cys Lys
        515                 520                 525
His Asn Glu Val Trp His Leu Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly
    530                 535                 540
Cys Ala Gln Arg Glu Arg Pro Gly Val Tyr Thr Asn Val Val Glu Tyr
545                 550                 555                 560
Val Asp Trp Ile Leu Glu Lys Thr Gln Ala Val
                565                 570
```

<210> 170
<211> 2804
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Factor de coagulación IXa

<400> 170

```
accactttca caatctgcta gcaaaggtta tgcagcgcgt gaacatgatc atggcagaat 60
caccaggcct catcaccatc tgccttttag gatatctact cagtgctgaa tgtacagttt 120
ttcttgatca tgaaaacgcc aacaaaattc tgaatcggcc aaagaggtat aattcaggta 180
aattggaaga gtttgttcaa gggaaccttg agagagaatg tatggaagaa aagtgtagtt 240
ttgaagaagc acgagaagtt tttgaaaaca ctgaaagaac aactgaattt tggaagcagt 300
atgttgatgg agatcagtgt gagtccaatc catgtttaaa tggcggcagt tgcaaggatg 360
acattaattc ctatgaatgt tggtgtccct ttggatttga aggaaagaac tgtgaattag 420
atgtaacatg taacattaag aatggcagat gcgagcagtt ttgtaaaaat agtgctgata 480
acaaggtggt ttgctcctgt actgagggat atcgacttgc agaaaaccag aagtcctgtg 540
aaccagcagt gccatttcca tgtggaagag tttctgtttc acaaacttct aagctcaccc 600
gtgctgagac tgtttttcct gatgtggact atgtaaattc tactgaagct gaaaccattt 660
tggataacat cactcaaagc acccaatcat ttaatgactt cactcgggtt gttggtggag 720
aagatgccaa accaggtcaa ttcccttggc aggttgtttt gaatggtaaa gttgatgcat 780
tctgtggagg ctctatcgtt aatgaaaaat ggattgtaac tgctgcccac tgtgttgaaa 840
ctggtgttaa aattacagtt gtcgcaggtg aacataatat tgaggagaca gaacatacag 900
agcaaaagcg aaatgtgatt cgaattattc ctcaccacaa ctacaatgca gctattaata 960
agtacaacca tgacattgcc cttctggaac tggacgaacc cttagtgcta aacagctacg 1020
```

```
ttacacctat ttgcattgct gacaaggaat acacgaacat cttcctcaaa tttggatctg 1080
gctatgtaag tggctgggga agagtcttcc acaaagggag atcagcttta gttcttcagt 1140
accttagagt tccacttgtt gaccgagcca catgtcttcg atctacaaag ttcaccatct 1200
ataacaacat gttctgtgct ggcttccatg aaggaggtag agattcatgt caaggagata 1260
gtgggggacc ccatgttact gaagtggaag ggaccagttt cttaactgga attattagct 1320
ggggtgaaga gtgtgcaatg aaaggcaaat atggaatata taccaaggta tcccggtatg 1380
tcaactggat taaggaaaaa acaaagctca cttaatgaaa gatggatttc caaggttaat 1440
tcattggaat tgaaaattaa cagggcctct cactaactaa tcactttccc atcttttgtt 1500
agatttgaat atatacattc tatgatcatt gctttttctc tttacagggg agaatttcat 1560
attttacctg agcaaattga ttagaaaatg gaaccactag aggaatataa tgtgttagga 1620
aattacagtc atttctaagg gcccagccct tgacaaaatt gtgaagttaa attctccact 1680
ctgtccatca gatactatgg ttctccacta tggcaactaa ctcactcaat tttccctcct 1740
tagcagcatt ccatcttccc gatcttcttt gcttctccaa ccaaaacatc aatgtttatt 1800
agttctgtat acagtacagg atctttggtc tactctatca caaggccagt accacactca 1860
tgaagaaaga acacaggagt agctgagagg ctaaaactca tcaaaaacac tactcctttt 1920
cctctaccct attcctcaat cttttacctt ttccaaatcc caatccccaa atcagttttt 1980
ctctttctta ctccctctct ccctttttacc ctccatggtc gttaaaggag agatggggag 2040
catcattctg ttatacttct gtacacagtt atacatgtct atcaaaccca gacttgcttc 2100
catagtggag acttgctttt cagaacatag ggatgaagta aggtgcctga aaagtttggg 2160
ggaaaagttt ctttcagaga gttaagttat tttatatata taatatatat ataaaatata 2220
taatatacaa tataaatata tagtgtgtgt gtgtatgcgt gtgtgtagac acacacgcat 2280
acacacatat aatggaagca ataagccatt ctaagagctt gtatggttat ggaggtctga 2340
ctaggcatga tttcacgaag gcaagattgg catatcattg taactaaaaa agctgacatt 2400
gacccagaca tattgtactc tttctaaaaa taataataat aatgctaaca gaaagaagag 2460
aaccgttcgt ttgcaatcta cagctagtag agactttgag gaagaattca acagtgtgtc 2520
ttcagcagtg ttcagagcca agcaagaagt tgaagttgcc tagaccagag gacataagta 2580
tcatgtctcc tttaactagc ataccccgaa gtggagaagg gtgcagcagg ctcaaaggca 2640
taagtcattc caatcagcca actaagttgt ccttttctgg tttcgtgttc accatggaac 2700
attttgatta tagttaatcc ttctatcttg aatcttctag agagttgctg accaactgac 2760
gtatgtttcc ctttgtgaat taataaactg gtgttctggt tcat                  2804
```

<210> 171
<211> 461
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Factor de coagulación IXa

<400> 171

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

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

<210> 172
<211> 2478
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito del factor de coagulación VIIa

<400> 172

```
agtcccatgg ggaatgtcaa caggcagggg cagcactgca gagatttcat catggtctcc 60
caggccctca ggctcctctg ccttctgctt gggcttcagg gctgcctggc tgcaggcggg 120
gtcgctaagg cctcaggagg agaaacacgg gacatgccgt ggaagccggg gcctcacaga 180
gtcttcgtaa cccaggagga agcccacggc gtcctgcacc ggcgccggcg cgccaacgcg 240
ttcctggagg agctgcggcc gggctccctg gagagggagt gcaaggagga gcagtgctcc 300
ttcgaggagg cccgggagat cttcaaggac gcggagagga cgaagctgtt ctggatttct 360
tacagtgatg gggaccagtg tgcctcaagt ccatgccaga atggggctc ctgcaaggac 420
cagctccagt cctatatctg cttctgcctc cctgccttcg agggccggaa ctgtgagacg 480
cacaaggatg accagctgat ctgtgtgaac gagaacggcg gctgtgagca gtactgcagt 540
gaccacacgg gcaccaagcg ctcctgtcgg tgccacgagg ggtactctct gctggcagac 600
ggggtgtcct gcacacccac agttgaatat ccatgtggaa aaatacctat tctagaaaaa 660
agaaatgcca gcaaacccca aggccgaatt gtgggggggca aggtgtgccc caaaggggag 720
tgtccatggc aggtcctgtt gttggtgaat ggagctcagt tgtgtggggg gaccctgatc 780
```

```
aacaccatct gggtggtctc cgcggcccac tgtttcgaca aaatcaagaa ctggaggaac 840
ctgatcgcgg tgctgggcga gcacgacctc agcgagcacg acggggatga gcagagccgg 900
cgggtggcgc aggtcatcat ccccagcacg tacgtcccgg gcaccaccaa ccacgacatc 960
gcgctgctcc gcctgcacca gcccgtggtc ctcactgacc atgtggtgcc cctctgcctg 1020
cccgaacgga cgttctctga gaggacgctg gccttcgtgc gcttctcatt ggtcagcggc 1080
tggggccagc tgctggaccg tggcgccacg gccctggagc tcatggtgct caacgtgccc 1140
cggctgatga cccaggactg cctgcagcag tcacggaagg tgggagactc cccaaatatc 1200
acggagtaca tgttctgtgc cggctactcg gatggcagca aggactcctg caagggggac 1260
agtggaggcc cacatgccac ccactaccgg ggcacgtggt acctgacggg catcgtcagc 1320
tggggccagg gctgcgcaac cgtgggccac tttggggtgt acaccagggt ctcccagtac 1380
atcgagtggc tgcaaaagct catgcgctca gagccacgcc caggagtcct cctgcgagcc 1440
ccatttccct agcccagcag ccctggcctg tggagagaaa gccaaggctg cgtcgaactg 1500
tcctggcacc aaatcccata tattcttctg cagttaatgg ggtagaggag ggcatgggag 1560
ggagggagag gtggggaggg agacagagac agaaacagag agagacagag acagagagag 1620
actgagggag agactctgag gacatggaga gagactcaaa gagactccaa gattcaaaga 1680
gactaataga gacacagaga tggaatagaa aagatgagag gcagaggcag acaggcgctg 1740
gacagagggg caggggagtg ccaaggttgt cctggaggca gacagcccag ctgagcctcc 1800
ttacctccct tcagccaagc cccacctgca cgtgatctgc tggccctcag gctgctgctc 1860
tgccttcatt gctggagaca gtagaggcat gaacacacat ggatgcacac acacacacgc 1920
caatgcacac acacagagat atgcacacac acggatgcac acacagatgg tcacacagag 1980
atacgcaaac acaccgatgc acacgcacat agagatatgc acacacagat gcacacacag 2040
atatacacat ggatgcacgc acatgccaat gcacgcacac atcagtgcac acggatgcac 2100
agagatatgc acacaccgat gtgcgcacac acagatatgc acacacatgg atgagcacac 2160
acacaccaag tgcgcacaca caccgatgta cacacacaga tgcacacaca gatgcacaca 2220
caccgatgct gactccatgt gtgctgtcct ctgaaggcgg ttgtttagct ctcacttttc 2280
tggttcttat ccattatcat cttcacttca gacaattcag aagcatcacc atgcatggtg 2340
gcgaatgccc ccaaactctc ccccaaatgt atttctccct tcgctgggtg ccgggctgca 2400
cagactattc cccacctgct tcccagcttc acaataaacg gctgcgtctc ctccgcacac 2460
ctgtggtgcc tgccaccc                                              2478
```

<210> 173
<211> 466
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 del factor de coagulación VIIa

<400> 173

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

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

<210> 174
<211> 2412
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito del factor de coagulación VIIa

<400> 174

```
agtcccatgg ggaatgtcaa caggcagggg cagcactgca gagatttcat catggtctcc 60
caggccctca ggctcctctg ccttctgctt gggcttcagg gctgcctggc tgcagtcttc 120
gtaacccagg aggaagccca cggcgtcctg caccggcgcc ggcgcgccaa cgcgttcctg 180
gaggagctgc ggccgggctc cctggagagg gagtgcaagg aggagcagtg ctccttcgag 240
gaggcccggg agatcttcaa ggacgcggag aggacgaagc tgttctggat ttcttacagt 300
gatggggacc agtgtgcctc aagtccatgc cagaatgggg gctcctgcaa ggaccagctc 360
cagtcctata tctgcttctg cctccctgcc ttcgagggcc ggaactgtga gacgcacaag 420
gatgaccagc tgatctgtgt gaacgagaac ggcggctgtg agcagtactg cagtgaccac 480
acgggcacca agcgctcctg tcggtgccac gaggggtact ctctgctggc agacggggtg 540
tcctgcacac ccacagttga atatccatgt ggaaaaatac ctattctaga aaaaagaaat 600
gccagcaaac cccaaggccg aattgtgggg ggcaaggtgt gccccaaagg ggagtgtcca 660
tggcaggtcc tgttgttggt gaatggagct cagttgtgtg gggggaccct gatcaacacc 720
```

```
atctgggtgg tctccgcggc ccactgtttc gacaaaatca agaactggag gaacctgatc 780
gcggtgctgg gcgagcacga cctcagcgag cacgacgggg atgagcagag ccggcgggtg 840
gcgcaggtca tcatccccag cacgtacgtc ccgggcacca ccaaccacga catcgcgctg 900
ctccgcctgc accagcccgt ggtcctcact gaccatgtgg tgcccctctg cctgcccgaa 960
cggacgttct ctgagaggac gctggccttc gtgcgcttct cattggtcag cggctggggc 1020
cagctgctgg accgtggcgc cacggccctg gagctcatgg tgctcaacgt gccccggctg 1080
atgacccagg actgcctgca gcagtcacgg aaggtgggag actccccaaa tatcacggag 1140
tacatgttct gtgccggcta ctcggatggc agcaaggact cctgcaaggg ggacagtgga 1200
ggcccacatg ccacccacta ccggggcacg tggtacctga cgggcatcgt cagctggggc 1260
cagggctgcg caaccgtggg ccactttggg gtgtacacca gggtctccca gtacatcgag 1320
tggctgcaaa agctcatgcg ctcagagcca cgcccaggag tcctcctgcg agccccattt 1380
ccctagccca gcagccctgg cctgtggaga gaaagccaag gctgcgtcga actgtcctgg 1440
caccaaatcc catatattct tctgcagtta atggggtaga ggagggcatg ggagggaggg 1500
agaggtgggg agggagacag agacagaaac agagagagac agagacagag agagactgag 1560
ggagagactc tgaggacatg gagagagact caaagagact ccaagattca aagagactaa 1620
tagagacaca gagatggaat agaaaagatg agaggcagag gcagacaggc gctggacaga 1680
ggggcagggg agtgccaagg ttgtcctgga ggcagacagc ccagctgagc ctccttacct 1740
cccttcagcc aagccccacc tgcacgtgat ctgctggccc tcaggctgct gctctgcctt 1800
cattgctgga gacagtagag gcatgaacac acatggatgc acacacacac acgccaatgc 1860
acacacacag agatatgcac acacacggat gcacacacag atggtcacac agagatacgc 1920
aaacacaccg atgcacacgc acatagagat atgcacacac agatgcacac acagatatac 1980
acatggatgc acgcacatgc caatgcacgc acacatcagt gcacacggat gcacagagat 2040
atgcacacac cgatgtgcgc acacacagat atgcacacac atggatgagc acacacacac 2100
caagtgcgca cacacaccga tgtacacaca cagatgcaca cacagatgca cacacaccga 2160
tgctgactcc atgtgtgctg tcctctgaag gcggttgttt agctctcact tttctggttc 2220
ttatccatta tcatcttcac ttcagacaat tcagaagcat caccatgcat ggtggcgaat 2280
gcccccaaac tctcccccaa atgtatttct cccttcgctg ggtgccgggc tgcacagact 2340
attccccacc tgcttcccag cttcacaata aacggctgcg tctcctccgc acacctgtgg 2400
tgcctgccac cc                                                    2412
```

<210> 175
<211> 444
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 del factor de coagulación VIIa

<400> 175

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

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

<210> 176
<211> 1502
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Factor de coagulación Xa

<400> 176

```
cagggacaca gtactcggcc acaccatggg gcgcccactg cacctcgtcc tgctcagtgc 60
ctccctggct ggcctcctgc tgctcgggga aagtctgttc atccgcaggg agcaggccaa 120
caacatcctg gcgagggtca cgagggccaa ttcctttctt gaagagatga agaaaggaca 180
cctcgaaaga gagtgcatgg aagagacctg ctcatacgaa gaggcccgcg aggtctttga 240
ggacagcgac aagacgaatg aattctggaa taaatacaaa gatggcgacc agtgtgagac 300
cagtccttgc cagaaccagg gcaaatgtaa agacggcctc ggggaataca cctgcacctg 360
tttagaagga ttcgaaggca aaaactgtga attattcaca cggaagctct gcagcctgga 420
caacggggac tgtgaccagt tctgccacga ggaacagaac tctgtggtgt gctcctgcgc 480
ccgcgggtac accctggctg acaacggcaa ggcctgcatt cccacagggc cctacccctg 540
tgggaaacag accctggaac gcaggaagag gtcagtggcc caggccacca gcagcagcgg 600
ggaggccccc gacagcatca catggaagcc atatgatgca gccgacctgg accccaccga 660
gaacccctcc gacctgcttg acttcaacca gacgcagcct gagaggggcg acaacaacct 720
caccaggatc gtgggaggcc aggaatgcaa ggacggggag tgtccctggc aggccctgct 780
catcaatgag gaaaacgagg gtttctgtgg tggaaccatt ctgagcgagt tctacatcct 840
aacggcagcc cactgtctct accaagccaa gagattcaag gtgagggtag gggaccggaa 900
cacggagcag gaggagggcg gtgaggcggt gcacgaggtg gaggtggtca tcaagcacaa 960
```

```
ccggttcaca aaggagacct atgacttcga catcgccgtg ctccggctca agacccccat 1020
caccttccgc atgaacgtgg cgcctgcctg cctccccgag cgtgactggg ccgagtccac 1080
gctgatgacg cagaagacgg ggattgtgag cggcttcggg cgcacccacg agaagggccg 1140
gcagtccacc aggctcaaga tgctggaggt gccctacgtg gaccgcaaca gctgcaagct 1200
gtccagcagc ttcatcatca cccagaacat gttctgtgcc ggctacgaca ccaagcagga 1260
ggatgcctgc caggggggaca gcgggggccc gcacgtcacc cgcttcaagg acacctactt 1320
cgtgacaggc atcgtcagct ggggagaggg ctgtgcccgt aaggggaagt acgggatcta 1380
caccaaggtc accgccttcc tcaagtggat cgacaggtcc atgaaaacca ggggcttgcc 1440
caaggccaag agccatgccc cggaggtcat aacgtcctct ccattaaagt gagatcccac 1500
tc                                                                1502
```

<210> 177
<211> 488
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Factor de coagulación Xa

<400> 177

```
Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly
 1               5                  10                  15
Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn
            20                  25                  30
Asn Ile Leu Ala Arg Val Thr Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met
        35                  40                  45
Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr
    50                  55                  60
Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe
65                  70                  75                  80
Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln
                85                  90                  95
Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys
            100                 105                 110
Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu
        115                 120                 125
Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln
    130                 135                 140
Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn
145                 150                 155                 160
Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr
                165                 170                 175
Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly
            180                 185                 190
Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu
        195                 200                 205
Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln
    210                 215                 220
Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu
225                 230                 235                 240
Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu
                245                 250                 255
Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu
            260                 265                 270
Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val
        275                 280                 285
Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu
    290                 295                 300
Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp
305                 310                 315                 320
Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met
```

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

<210> 178
<211> 1997
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Trombina

<400> 178

```
aattcctcag tgacccagga gctgacacac tatggcgcac gtccgaggct tgcagctgcc 60
tggctgcctg gccctggctg ccctgtgtag ccttgtgcac agccagcatg tgttcctggc 120
tcctcagcaa gcacggtcgc tgctccagcg ggtccggcga gccaacacct tcttggagga 180
ggtgcgcaag ggcaacctag agcgagagtg cgtggaggag acgtgcagct acgaggaggc 240
cttcgaggct ctggagtcct ccacggctac ggatgtgttc tgggccaagt acacagcttg 300
tgagacagcg aggacgcctc gagataagct tgctgcatgt ctggaaggta actgtgctga 360
gggtctgggt acgaactacc gagggcatgt gaacatcacc cggtcaggca ttgagtgcca 420
gctatggagg agtcgctacc cacataagcc tgaaatcaac tccactaccc atcctggggc 480
cgacctacag gagaatttct gccgcaaccc cgacagcagc accacgggac cctggtgcta 540
cactacagac cccaccgtga ggaggcagga atgcagcatc cctgtctgtg gccaggatca 600
agtcactgta gcgatgactc cacgctccga aggctccagt gtgaatctgt cacctccatt 660
ggagcagtgt gtccctgatc gggggcagca gtaccagggg cgcctggcgg tgaccacaca 720
tgggctcccc tgcctggcct gggccagcgc acaggccaag gccctgagca agcaccagga 780
cttcaactca gctgtgcagc tggtggagaa cttctgccgc aacccagacg gggatgagga 840
gggcgtgtgg tgctatgtgg ccgggaagcc tggcgacttt gggtactgcg acctcaacta 900
ttgtgaggag gccgtggagg aggagacagg agatgggctg gatgaggact cagacagggc 960
catcgaaggg cgtaccgcca ccagtgagta ccagactttc ttcaatccga ggaccctttgg 1020
ctcgggagag gcagactgtg ggctgcgacc tctgttcgag aagaagtcgc tggaggacaa 1080
aaccgaaaga gagctcctgg aatcctacat cgacgggcgc attgtggagg gctcggatgc 1140
agagatcggc atgtcacctt ggcaggtgat gcttttccgg aagagtcccc aggagctgct 1200
gtgtggggcc agcctcatca gtgaccgctg ggtcctcacc gccgcccact gcctcctgta 1260
cccgccctgg gacaagaact tcaccgagaa tgaccttctg gtgcgcattg gcaagcactc 1320
ccgcacaagg tacgagcgaa acattgaaaa gatatccatg ttggaaaaga tctacatcca 1380
ccccaggtac aactggcggg agaacctgga ccgggacatt gccctgatga agctgaagaa 1440
gcctgttgcc ttcagtgact acattcaccc tgtgtgtctg cccgacaggg agacggcagc 1500
cagcttgctc caggctggat acaaggggcg ggtgacaggc tggggcaacc tgaaggagac 1560
gtggacagcc aacgttggta aggggcagcc cagtgtcctg caggtggtga acctgcccat 1620
tgtggagcgg ccggtctgca aggactccac ccggatccgc atcactgaca acatgttctg 1680
tgctggttac aagcctgatg aagggaaacg aggggatgcc tgtgaaggtg acagtggggg 1740
```

```
acccttttgtc atgaagagcc cctttaacaa ccgctggtat caaatgggca tcgtctcatg 1800
gggtgaaggc tgtgaccggg atgggaaata tggcttctac acacatgtgt tccgcctgaa 1860
gaagtggata cagaaggtca ttgatcagtt tggagagtag gggccactca tattctgggc 1920
tcctggaacc aatcccgtga aagaattatt tttgtgtttc taaaactatg gttcccaata 1980
aaagtgactc tcagcgg                                                1997
```

<210> 179
<211> 622
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Trombina

<400> 179

```
Met Ala His Val Arg Gly Leu Gln Leu Pro Gly Cys Leu Ala Leu Ala
 1               5                  10                  15
Ala Leu Cys Ser Leu Val His Ser Gln His Val Phe Leu Ala Pro Gln
            20                  25                  30
Gln Ala Arg Ser Leu Leu Gln Arg Val Arg Arg Ala Asn Thr Phe Leu
        35                  40                  45
Glu Glu Val Arg Lys Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys Val Glu Glu Thr
    50                  55                  60
Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Phe Glu Ala Leu Glu Ser Ser Thr Ala Thr
65                  70                  75                  80
Asp Val Phe Trp Ala Lys Tyr Thr Ala Cys Glu Thr Ala Arg Thr Pro
                85                  90                  95
Arg Asp Lys Leu Ala Ala Cys Leu Glu Gly Asn Cys Ala Glu Gly Leu
            100                 105                 110
Gly Thr Asn Tyr Arg Gly His Val Asn Ile Thr Arg Ser Gly Ile Glu
        115                 120                 125
Cys Gln Leu Trp Arg Ser Arg Tyr Pro His Lys Pro Glu Ile Asn Ser
    130                 135                 140
Thr Thr His Pro Gly Ala Asp Leu Gln Glu Asn Phe Cys Arg Asn Pro
145                 150                 155                 160
Asp Ser Ser Thr Thr Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Thr Asp Pro Thr Val
                165                 170                 175
Arg Arg Gln Glu Cys Ser Ile Pro Val Cys Gly Gln Asp Gln Val Thr
            180                 185                 190
Val Ala Met Thr Pro Arg Ser Glu Gly Ser Ser Val Asn Leu Ser Pro
        195                 200                 205
Pro Leu Glu Gln Cys Val Pro Asp Arg Gly Gln Gln Tyr Gln Gly Arg
    210                 215                 220
Leu Ala Val Thr Thr His Gly Leu Pro Cys Leu Ala Trp Ala Ser Ala
225                 230                 235                 240
Gln Ala Lys Ala Leu Ser Lys His Gln Asp Phe Asn Ser Ala Val Gln
                245                 250                 255
Leu Val Glu Asn Phe Cys Arg Asn Pro Asp Gly Asp Glu Glu Gly Val
            260                 265                 270
Trp Cys Tyr Val Ala Gly Lys Pro Gly Asp Phe Gly Tyr Cys Asp Leu
        275                 280                 285
Asn Tyr Cys Glu Glu Ala Val Glu Glu Glu Thr Gly Asp Gly Leu Asp
    290                 295                 300
Glu Asp Ser Asp Arg Ala Ile Glu Gly Arg Thr Ala Thr Ser Glu Tyr
305                 310                 315                 320
Gln Thr Phe Phe Asn Pro Arg Thr Phe Gly Ser Gly Glu Ala Asp Cys
                325                 330                 335
Gly Leu Arg Pro Leu Phe Glu Lys Lys Ser Leu Glu Asp Lys Thr Glu
            340                 345                 350
Arg Glu Leu Leu Glu Ser Tyr Ile Asp Gly Arg Ile Val Glu Gly Ser
        355                 360                 365
```

```
Asp Ala Glu Ile Gly Met Ser Pro Trp Gln Val Met Leu Phe Arg Lys
    370                 375                 380
Ser Pro Gln Glu Leu Leu Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Asp Arg Trp
385                 390                 395                 400
Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Leu Tyr Pro Pro Trp Asp Lys Asn
                405                 410                 415
Phe Thr Glu Asn Asp Leu Leu Val Arg Ile Gly Lys His Ser Arg Thr
            420                 425                 430
Arg Tyr Glu Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ser Met Leu Glu Lys Ile Tyr
        435                 440                 445
Ile His Pro Arg Tyr Asn Trp Arg Glu Asn Leu Asp Arg Asp Ile Ala
    450                 455                 460
Leu Met Lys Leu Lys Lys Pro Val Ala Phe Ser Asp Tyr Ile His Pro
465                 470                 475                 480
Val Cys Leu Pro Asp Arg Glu Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Ala Gly
                485                 490                 495
Tyr Lys Gly Arg Val Thr Gly Trp Gly Asn Leu Lys Glu Thr Trp Thr
            500                 505                 510
Ala Asn Val Gly Lys Gly Gln Pro Ser Val Leu Gln Val Val Asn Leu
        515                 520                 525
Pro Ile Val Glu Arg Pro Val Cys Lys Asp Ser Thr Arg Ile Arg Ile
    530                 535                 540
Thr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Lys Pro Asp Glu Gly Lys Arg
545                 550                 555                 560
Gly Asp Ala Cys Glu Gly Asp Ser Gly Gly Pro Phe Val Met Lys Ser
                565                 570                 575
Pro Phe Asn Asn Arg Trp Tyr Gln Met Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu
            580                 585                 590
Gly Cys Asp Arg Asp Gly Lys Tyr Gly Phe Tyr Thr His Val Phe Arg
        595                 600                 605
Leu Lys Lys Trp Ile Gln Lys Val Ile Asp Gln Phe Gly Glu
    610                 615                 620
```

<210> 180
<211> 1843
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteína C (activada)

<400> 180

```
ctgcaggggg ggggggggggg gggggctgtc atggcggcag gacggcgaac ttgcagtatc 60
tccacgaccc gcccctacag gtgccagtgc ctccagaatg tggcagctca caagcctcct 120
gctgttcgtg gccacctggg gaatttccgg cacaccagct cctcttgact cagtgttctc 180
cagcagcgag cgtgcccacc aggtgctgcg gatccgcaaa cgtgccaact ccttcctgga 240
ggagctccgt cacagcagcc tggagcggga gtgcatagag gagatctgtg acttcgagga 300
ggccaaggaa attttccaaa atgtggatga cacactggcc ttctggtcca agcacgtcga 360
cggtgaccag tgcttggtct tgcccttgga gcacccgtgc gccagcctgt gctgcgggca 420
cggcacgtgc atcgacggca tcggcagctt cagctgcgac tgccgcagcg gctgggaggg 480
ccgcttctgc cagcgcgagg tgagcttcct caattgctcg ctggacaacg gcggctgcac 540
gcattactgc ctagaggagg tgggctggcg gcgctgtagc tgtgcgcctg gctacaagct 600
gggggacgac ctcctgcagt gtcaccccgc agtgaagttc ccttgtggga ggccctggaa 660
gcggatggag aagaagcgca gtcacctgaa acgagacaca gaagaccaag aagaccaagt 720
agatccgcgg ctcattgatg ggaagatgac caggcgggga gacagcccct ggcaggtggt 780
cctgctggac tcaaagaaga agctggcctg cggggcagtg ctcatccacc cctcctgggt 840
gctgacagcg gcccactgca tggatgagtc caagaagctc cttgtcaggc ttggagagta 900
tgacctgcgg cgctgggaga agtgggagct ggacctggac atcaaggagg tcttcgtcca 960
ccccaactac agcaagagca ccaccgacaa tgacatcgca ctgctgcacc tggcccagcc 1020
cgccaccctc tcgcagacca tagtgcccat ctgcctcccg gacagcggcc ttgcagagcg 1080
```

```
cgagctcaat caggccggcc aggagaccct cgtgacgggc tggggctacc acagcagccg 1140
agagaaggag gccaagagaa accgcacctt cgtcctcaac ttcatcaaga ttcccgtggt 1200
cccgcacaat gagtgcagcg aggtcatgag caacatggtg tctgagaaca tgctgtgtgc 1260
gggcatcctc ggggaccggc aggatgcctg cgagggcgac agtgggggggc ccatggtcgc 1320
ctccttccac ggcacctggt tcctggtggg cctggtgagc tggggtgagg gctgtgggct 1380
ccttcacaac tacggcgttt acaccaaagt cagccgctac ctcgactgga tccatgggca 1440
catcagagac aaggaagccc cccagaagag ctgggcacct tagcgaccct ccctgcaggg 1500
ctgggctttt gcatggcaat ggatgggaca ttaaagggac atgtaacaag cacaccggcc 1560
tgctgttctg tccttccatc cctcttttgg gctcttctgg agggaagtaa catttactga 1620
gcacctgttg tatgtcacat gccttatgaa tagaatctta actcctagag caactctgtg 1680
gggtggggag gagcagatcc aagttttgcg gggtctaaag ctgtgtgtgt tgaggggggat 1740
actctgttta tgaaaaagaa taaaaaacac aaccacgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaccc ccccccgccc ccccccccctg cag                   1843
```

<210> 181
<211> 461
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteína C (activada)

<400> 181

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

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

<210> 182
<211> 1388
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Acrosina

<400> 182

```
caggcagtgc aggagtatgg ttgagatgct accaactgcc attctgctgg tcttggcagt 60
gtccgtggtt gctaaagata acgccacgtg tgatggcccc tgtgggttac ggttcaggca 120
aaacccacag ggtggtgtcc gcatcgtcgg cgggaaggct gcacagcatg gggcctggcc 180
ctggatggtc agcctccaga tcttcacgta caacagccac aggtaccaca catgtggagg 240
cagcttgctg aattcacgat gggtgctcac tgctgctcac tgcttcgtcg gcaaaaataa 300
tgtgcatgac tggagactgg ttttcggagc aaaggaaatt acatatggga acaataaacc 360
agtaaaggcg cctgtgcaag agagatatgt ggagaaaatc atcattcatg aaaaatacaa 420
ctctgcgaca gagggaaatg acattgccct cgtggagatc acccctccca tttcgtgtgg 480
gcgcttcatt gggccgggct gcctgcccca cttgaaggca ggcctcccca gaggctccca 540
gagctgctgg gtggccggct ggggatatat agaagagaaa gccccccaggc catcatctat 600
actgatggag gcacgtgtgg atctcatcga cctggacttg tgtaactcga cccagtggta 660
caatgggcgc gttcagccaa ccaatgtgtg cgcggggtat cctgtaggca agatcgacac 720
ctgccaggga gacagcggcg ggcctctcat gtgcaaagac agcaaggaaa gcgcctatgt 780
ggtcgtggga atcacaagct ggggggtagg ctgtgcccgt gccaagcgcc ccggaatcta 840
cacggccacc tggccttatc tgaactggat cgcctccaag attggttcta acgctttgcg 900
tatgattcaa tcggccaccc ctccaccgcc caccactcga ccgcccccga ttcgaccccc 960
cttctcccac cctatctctg ctcaccttcc ttggtatttc caaccgcccc ctcgaccact 1020
tccaccccga ccaccggcag cccagccccg acccccacct tcacccccgc ccccaccccc 1080
acctccagcc tcacctttac ccccaccccc acccccaccc ccacctacac cctcatctac 1140
cacaaaactt ccccaaggac tttcttttgc caagcgccta cagcagctca tagaggtctt 1200
gaaggggaag acctattccg acggaaagaa ccattatgac atggagacca cagagctccc 1260
agaactgacc tcgacctcct gatctgacct ggttctcaac agacccagtg agcccttcac 1320
tcctgagaaa aaggaaagat gaaataaata aataaacata tatatataga tataaaaaaa 1380
aaaaaaaa                                                        1388
```

<210> 183
<211> 421
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Acrosina

<400> 183

```
Met Val Glu Met Leu Pro Thr Ala Ile Leu Leu Val Leu Ala Val Ser
 1               5                  10                  15
Val Val Ala Lys Asp Asn Ala Thr Cys Asp Gly Pro Cys Gly Leu Arg
            20                  25                  30
Phe Arg Gln Asn Pro Gln Gly Gly Val Arg Ile Val Gly Gly Lys Ala
        35                  40                  45
Ala Gln His Gly Ala Trp Pro Trp Met Val Ser Leu Gln Ile Phe Thr
    50                  55                  60
Tyr Asn Ser His Arg Tyr His Thr Cys Gly Gly Ser Leu Leu Asn Ser
65                  70                  75                  80
Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Val Gly Lys Asn Asn Val
                85                  90                  95
His Asp Trp Arg Leu Val Phe Gly Ala Lys Glu Ile Thr Tyr Gly Asn
            100                 105                 110
Asn Lys Pro Val Lys Ala Pro Val Gln Glu Arg Tyr Val Glu Lys Ile
        115                 120                 125
Ile Ile His Glu Lys Tyr Asn Ser Ala Thr Glu Gly Asn Asp Ile Ala
    130                 135                 140
Leu Val Glu Ile Thr Pro Pro Ile Ser Cys Gly Arg Phe Ile Gly Pro
145                 150                 155                 160
Gly Cys Leu Pro His Leu Lys Ala Gly Leu Pro Arg Gly Ser Gln Ser
                165                 170                 175
Cys Trp Val Ala Gly Trp Gly Tyr Ile Glu Glu Lys Ala Pro Arg Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ile Leu Met Glu Ala Arg Val Asp Leu Ile Asp Leu Asp Leu
        195                 200                 205
Cys Asn Ser Thr Gln Trp Tyr Asn Gly Arg Val Gln Pro Thr Asn Val
    210                 215                 220
Cys Ala Gly Tyr Pro Val Gly Lys Ile Asp Thr Cys Gln Gly Asp Ser
225                 230                 235                 240
Gly Gly Pro Leu Met Cys Lys Asp Ser Lys Glu Ser Ala Tyr Val Val
                245                 250                 255
Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Arg Ala Lys Arg Pro
            260                 265                 270
Gly Ile Tyr Thr Ala Thr Trp Pro Tyr Leu Asn Trp Ile Ala Ser Lys
        275                 280                 285
Ile Gly Ser Asn Ala Leu Arg Met Ile Gln Ser Ala Thr Pro Pro Pro
    290                 295                 300
Pro Thr Thr Arg Pro Pro Pro Ile Arg Pro Pro Phe Ser His Pro Ile
305                 310                 315                 320
Ser Ala His Leu Pro Trp Tyr Phe Gln Pro Pro Pro Arg Pro Leu Pro
                325                 330                 335
Pro Arg Pro Pro Ala Ala Gln Pro Arg Pro Pro Pro Ser Pro Pro Pro
            340                 345                 350
Pro Pro Pro Pro Pro Ala Ser Pro Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
        355                 360                 365
Pro Pro Thr Pro Ser Ser Thr Thr Lys Leu Pro Gln Gly Leu Ser Phe
    370                 375                 380
Ala Lys Arg Leu Gln Gln Leu Ile Glu Val Leu Lys Gly Lys Thr Tyr
385                 390                 395                 400
Ser Asp Gly Lys Asn His Tyr Asp Met Glu Thr Thr Glu Leu Pro Glu
                405                 410                 415
Leu Thr Ser Thr Ser
            420
```

<210> 184
<211> 2363

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de hepsina

<400> 184
tcgagcccgc tttccaggga ccctacctga gggcccacag gtgaggcagc ctggcctagc 60
aggccccacg ccaccgcctc tgcctccagg ccgcccgctg ctgcggggcc accatgctcc 120
tgcccaggcc tggagactga cccgaccccg gcactacctc gaggctccgc ccccacctgc 180
tggaccccag ggtaaggaca agggccccca gactcacagt tccagccctg aggacagggg 240
ttccctcatc cccccaccca gcctaatgcc cacctcctaa tagaggggtt cctggggacc 300
tgaagagggg gcactatgac gtctccccaa gcacctaggt gttctgtcct gctcttcctt 360
cagactcagc cgttggaccc cagtcctttc ctccccagac ccaggagttc cagccctcag 420
gcccctcctc cctcatacta gggagtcctg gcccccaaat tcctcctttc ccaagactta 480
tgatttcagg tcctcagctg tctcctccct caaaccggga tcctcagtcc cctgctccac 540
caggctcagg catgggggtc cccatccctg caaatccagg cgtccccccg ctgctggtca 600
gacactgacc ccatccttga acccagccca atctgcgtcc gtgatcacgg cgtgctctgg 660
ccaaggccca gtccctacag cctgcctgga tggacgcctg ggactggggg cgccaggact 720
gggctgggct gggctccccc aggccctgcc tccccgtcca tctcctcaca ggtcccaccc 780
tggcccagga ggtcagccag ggaatcatta acaagaggca gtgacatggc gcagaaggag 840
ggtggccgga ctgtgccatg ctgctccaga cccaaggtgg cagctctcac tgcggggacc 900
ctgctacttc tgacagccat cggggcggca tcctgggcca ttgtggctgt tctcctcagg 960
agtgaccagg agccgctgta cccagtgcag gtcagctctg cggacgctcg gctcatggtc 1020
tttgacaaga cggaagggac gtggcggctg ctgtgctcct cgcgctccaa cgccagggta 1080
gccggactca gctgcgagga gatgggcttc ctcagggcac tgacccactc cgagctggac 1140
gtgcgaacgg cgggcgccaa tggcacgtcg ggcttcttct gtgtggacga ggggaggctg 1200
ccccacaccc agaggctgct ggaggtcatc tccgtgtgtg attgccccag aggccgtttc 1260
ttggccgcca tctgccaaga ctgtggccgc aggaagctgc ccgtggaccg catcgtggga 1320
ggccgggaca ccagcttggg ccggtggccg tggcaagtca gccttcgcta tgatggagca 1380
cacctctgtg ggggatccct gctctccggg gactgggtgc tgacagccgc ccactgcttc 1440
ccggagcgga accgggtcct gtcccgatgg cgagtgtttg ccggtgccgt ggcccaggcc 1500
tctccccacg gtctgcagct gggggtgcag gctgtggtct accacggggg ctatcttccc 1560
tttcgggacc ccaacagcga ggagaacagc aacgatattg ccctggtcca cctctccagt 1620
cccctgcccc tcacagaata catccagcct gtgtgcctcc cagctgccgg ccaggccctg 1680
gtggatggca agatctgtac cgtgacgggc tggggcaaca cgcagtacta tggccaacag 1740
gccggggtac tccaggaggc tcgagtcccc ataatcagca atgatgtctg caatggcgct 1800
gacttctatg gaaaccagat caagcccaag atgttctgtg ctggctaccc cgagggtggc 1860
attgatgcct gccagggcga cagcggtggt ccctttgtgt gtgaggacag catctctcgg 1920
acgccacgtt ggcggctgtg tggcattgtg agttggggca ctggctgtgc cctggcccag 1980
aagccaggcg tctacaccaa agtcagtgac ttccgggagt ggatcttcca ggccataaag 2040
actcactccg aagccagcgg catggtgacc cagctctgac cggtggcttc tcgctgcgca 2100
gcctccaggg cccgaggtga tcccggtggt gggatccacg ctgggccgag gatgggacgt 2160
ttttcttctt gggcccggtc cacaggtcca aggacaccct ccctccaggg tcctctcttc 2220
cacagtggcg ggcccactca gccccgagac cacccaacct caccctcctg acccccatgt 2280
aaatattgtt ctgctgtctg ggactcctgt ctaggtgccc ctgatgatgg gatgctcttt 2340
aaataataaa gatggttttg att 2363

<210> 185
<211> 417
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Hepsina

<400> 185
Met Ala Gln Lys Glu Gly Gly Arg Thr Val Pro Cys Cys Ser Arg Pro
1 5 10 15
Lys Val Ala Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu Leu Leu Leu Thr Ala Ile

```
            20                  25                  30
Gly Ala Ala Ser Trp Ala Ile Val Ala Val Leu Leu Arg Ser Asp Gln
        35                  40                  45
Glu Pro Leu Tyr Pro Val Gln Val Ser Ser Ala Asp Ala Arg Leu Met
    50                  55                  60
Val Phe Asp Lys Thr Glu Gly Thr Trp Arg Leu Leu Cys Ser Ser Arg
65                  70                  75                  80
Ser Asn Ala Arg Val Ala Gly Leu Ser Cys Glu Glu Met Gly Phe Leu
                85                  90                  95
Arg Ala Leu Thr His Ser Glu Leu Asp Val Arg Thr Ala Gly Ala Asn
            100                 105                 110
Gly Thr Ser Gly Phe Phe Cys Val Asp Glu Gly Arg Leu Pro His Thr
        115                 120                 125
Gln Arg Leu Leu Glu Val Ile Ser Val Cys Asp Cys Pro Arg Gly Arg
    130                 135                 140
Phe Leu Ala Ala Ile Cys Gln Asp Cys Gly Arg Arg Lys Leu Pro Val
145                 150                 155                 160
Asp Arg Ile Val Gly Gly Arg Asp Thr Ser Leu Gly Arg Trp Pro Trp
                165                 170                 175
Gln Val Ser Leu Arg Tyr Asp Gly Ala His Leu Cys Gly Gly Ser Leu
            180                 185                 190
Leu Ser Gly Asp Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Pro Glu Arg
        195                 200                 205
Asn Arg Val Leu Ser Arg Trp Arg Val Phe Ala Gly Ala Val Ala Gln
    210                 215                 220
Ala Ser Pro His Gly Leu Gln Leu Gly Val Gln Ala Val Val Tyr His
225                 230                 235                 240
Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Arg Asp Pro Asn Ser Glu Glu Asn Ser Asn
                245                 250                 255
Asp Ile Ala Leu Val His Leu Ser Ser Pro Leu Pro Leu Thr Glu Tyr
            260                 265                 270
Ile Gln Pro Val Cys Leu Pro Ala Ala Gly Gln Ala Leu Val Asp Gly
        275                 280                 285
Lys Ile Cys Thr Val Thr Gly Trp Gly Asn Thr Gln Tyr Tyr Gly Gln
    290                 295                 300
Gln Ala Gly Val Leu Gln Glu Ala Arg Val Pro Ile Ile Ser Asn Asp
305                 310                 315                 320
Val Cys Asn Gly Ala Asp Phe Tyr Gly Asn Gln Ile Lys Pro Lys Met
                325                 330                 335
Phe Cys Ala Gly Tyr Pro Glu Gly Gly Ile Asp Ala Cys Gln Gly Asp
            340                 345                 350
Ser Gly Gly Pro Phe Val Cys Glu Asp Ser Ile Ser Arg Thr Pro Arg
        355                 360                 365
Trp Arg Leu Cys Gly Ile Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Leu Ala
    370                 375                 380
Gln Lys Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Asp Phe Arg Glu Trp Ile
385                 390                 395                 400
Phe Gln Ala Ile Lys Thr His Ser Glu Ala Ser Gly Met Val Thr Gln
                405                 410                 415
Leu
```

<210> 186
<211> 1783
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de hepsina

<400> 186

```
tcgagcccgc tttccaggga ccctacctga gggcccacag gtgaggcagc ctggcctagc 60
aggccccacg ccaccgcctc tgcctccagg ccgcccgctg ctgcggggcc accatgctcc 120
tgcccaggcc tggagactga cccgaccccg gcactacctc gaggctccgc ccccacctgc 180
tggaccccag ggtcccaccc tggcccagga ggtcagccag ggaatcatta acaagaggca 240
gtgacatggc gcagaaggag ggtggccgga ctgtgccatg ctgctccaga cccaaggtgg 300
cagctctcac tgcggggacc ctgctacttc tgacagccat cggggcggca tcctgggcca 360
ttgtggctgt tctcctcagg agtgaccagg agccgctgta cccagtgcag gtcagctctg 420
cggacgctcg gctcatggtc tttgacaaga cggaagggac gtggcggctg ctgtgctcct 480
cgcgctccaa cgccagggta gccggactca gctgcgagga gatgggcttc ctcagggcac 540
tgacccactc cgagctggac gtgcgaacgg cgggcgccaa tggcacgtcg ggcttcttct 600
gtgtggacga ggggaggctg ccccacaccc agaggctgct ggaggtcatc tccgtgtgtg 660
attgccccag aggccgtttc ttggccgcca tctgccaaga ctgtggccgc aggaagctgc 720
ccgtggaccg catcgtggga ggccgggaca ccagcttggg ccggtggccg tggcaagtca 780
gccttcgcta tgatggagca cacctctgtg ggggatccct gctctccggg gactgggtgc 840
tgacagccgc ccactgcttc ccggagcgga accgggtcct gtcccgatgg cgagtgtttg 900
ccggtgccgt ggcccaggcc tctccccacg gtctgcagct gggggtgcag gctgtggtct 960
accacggggg ctatcttccc tttcgggacc ccaacagcga ggagaacagc aacgatattg 1020
ccctggtcca cctctccagt cccctgcccc tcacagaata catccagcct gtgtgcctcc 1080
cagctgccgg ccaggccctg gtggatggca agatctgtac cgtgacgggc tggggcaaca 1140
cgcagtacta tggccaacag gccggggtac tccaggaggc tcgagtcccc ataatcagca 1200
atgatgtctg caatggcgct gacttctatg gaaaccagat caagcccaag atgttctgtg 1260
ctggctaccc cgagggtggc attgatgcct gccagggcga cagcggtggt ccctttgtgt 1320
gtgaggacag catctctcgg acgccacgtt ggcggctgtg tggcattgtg agttggggca 1380
ctggctgtgc cctggcccag aagccaggcg tctacaccaa agtcagtgac ttccgggagt 1440
ggatcttcca ggccataaag actcactccg aagccagcgg catggtgacc cagctctgac 1500
cggtggcttc tcgctgcgca gcctccaggg cccgaggtga tcccggtggt gggatccacg 1560
ctgggccgag gatgggacgt ttttcttctt gggcccggtc cacaggtcca aggacaccct 1620
ccctccaggg tcctctcttc cacagtggcg ggcccactca gccccgagac cacccaacct 1680
caccctcctg acccccatgt aaatattgtt ctgctgtctg ggactcctgt ctaggtgccc 1740
ctgatgatgg gatgctcttt aaataataaa gatggttttg att                    1783
```

<210> 187
<211> 417
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Hepsina

<400> 187

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

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

<210> 188
<211> 2038
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> activador del factor de crecimiento de hepatocitos

<400> 188

```
gccatggggc gctgggcctg ggtccccagc ccctggcccc caccggggct gggccccttc 60
ctcctcctcc tcctgctgct gctgctgctg ccacgggggt tccagcccca gcctggcggg 120
aaccgtacgg agtccccaga acctaatgcc acagcgaccc ctgcgatccc cactatcctg 180
gtgacctctg tgacctctga gaccccagca acaagtgctc cagaggcaga gggaccccaa 240
agtgggggcc tcccgccccc gcccagggca gttccctcga gcagtagccc ccaggcccaa 300
gcactcaccg aggacgggag gccctgcagg ttccccttcc gctacgggcg ccgcatgctg 360
catgcctgca cttcggaggg cagtgcacac aggaagtggt gtgccacaac tcacaactac 420
gaccgggaca gggcctgggg ctactgtgtg gaggccaccc cgcctccagg gggcccagct 480
gccctggatc cctgtgcctc cggcccctgc ctcaatggag gctcctgctc caatacccag 540
gacccccagt cctatcactg cagctgcccc cgggccttca ccggcaagga ctgcggcaca 600
gagaaatgct ttgatgagac ccgctacgag tacctggagg ggggcgaccg ctgggcccgc 660
gtgcgccagg gccacgtgga acagtgcgag tgcttcgggg gccggacctg gtgcgaaggc 720
acccgacata cagcttgtct gagcagccct tgcctgaacg ggggcacctg ccacctgatc 780
gtggccaccg ggaccaccgt gtgtgcctgc ccaccaggct tcgctggacg gctctgcaac 840
atcgagcctg atgagcgctg cttcttgggg aacggcactg ggtaccgtgg cgtggccagc 900
acctcagcct cgggcctcag ctgcctggcc tggaactccg atctgctcta ccaggagctg 960
```

```
cacgtggact ccgtgggcgc cgcggccctg ctgggcctgg gcccccatgc ctactgccgg 1020
aatccggaca atgacgagag gccctggtgc tacgtggtga aggacagcgc gctctcctgg 1080
gagtactgcc gcctggaggc ctgcgaatcc ctcaccagag tccaactgtc accggatctc 1140
ctggcgaccc tgcctgagcc agcctccccg gggcgccagg cctgcggcag gaggcacaag 1200
aagaggacgt tcctgcggcc acgtatcatc ggcggctcct cctcgctgcc cggctcgcac 1260
ccctggctgg ccgccatcta catcggggac agcttctgcg ccgggagcct ggtccacacc 1320
tgctgggtgg tgtcggccgc ccactgcttc tcccacagcc cccccaggga cagcgtctcc 1380
gtggtgctgg gccagcactt cttcaaccgc acgacggacg tgacgcagac cttcggcatc 1440
gagaagtaca tcccgtacac cctgtactcg gtgttcaacc ccagcgacca cgacctcgtc 1500
ctgatccggc tgaagaagaa aggggaccgc tgtgccacac gctcgcagtt cgtgcagccc 1560
atctgcctgc ccgagcccgg cagcaccttc cccgcaggac acaagtgcca gattgcgggc 1620
tggggccact tggatgagaa cgtgagcggc tactccagct ccctgcggga ggccctggtc 1680
cccctggtcg ccgaccacaa gtgcagcagc cctgaggtct acggcgccga catcagcccc 1740
aacatgctct gtgccggcta cttcgactgc aagtccgacg cctgccaggg ggactcaggg 1800
gggcccctgg cctgcgagaa gaacggcgtg gcttacctct acggcatcat cagctggggt 1860
gacggctgcg ggcggctcca caagccgggg gtctacaccc gcgtggccaa ctatgtggac 1920
tggatcaacg accggatacg gcctcccagg cggcttgtgg ctccctcctg accctccagc 1980
gggacaccct ggttcccacc attccctgcc ttgctgacaa taaagatatt tccaagaa   2038
```

<210> 189
<211> 655
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> activador del factor de crecimiento de hepatocitos
<400> 189

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

```
                260                 265                 270
Phe Ala Gly Arg Leu Cys Asn Ile Glu Pro Asp Glu Arg Cys Phe Leu
        275                 280                 285
Gly Asn Gly Thr Gly Tyr Arg Gly Val Ala Ser Thr Ser Ala Ser Gly
    290                 295                 300
Leu Ser Cys Leu Ala Trp Asn Ser Asp Leu Leu Tyr Gln Glu Leu His
305                 310                 315                 320
Val Asp Ser Val Gly Ala Ala Ala Leu Leu Gly Leu Gly Pro His Ala
                325                 330                 335
Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Asp Glu Arg Pro Trp Cys Tyr Val Val
            340                 345                 350
Lys Asp Ser Ala Leu Ser Trp Glu Tyr Cys Arg Leu Glu Ala Cys Glu
        355                 360                 365
Ser Leu Thr Arg Val Gln Leu Ser Pro Asp Leu Leu Ala Thr Leu Pro
    370                 375                 380
Glu Pro Ala Ser Pro Gly Arg Gln Ala Cys Gly Arg Arg His Lys Lys
385                 390                 395                 400
Arg Thr Phe Leu Arg Pro Arg Ile Ile Gly Gly Ser Ser Ser Leu Pro
                405                 410                 415
Gly Ser His Pro Trp Leu Ala Ala Ile Tyr Ile Gly Asp Ser Phe Cys
            420                 425                 430
Ala Gly Ser Leu Val His Thr Cys Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys
        435                 440                 445
Phe Ser His Ser Pro Pro Arg Asp Ser Val Ser Val Val Leu Gly Gln
    450                 455                 460
His Phe Phe Asn Arg Thr Thr Asp Val Thr Gln Thr Phe Gly Ile Glu
465                 470                 475                 480
Lys Tyr Ile Pro Tyr Thr Leu Tyr Ser Val Phe Asn Pro Ser Asp His
                485                 490                 495
Asp Leu Val Leu Ile Arg Leu Lys Lys Lys Gly Asp Arg Cys Ala Thr
            500                 505                 510
Arg Ser Gln Phe Val Gln Pro Ile Cys Leu Pro Glu Pro Gly Ser Thr
        515                 520                 525
Phe Pro Ala Gly His Lys Cys Gln Ile Ala Gly Trp Gly His Leu Asp
    530                 535                 540
Glu Asn Val Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Leu Arg Glu Ala Leu Val Pro
545                 550                 555                 560
Leu Val Ala Asp His Lys Cys Ser Ser Pro Glu Val Tyr Gly Ala Asp
                565                 570                 575
Ile Ser Pro Asn Met Leu Cys Ala Gly Tyr Phe Asp Cys Lys Ser Asp
            580                 585                 590
Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ala Cys Glu Lys Asn Gly
        595                 600                 605
Val Ala Tyr Leu Tyr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Asp Gly Cys Gly Arg
    610                 615                 620
Leu His Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ala Asn Tyr Val Asp Trp
625                 630                 635                 640
Ile Asn Asp Arg Ile Arg Pro Pro Arg Arg Leu Val Ala Pro Ser
                645                 650                 655
```

<210> 190
<211> 2360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Activador de plasminógeno u (uPA)

<400> 190
acagtgcgga gaccgcagcc ccggagcccg ggccagggtc cacctgtccc cgcagcgccg 60

```
gctcgcgccc tcctgccgca gccaccgagc cgccgtctag cgccccgacc tcgccaccat 120
gagagccctg ctggcgcgcc tgcttctctg cgtcctggtc gtgagcgact ccaaaggcag 180
caatgaactt catcaagttc catcgaactg tgactgtcta aatggaggaa catgtgtgtc 240
caacaagtac ttctccaaca ttcactggtg caactgccca aagaaattcg gagggcagca 300
ctgtgaaata gataagtcaa aaacctgcta tgaggggaat ggtcactttt accgaggaaa 360
ggccagcact gacaccatgg gccggccctg cctgccctgg aactctgcca ctgtccttca 420
gcaaacgtac catgcccaca gatctgatgc tcttcagctg ggcctgggga aacataatta 480
ctgcaggaac ccagacaacc ggaggcgacc ctggtgctat gtgcaggtgg gcctaaagcc 540
gcttgtccaa gagtgcatgg tgcatgactg cgcagatgga aaaaagccct cctctcctcc 600
agaagaatta aaatttcagt gtggccaaaa gactctgagg ccccgcttta agattattgg 660
gggagaattc accaccatcg agaaccagcc ctggtttgcg gccatctaca ggaggcaccg 720
gggggctct gtcacctacg tgtgtggagg cagcctcatc agcccttgct gggtgatcag 780
cgccacacac tgcttcattg attacccaaa gaaggaggac tacatcgtct acctgggtcg 840
ctcaaggctt aactccaaca cgcaagggga gatgaagttt gaggtggaaa acctcatcct 900
acacaaggac tacagcgctg acacgcttgc tcaccacaac gacattgcct tgctgaagat 960
ccgttccaag gagggcaggt gtgcgcagcc atcccggact atacagacca tctgcctgcc 1020
ctcgatgtat aacgatcccc agtttggcac aagctgtgag atcactggct ttggaaaaga 1080
gaattctacc gactatctct atccggagca gctgaaaatg actgttgtga agctgatttc 1140
ccaccgggag tgtcagcagc cccactacta cggctctgaa gtcaccacca aaatgctgtg 1200
tgctgctgac ccacagtgga aaacagattc ctgccaggga gactcagggg gacccctcgt 1260
ctgttccctc caaggccgca tgactttgac tggaattgtg agctggggcc gtggatgtgc 1320
cctgaaggac aagccaggcg tctacacgag agtctcacac ttcttaccct ggatccgcag 1380
tcacaccaag gaagagaatg gcctggccct ctgagggtcc ccagggagga aacgggcacc 1440
acccgctttc ttgctggttg tcatttttgc agtagagtca tctccatcag ctgtaagaag 1500
agactgggaa gataggctct gcacagatgg atttgcctgt gccacccacc agggcgaacg 1560
acaatagctt taccctcagg cataggcctg ggtgctggct gcccagaccc ctctggccag 1620
gatggagggg tggtcctgac tcaacatgtt actgaccagc aacttgtctt tttctggact 1680
gaagcctgca ggagttaaaa agggcagggc atctcctgtg catgggtgaa gggagagcca 1740
gctcccccga cggtgggcat ttgtgaggcc catggttgag aaatgaataa tttcccaatt 1800
aggaagtgta acagctgagg tctcttgagg gagcttagcc aatgtgggag cagcggtttg 1860
gggagcagag acactaacga cttcagggca gggctctgat attccatgaa tgtatcagga 1920
aatatatatg tgtgtgtatg tttgcacact tgtgtgtggg ctgtgagtgt aagtgtgagt 1980
aagagctggt gtctgattgt taagtctaaa tatttcctta aactgtgtgg actgtgatgc 2040
cacacagagt ggtctttctg gagaggttat aggtcactcc tggggcctct tgggtccccc 2100
acgtgacagt gcctgggaat gtattattct gcagcatgac ctgtgaccag cactgtctca 2160
gtttcacttt cacatagatg tccctttctt ggccagttat cccttccttt tagcctagtt 2220
catccaatcc tcactgggtg gggtgaggac cactcctgta cactgaatat ttatatttca 2280
ctatttttat ttatattttt gtaattttaa ataaaagtga tcaataaaat gtgatttttc 2340
tgatgaaaaa aaaaaaaaaa                                           2360
```

<210> 191
<211> 431
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Activador de plasminógeno u (uPA)

<400> 191

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

```
Ala Thr Val Leu Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu
            100                 105                 110
Gln Leu Gly Leu Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg
        115                 120                 125
Arg Arg Pro Trp Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln
    130                 135                 140
Glu Cys Met Val His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro
145                 150                 155                 160
Pro Glu Glu Leu Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg
                165                 170                 175
Phe Lys Ile Ile Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp
            180                 185                 190
Phe Ala Ala Ile Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val
        195                 200                 205
Cys Gly Gly Ser Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His
    210                 215                 220
Cys Phe Ile Asp Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly
225                 230                 235                 240
Arg Ser Arg Leu Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val
                245                 250                 255
Glu Asn Leu Ile Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His
            260                 265                 270
His Asn Asp Ile Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys
        275                 280                 285
Ala Gln Pro Ser Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr
    290                 295                 300
Asn Asp Pro Gln Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Asn Ser Thr Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val
                325                 330                 335
Val Lys Leu Ile Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly
            340                 345                 350
Ser Glu Val Thr Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys
        355                 360                 365
Thr Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu
    370                 375                 380
Gln Gly Arg Met Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys
385                 390                 395                 400
Ala Leu Lys Asp Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu
                405                 410                 415
Pro Trp Ile Arg Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
            420                 425                 430
```

<210> 192

<211> 2653
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> variante 1 del transcrito de activador de plasminógeno t (tPA)

<400> 192

```
atggccctgt ccactgagca tcctcccgcc acacagaaac ccgcccagcc ggggccaccg 60
accccacccc ctgcctggaa acttaaggag gccggagctg tggggagctc agagctgaga 120
tcctacagga gtccagggct ggagagaaaa cctctgcgag gaaagggaag gagcaagccg 180
tgaatttaag ggacgctgtg aagcaatcat ggatgcaatg aagagagggc tctgctgtgt 240
gctgctgctg tgtggagcag tcttcgtttc gcccagccag gaaatccatg cccgattcag 300
aagaggagcc agatcttacc aagtgatctg cagagatgaa aaaacgcaga tgatatacca 360
gcaacatcag tcatggctgc gccctgtgct cagaagcaac cgggtggaat attgctggtg 420
caacagtggc agggcacagt gccactcagt gcctgtcaaa agttgcagcg agccaaggtg 480
```

```
tttcaacggg ggcacctgcc agcaggccct gtacttctca gatttcgtgt gccagtgccc 540
cgaaggattt gctgggaagt gctgtgaaat agataccagg gccacgtgct acgaggacca 600
gggcatcagc tacaggggca cgtggagcac agcggagagt ggcgccgagt gcaccaactg 660
gaacagcagc gcgttggccc agaagcccta cagcgggcgg aggccagacg ccatcaggct 720
gggcctgggg aaccacaact actgcagaaa cccagatcga gactcaaagc cctggtgcta 780
cgtctttaag gcggggaagt acagctcaga gttctgcagc acccctgcct gctctgaggg 840
aaacagtgac tgctactttg ggaatgggtc agcctaccgt ggcacgcaca gcctcaccga 900
gtcgggtgcc tcctgcctcc cgtggaattc catgatcctg ataggcaagg tttacacagc 960
acagaacccc agtgcccagg cactgggcct gggcaaacat aattactgcc ggaatcctga 1020
tggggatgcc aagccctggt gccacgtgct gaagaaccgc aggctgacgt gggagtactg 1080
tgatgtgccc tcctgctcca cctgcggcct gagacagtac agccagcctc agtttcgcat 1140
caaaggaggg ctcttcgccg acatcgcctc ccacccctgg caggctgcca tctttgccaa 1200
gcacaggagg tcgcccggag agcggttcct gtgcgggggc atactcatca gctcctgctg 1260
gattctctct gccgcccact gcttccagga gaggtttccg ccccaccacc tgacggtgat 1320
cttgggcaga acataccggg tggtccctgg cgaggaggag cagaaatttg aagtcgaaaa 1380
atacattgtc cataaggaat tcgatgatga cacttacgac aatgacattg cgctgctgca 1440
gctgaaatcg gattcgtccc gctgtgccca ggagagcagc gtggtccgca ctgtgtgcct 1500
tcccccggcg gacctgcagc tgccggactg gacggagtgt gagctctccg gctacggcaa 1560
gcatgaggcc ttgtctcctt tctattcgga gcggctgaag gaggctcatg tcagactgta 1620
cccatccagc cgctgcacat cacaacattt acttaacaga acagtcaccg acaacatgct 1680
gtgtgctgga gacactcgga gcggcgggcc ccaggcaaac ttgcacgacg cctgccaggg 1740
cgattcggga ggcccctgg tgtgtctgaa cgatggccgc atgactttgg tgggcatcat 1800
cagctggggc ctgggctgtg gacagaagga tgtcccgggt gtgtacacca aggttaccaa 1860
ctacctagac tggattcgtg acaacatgcg accgtgacca ggaacacccg actcctcaaa 1920
agcaaatgag atcccgcctc ttcttcttca gaagacactg caaaggcgca gtgcttctct 1980
acagacttct ccagacccac cacaccgcag aagcgggacg agaccctaca ggagagggaa 2040
gagtgcattt tcccagatac ttcccatttt ggaagttttc aggacttggt ctgatttcag 2100
gatactctgt cagatgggaa gacatgaatg cacactagcc tctccaggaa tgcctcctcc 2160
ctgggcagaa agtggccatg ccaccctgtt ttcagctaaa gcccaacctc ctgacctgtc 2220
accgtgagca gctttggaaa caggaccaca aaaatgaaag catgtctcaa tagtaaaaga 2280
taacaagatc tttcaggaaa gacggattgc attagaaata gacagtatat ttatagtcac 2340
aagagcccag cagggcctca aagttggggc aggctggctg gcccgtcatg ttcctcaaaa 2400
gcacccttga cgtcaagtct ccttcccctt tccccactcc ctggctctca gaaggtattc 2460
cttttgtgta cagtgtgtaa agtgtaaatc ctttttcttt ataaacttta gagtagcatg 2520
agagaattgt atcatttgaa caactaggct tcagcatatt tatagcaatc catgttagtt 2580
tttactttct gttgccacaa ccctgtttta tactgtactt aataaattca gatatatttt 2640
tcacagtttt tcc                                                    2653
```

<210> 193
<211> 562
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 del activador de plasminógeno t (tPA)

<400> 193

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

```
Gly Phe Ala Gly Lys Cys Cys Glu Ile Asp Thr Arg Ala Thr Cys Tyr
        115                 120                 125
Glu Asp Gln Gly Ile Ser Tyr Arg Gly Thr Trp Ser Thr Ala Glu Ser
    130                 135                 140
Gly Ala Glu Cys Thr Asn Trp Asn Ser Ser Ala Leu Ala Gln Lys Pro
145                 150                 155                 160
Tyr Ser Gly Arg Arg Pro Asp Ala Ile Arg Leu Gly Leu Gly Asn His
                165                 170                 175
Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Arg Asp Ser Lys Pro Trp Cys Tyr Val
            180                 185                 190
Phe Lys Ala Gly Lys Tyr Ser Ser Glu Phe Cys Ser Thr Pro Ala Cys
        195                 200                 205
Ser Glu Gly Asn Ser Asp Cys Tyr Phe Gly Asn Gly Ser Ala Tyr Arg
    210                 215                 220
Gly Thr His Ser Leu Thr Glu Ser Gly Ala Ser Cys Leu Pro Trp Asn
225                 230                 235                 240
Ser Met Ile Leu Ile Gly Lys Val Tyr Thr Ala Gln Asn Pro Ser Ala
                245                 250                 255
Gln Ala Leu Gly Leu Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly
            260                 265                 270
Asp Ala Lys Pro Trp Cys His Val Leu Lys Asn Arg Arg Leu Thr Trp
        275                 280                 285
Glu Tyr Cys Asp Val Pro Ser Cys Ser Thr Cys Gly Leu Arg Gln Tyr
    290                 295                 300
Ser Gln Pro Gln Phe Arg Ile Lys Gly Gly Leu Phe Ala Asp Ile Ala
305                 310                 315                 320
Ser His Pro Trp Gln Ala Ala Ile Phe Ala Lys His Arg Arg Ser Pro
                325                 330                 335
Gly Glu Arg Phe Leu Cys Gly Gly Ile Leu Ile Ser Ser Cys Trp Ile
            340                 345                 350
Leu Ser Ala Ala His Cys Phe Gln Glu Arg Phe Pro Pro His His Leu
        355                 360                 365
Thr Val Ile Leu Gly Arg Thr Tyr Arg Val Val Pro Gly Glu Glu Glu
    370                 375                 380
Gln Lys Phe Glu Val Glu Lys Tyr Ile Val His Lys Glu Phe Asp Asp
385                 390                 395                 400
Asp Thr Tyr Asp Asn Asp Ile Ala Leu Leu Gln Leu Lys Ser Asp Ser
                405                 410                 415
Ser Arg Cys Ala Gln Glu Ser Ser Val Val Arg Thr Val Cys Leu Pro
            420                 425                 430
Pro Ala Asp Leu Gln Leu Pro Asp Trp Thr Glu Cys Glu Leu Ser Gly
        435                 440                 445
Tyr Gly Lys His Glu Ala Leu Ser Pro Phe Tyr Ser Glu Arg Leu Lys
    450                 455                 460
Glu Ala His Val Arg Leu Tyr Pro Ser Ser Arg Cys Thr Ser Gln His
465                 470                 475                 480
Leu Leu Asn Arg Thr Val Thr Asp Asn Met Leu Cys Ala Gly Asp Thr
                485                 490                 495
Arg Ser Gly Gly Pro Gln Ala Asn Leu His Asp Ala Cys Gln Gly Asp
            500                 505                 510
Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Leu Asn Asp Gly Arg Met Thr Leu Val
        515                 520                 525
Gly Ile Ile Ser Trp Gly Leu Gly Cys Gly Gln Lys Asp Val Pro Gly
    530                 535                 540
Val Tyr Thr Lys Val Thr Asn Tyr Leu Asp Trp Ile Arg Asp Asn Met
545                 550                 555                 560
Arg Pro
```

<210> 194

<211> 2160
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223>Variante 2 del transcrito de activador de plasminógeno t (tPA) 2

<400> 194

```
atggccctgt ccactgagca tcctcccgcc acacagaaac ccgcccagcc ggggccaccg 60
accccacccc ctgcctggaa acttaaggag gccggagctg tggggagctc agagctgaga 120
tcctacagga gtccagggct ggagagaaaa cctctgcgag gaaagggaag gagcaagccg 180
tgaatttaag ggacgctgtg aagcaatcat ggatgcaatg aagagagggc tctgctgtgt 240
gctgctgctg tgtggagcag tcttcgtttc gcccagccag gaaatccatg cccgattcag 300
aagaggagcc agatcttacc aagtgatctg cagagatgaa aaaacgcaga tgatatacca 360
gcaacatcag tcatggctgc gccctgtgct cagaagcaac cgggtggaat attgctggtg 420
caacagtggc agggcacagt gccactcagt gcctgtcaaa agttgcagcg agccaaggtg 480
tttcaacggg ggcacctgcc agcaggccct gtacttctca gatttcgtgt gccagtgccc 540
cgaaggattt gctgggaagt gctgtgaaat agataccagg gccacgtgct acgaggacca 600
gggcatcagc tacaggggca cgtggagcac agcggagagt ggcgccgagt gcaccaactg 660
gaacagcagc gcgttggccc agaagcccta cagcgggcgg aggccagacg ccatcaggct 720
gggcctgggg aaccacaact actgcagaaa cccagatcga gactcaaagc cctggtgcta 780
cgtctttaag gcggggaagt acagctcaga gttctgcagc acccctgcct gctctgaggg 840
aaacagtgac tgctactttg ggaatgggtc agcctaccgt ggcacgcaca gcctcaccga 900
gtcgggtgcc tcctgcctcc cgtggaattc catgatcctg ataggcaagg tttacacagc 960
acagaacccc agtgcccagg cactgggcct gggcaaacat aattactgcc ggactggacg 1020
gagtgtgagc tctccggcta cggcaagcat gaggccttgt ctcctttcta ttcggagcgg 1080
ctgaaggagg ctcatgtcag actgtaccca tccagccgct gcacatcaca acatttactt 1140
aacagaacag tcaccgacaa catgctgtgt gctggagaca ctcggagcgg cgggccccag 1200
gcaaacttgc acgacgcctg ccagggcgat tcgggaggcc ccctggtgtg tctgaacgat 1260
ggccgcatga ctttggtggg catcatcagc tggggcctgg gctgtggaca gaaggatgtc 1320
ccgggtgtgt acaccaaggt taccaactac ctagactgga ttcgtgacaa catgcgaccg 1380
tgaccaggaa cacccgactc ctcaaaagca aatgagatcc cgcctcttct tcttcagaag 1440
acactgcaaa ggcgcagtgc ttctctacag acttctccag acccaccaca ccgcagaagc 1500
gggacgagac cctacaggag agggaagagt gcattttccc agatacttcc cattttggaa 1560
gttttcagga cttggtctga tttcaggata ctctgtcaga tgggaagaca tgaatgcaca 1620
ctagcctctc caggaatgcc tcctccctgg gcagaaagtg gccatgccac cctgttttca 1680
gctaaagccc aacctcctga cctgtcaccg tgagcagctt tggaaacagg accacaaaaa 1740
tgaaagcatg tctcaatagt aaaagataac aagatctttc aggaaagacg gattgcatta 1800
gaaatagaca gtatatttat agtcacaaga gcccagcagg gcctcaaagt tggggcaggc 1860
tggctggccc gtcatgttcc tcaaaagcac ccttgacgtc aagtctcctt ccccttccc 1920
cactccctgg ctctcagaag gtattccttt tgtgtacagt gtgtaaagtg taaatccttt 1980
ttctttataa actttagagt agcatgagag aattgtatca tttgaacaac taggcttcag 2040
catatttata gcaatccatg ttagttttta ctttctgttg ccacaaccct gttttatact 2100
gtacttaata aattcagata tatttttcac agtttttcca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160
```

<210> 195
<211> 291
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 del activador de plasminógeno t (tPA)

<400> 195

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

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

<210> 196
<211> 2534
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 3 del activador de plasminógeno t (tPA)

<400> 196

```
atggccctgt ccactgagca tcctcccgcc acacagaaac ccgcccagcc ggggccaccg 60
accccacccc ctgcctggaa acttaaggag gccggagctg tggggagctc agagctgaga 120
tcctacagga gtccagggct ggagagaaaa cctctgcgag gaaagggaag gagcaagccg 180
tgaatttaag ggacgctgtg aagcaatcat ggatgcaatg aagagagggc tctgctgtgt 240
gctgctgctg tgtggagcag tcttcgtttc gcccagccag gaaatccatg cccgattcag 300
aagaggagcc agatcttacc aaggttgcag cgagccaagg tgtttcaacg ggggcacctg 360
ccagcaggcc ctgtacttct cagatttcgt gtgccagtgc cccgaaggat ttgctgggaa 420
gtgctgtgaa atagatacca gggccacgtg ctacgaggac cagggcatca gctacagggg 480
cacgtggagc acagcggaga gtggcgccga gtgcaccaac tggaacagca gcgcgttggc 540
ccagaagccc tacagcgggc ggaggccaga cgccatcagg ctgggcctgg ggaaccacaa 600
ctactgcaga aacccagatc gagactcaaa gccctggtgc tacgtcttta aggcggggaa 660
gtacagctca gagttctgca gcacccctgc ctgctctgag ggaaacagtg actgctactt 720
tgggaatggg tcagcctacc gtggcacgca cagcctcacc gagtcgggtg cctcctgcct 780
cccgtggaat tccatgatcc tgataggcaa ggtttacaca gcacagaacc ccagtgccca 840
ggcactgggc ctgggcaaac ataattactg ccggaatcct gatggggatg ccaagccctg 900
gtgccacgtg ctgaagaacc gcaggctgac gtgggagtac tgtgatgtgc cctcctgctc 960
cacctgcggc ctgagacagt acagccagcc tcagtttcgc atcaaaggag ggctcttcgc 1020
cgacatcgcc tcccaccccc ggcaggctgc catctttgcc aagcacagga ggtcgcccgg 1080
```

```
agagcggttc ctgtgcgggg gcatactcat cagctcctgc tggattctct ctgccgccca 1140
ctgcttccag gagaggtttc cgccccacca cctgacggtg atcttgggca gaacataccg 1200
ggtggtccct ggcgaggagg agcagaaatt tgaagtcgaa aaatacattg tccataagga 1260
attcgatgat gacacttacg acaatgacat tgcgctgctg cagctgaaat cggattcgtc 1320
ccgctgtgcc caggagagca gcgtggtccg cactgtgtgc cttcccccgg cggacctgca 1380
gctgccggac tggacggagt gtgagctctc cggctacggc aagcatgagg ccttgtctcc 1440
tttctattcg gagcggctga aggaggctca tgtcagactg tacccatcca gccgctgcac 1500
atcacaacat ttacttaaca gaacagtcac cgacaacatg ctgtgtgctg gagacactcg 1560
gagcggcggg ccccaggcaa acttgcacga cgcctgccag ggcgattcgg gaggcccccc 1620
ggtgtgtctg aacgatggcc gcatgacttt ggtgggcatc atcagctggg gcctgggctg 1680
tggacagaag gatgtcccgg gtgtgtacac caaggttacc aactacctag actggattcg 1740
tgacaacatg cgaccgtgac caggaacacc cgactcctca aaagcaaatg agatcccgcc 1800
tcttcttctt cagaagacac tgcaaaggcg cagtgcttct ctacagactt ctccagaccc 1860
accacaccgc agaagcggga cgagacccta caggagaggg aagagtgcat tttcccagat 1920
acttcccatt ttggaagttt tcaggacttg gtctgatttc aggatactct gtcagatggg 1980
aagacatgaa tgcacactag cctctccagg aatgcctcct ccctgggcag aaagtggcca 2040
tgccaccctg ttttcagcta aagcccaacc tcctgacctg tcaccgtgag cagctttgga 2100
aacaggacca caaaaatgaa agcatgtctc aatagtaaaa gataacaaga tctttcagga 2160
aagacggatt gcattagaaa tagacagtat atttatagtc acaagagccc agcagggcct 2220
caaagttggg gcaggctggc tggcccgtca tgttcctcaa aagcaccctt gacgtcaagt 2280
ctccttcccc tttccccact ccctggctct cagaaggtat tccttttgtg tacagtgtgt 2340
aaagtgtaaa tccttttttct ttataaactt tagagtagca tgagagaatt gtatcatttg 2400
aacaactagg cttcagcata tttatagcaa tccatgttag tttttacttt ctgttgccac 2460
aaccctgttt tatactgtac ttaataaatt cagatatatt tttcacagtt tttccaaaaa 2520
aaaaaaaaaa aaaa                                                   2534
```

<210> 197
<211> 516
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 3 del activador de plasminógeno t

<400> 197

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

```
Ser Ala Gln Ala Leu Gly Leu Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro
    210                 215                 220
Asp Gly Asp Ala Lys Pro Trp Cys His Val Leu Lys Asn Arg Arg Leu
225                 230                 235                 240
Thr Trp Glu Tyr Cys Asp Val Pro Ser Cys Ser Thr Cys Gly Leu Arg
                245                 250                 255
Gln Tyr Ser Gln Pro Gln Phe Arg Ile Lys Gly Gly Leu Phe Ala Asp
            260                 265                 270
Ile Ala Ser His Pro Trp Gln Ala Ala Ile Phe Ala Lys His Arg Arg
        275                 280                 285
Ser Pro Gly Glu Arg Phe Leu Cys Gly Gly Ile Leu Ile Ser Ser Cys
    290                 295                 300
Trp Ile Leu Ser Ala Ala His Cys Phe Gln Glu Arg Phe Pro Pro His
305                 310                 315                 320
His Leu Thr Val Ile Leu Gly Arg Thr Tyr Arg Val Val Pro Gly Glu
                325                 330                 335
Glu Glu Gln Lys Phe Glu Val Glu Lys Tyr Ile Val His Lys Glu Phe
            340                 345                 350
Asp Asp Asp Thr Tyr Asp Asn Asp Ile Ala Leu Leu Gln Leu Lys Ser
        355                 360                 365
Asp Ser Ser Arg Cys Ala Gln Glu Ser Ser Val Val Arg Thr Val Cys
    370                 375                 380
Leu Pro Pro Ala Asp Leu Gln Leu Pro Asp Trp Thr Glu Cys Glu Leu
385                 390                 395                 400
Ser Gly Tyr Gly Lys His Glu Ala Leu Ser Pro Phe Tyr Ser Glu Arg
                405                 410                 415
Leu Lys Glu Ala His Val Arg Leu Tyr Pro Ser Ser Arg Cys Thr Ser
            420                 425                 430
Gln His Leu Leu Asn Arg Thr Val Thr Asp Asn Met Leu Cys Ala Gly
        435                 440                 445
Asp Thr Arg Ser Gly Gly Pro Gln Ala Asn Leu His Asp Ala Cys Gln
    450                 455                 460
Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Leu Asn Asp Gly Arg Met Thr
465                 470                 475                 480
Leu Val Gly Ile Ile Ser Trp Gly Leu Gly Cys Gly Gln Lys Asp Val
                485                 490                 495
Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Thr Asn Tyr Leu Asp Trp Ile Arg Asp
            500                 505                 510
Asn Met Arg Pro
        515
```

<210> 198
<211> 2732
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Plasmina

<400> 198

```
aacaacatcc tgggattggg acccactttc tgggcactgc tggccagtcc caaaatggaa 60
cataaggaag tggttcttct acttctttta tttctgaaat caggtcaagg agagcctctg 120
gatgactatg tgaataccca gggggcttca ctgttcagtg tcactaagaa gcagctggga 180
gcaggaagta tagaagaatg tgcagcaaaa tgtgaggagg acgaagaatt cacctgcagg 240
gcattccaat atcacagtaa agagcaacaa tgtgtgataa tggctgaaaa caggaagtcc 300
tccataatca ttaggatgag agatgtagtt ttatttgaaa agaaagtgta tctctcagag 360
tgcaagactg ggaatggaaa gaactacaga gggacgatgt ccaaaacaaa aaatggcatc 420
acctgtcaaa aatggagttc cacttctccc cacagaccta gattctcacc tgctacacac 480
ccctcagagg gactggagga gaactactgc aggaatccag acaacgatcc gcaggggccc 540
tggtgctata ctactgatcc agaaaagaga tatgactact gcgacattct tgagtgtgaa 600
```

```
gaggaatgta tgcattgcag tggagaaaac tatgacggca aaatttccaa gaccatgtct 660
ggactggaat gccaggcctg ggactctcag agcccacacg ctcatggata cattccttcc 720
aaatttccaa acaagaacct gaagaagaat tactgtcgta accccgatag ggagctgcgg 780
ccttggtgtt tcaccaccga ccccaacaag cgctgggaac tttgcgacat cccccgctgc 840
acaacacctc caccatcttc tggtcccacc taccagtgtc tgaagggaac aggtgaaaac 900
tatcgcggga atgtggctgt taccgtttcc gggcacacct gtcagcactg gagtgcacag 960
acccctcaca cacataacag gacaccagaa aacttccctc gcaaaaattt ggatgaaaac 1020
tactgccgca atcctgacgg aaaaagggcc ccatggtgcc atacaaccaa cagccaagtg 1080
cggtgggagt actgtaagat accgtcctgt gactcctccc cagtatccac ggaacaattg 1140
gctcccacag caccacctga gctaacccct gtggtccagg actgctacca tggtgatgga 1200
cagagctacc gaggcacatc ctccaccacc accacaggaa agaagtgtca gtcttggtca 1260
tctatgacac cacaccggca ccagaagacc ccagaaaact acccaaatgc tggcctgaca 1320
atgaactact gcaggaatcc agatgccgat aaaggccctt ggtgttttac cacagacccc 1380
agcgtcaggt gggagtactg caacctgaaa aaatgctcag gaacagaagc gagtgttgta 1440
gcacctccgc ctgttgtcct gcttccagat gtagagactc cttccgaaga agactgtatg 1500
tttgggaatg ggaaaggata ccgaggcaag agggcgacca ctgttactgg gacgccatgc 1560
caggactggg ctgcccagga gccccataga cacagcattt tcactccaga gacaaatcca 1620
cgggcgggtc tggaaaaaaa ttactgccgt aaccctgatg gtgatgtagg tggtccctgg 1680
tgctacacga caaatccaag aaaactttac gactactgtg atgtccctca gtgtgcggcc 1740
ccttcatttg attgtgggaa gcctcaagtg gagccgaaga aatgtcctgg aagggttgtg 1800
gggggtgtg tggcccaccc acattcctgg ccctggcaag tcagtcttag aacaaggttt 1860
ggaatgcact tctgtggagg caccttgata tccccagagt gggtgttgac tgctgcccac 1920
tgcttggaga agtccccaag gccttcatcc tacaaggtca tcctgggtgc acaccaagaa 1980
gtgaatctcg aaccgcatgt tcaggaaata gaagtgtcta ggctgttctt ggagcccaca 2040
cgaaaagata ttgccttgct aaagctaagc agtcctgccg tcatcactga caaagtaatc 2100
ccagcttgtc tgccatcccc aaattatgtg gtcgctgacc ggaccgaatg tttcatcact 2160
ggctggggag aaacccaagg tacttttgga gctggccttc tcaaggaagc ccagctccct 2220
gtgattgaga ataaagtgtg caatcgctat gagtttctga atggaagagt ccaatccacc 2280
gaactctgtg ctgggcattt ggccggaggc actgacagtt gccagggtga cagtggaggt 2340
cctctggttt gcttcgagaa ggacaaatac attttacaag gagtcacttc ttggggtctt 2400
ggctgtgcac gccccaataa gcctggtgtc tatgttcgtg tttcaaggtt tgttacttgg 2460
attgagggag tgatgagaaa taattaattg gacgggagac agagtgacgc actgactcac 2520
ctagaggctg ggacgtgggt agggatttag catgctggaa ataactggca gtaatcaaac 2580
gaagacactg tccccagcta ccagctacgc caaacctcgg catttttgt gttattttct 2640
gactgctgga ttctgtagta aggtgacata gctatgacat ttgttaaaaa taaactctgt 2700
acttaacttt gatttgagta aattttggtt tt                              2732
```

<210> 199
<211> 810
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Plasmina

<400> 199

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

```
        115                 120                 125
Ser Thr Ser Pro His Arg Pro Arg Phe Ser Pro Ala Thr His Pro Ser
    130                 135                 140
Glu Gly Leu Glu Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Asp Pro Gln
145                 150                 155                 160
Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Thr Asp Pro Glu Lys Arg Tyr Asp Tyr Cys
                165                 170                 175
Asp Ile Leu Glu Cys Glu Glu Glu Cys Met His Cys Ser Gly Glu Asn
            180                 185                 190
Tyr Asp Gly Lys Ile Ser Lys Thr Met Ser Gly Leu Glu Cys Gln Ala
        195                 200                 205
Trp Asp Ser Gln Ser Pro His Ala His Gly Tyr Ile Pro Ser Lys Phe
    210                 215                 220
Pro Asn Lys Asn Leu Lys Lys Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Arg Glu
225                 230                 235                 240
Leu Arg Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Lys Arg Trp Glu Leu
                245                 250                 255
Cys Asp Ile Pro Arg Cys Thr Thr Pro Pro Pro Ser Ser Gly Pro Thr
            260                 265                 270
Tyr Gln Cys Leu Lys Gly Thr Gly Glu Asn Tyr Arg Gly Asn Val Ala
        275                 280                 285
Val Thr Val Ser Gly His Thr Cys Gln His Trp Ser Ala Gln Thr Pro
    290                 295                 300
His Thr His Asn Arg Thr Pro Glu Asn Phe Pro Cys Lys Asn Leu Asp
305                 310                 315                 320
Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Lys Arg Ala Pro Trp Cys His
                325                 330                 335
Thr Thr Asn Ser Gln Val Arg Trp Glu Tyr Cys Lys Ile Pro Ser Cys
            340                 345                 350
Asp Ser Ser Pro Val Ser Thr Glu Gln Leu Ala Pro Thr Ala Pro Pro
        355                 360                 365
Glu Leu Thr Pro Val Val Gln Asp Cys Tyr His Gly Asp Gly Gln Ser
    370                 375                 380
Tyr Arg Gly Thr Ser Ser Thr Thr Thr Thr Gly Lys Lys Cys Gln Ser
385                 390                 395                 400
Trp Ser Ser Met Thr Pro His Arg His Gln Lys Thr Pro Glu Asn Tyr
                405                 410                 415
Pro Asn Ala Gly Leu Thr Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Asp
            420                 425                 430
Lys Gly Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Ser Val Arg Trp Glu Tyr
        435                 440                 445
Cys Asn Leu Lys Lys Cys Ser Gly Thr Glu Ala Ser Val Val Ala Pro
    450                 455                 460
Pro Pro Val Val Leu Leu Pro Asp Val Glu Thr Pro Ser Glu Glu Asp
465                 470                 475                 480
Cys Met Phe Gly Asn Gly Lys Gly Tyr Arg Gly Lys Arg Ala Thr Thr
                485                 490                 495
Val Thr Gly Thr Pro Cys Gln Asp Trp Ala Ala Gln Glu Pro His Arg
            500                 505                 510
His Ser Ile Phe Thr Pro Glu Thr Asn Pro Arg Ala Gly Leu Glu Lys
        515                 520                 525
Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Asp Val Gly Gly Pro Trp Cys Tyr
    530                 535                 540
Thr Thr Asn Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Cys Asp Val Pro Gln Cys
545                 550                 555                 560
Ala Ala Pro Ser Phe Asp Cys Gly Lys Pro Gln Val Glu Pro Lys Lys
                565                 570                 575
Cys Pro Gly Arg Val Val Gly Gly Cys Val Ala His Pro His Ser Trp
            580                 585                 590
Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Thr Arg Phe Gly Met His Phe Cys Gly
        595                 600                 605
```

```
Gly Thr Leu Ile Ser Pro Glu Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu
    610                 615                 620
Glu Lys Ser Pro Arg Pro Ser Ser Tyr Lys Val Ile Leu Gly Ala His
625                 630                 635                 640
Gln Glu Val Asn Leu Glu Pro His Val Gln Glu Ile Glu Val Ser Arg
                645                 650                 655
Leu Phe Leu Glu Pro Thr Arg Lys Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu Ser
            660                 665                 670
Ser Pro Ala Val Ile Thr Asp Lys Val Ile Pro Ala Cys Leu Pro Ser
        675                 680                 685
Pro Asn Tyr Val Val Ala Asp Arg Thr Glu Cys Phe Ile Thr Gly Trp
    690                 695                 700
Gly Glu Thr Gln Gly Thr Phe Gly Ala Gly Leu Leu Lys Glu Ala Gln
705                 710                 715                 720
Leu Pro Val Ile Glu Asn Lys Val Cys Asn Arg Tyr Glu Phe Leu Asn
                725                 730                 735
Gly Arg Val Gln Ser Thr Glu Leu Cys Ala Gly His Leu Ala Gly Gly
            740                 745                 750
Thr Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Phe Glu
        755                 760                 765
Lys Asp Lys Tyr Ile Leu Gln Gly Val Thr Ser Trp Gly Leu Gly Cys
    770                 775                 780
Ala Arg Pro Asn Lys Pro Gly Val Tyr Val Arg Val Ser Arg Phe Val
785                 790                 795                 800
Thr Trp Ile Glu Gly Val Met Arg Asn Asn
                805                 810
```

<210> 200
<211> 1527
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante A del transcrito de neurosina

<400> 200

```
ggcggacaaa gcccgattgt tcctgggccc tttccccatc gcgcctgggc ctgctcccca 60
gcccgggcca ggggcggggg ccagtgtggt gacacacgct gtagctgtct ccccggctgg 120
ctggctcgct ctctcctggg gacacagagg tcggcaggca gcacacagag ggacctacgg 180
gcagctgttc cttcccccga ctcaagaatc cccggaggcc cggaggcctg cagcaggagc 240
ggccatgaag aagctgatgg tggtgctgag tctgattgct gcagcctggg cagaggagca 300
gaataagttg gtgcatggcg gaccctgcga caagacatct cacccctacc aagctgccct 360
ctacacctcg ggccacttgc tctgtggtgg ggtccttatc catccactgt gggtcctcac 420
agctgcccac tgcaaaaaac cgaatcttca ggtcttcctg gggaagcata accttcggca 480
aagggagagt tcccaggagc agagttctgt tgtccgggct gtgatccacc ctgactatga 540
tgccgccagc catgaccagg acatcatgct gttgcgcctg gcacgcccag ccaaactctc 600
tgaactcatc cagcccctcc ccctggagag ggactgctca gccaacacca ccagctgcca 660
catcctgggc tggggcaaga cagcagatgg tgatttccct gacaccatcc agtgtgcata 720
catccacctg gtgtcccgtg aggagtgtga gcatgcctac cctggccaga tcacccagaa 780
catgttgtgt gctggggatg agaagtacgg gaaggattcc tgccagggtg attctggggg 840
tccgctggta tgtggagacc acctccgagg ccttgtgtca tggggtaaca tcccctgtgg 900
atcaaaggag aagccaggag tctacaccaa cgtctgcaga tacacgaact ggatccaaaa 960
aaccattcag gccaagtgac cctgacatgt gacatctacc tcccgaccta ccaccccact 1020
ggctggttcc agaacgtctc tcacctagac cttgcctccc ctcctctcct gcccagctct 1080
gaccctgatg cttaataaac gcagcgacgt gagggtcctg attctccctg gttttacccc 1140
agctccatcc ttgcatcact ggggaggacg tgatgagtga ggacttgggt cctcggtctt 1200
acccccacca ctaagagaat acaggaaaat cccttctagg catctcctct ccccaaccct 1260
tccacacgtt tgatttcttc ctgcagaggc ccagccacgt gtctggaatc ccagctccgc 1320
tgcttactgt cggtgtcccc ttgggatgta cctttcttca ctgcagattt ctcacctgta 1380
agatgaagat aaggatgata cagtctccat aaggcagtgg ctgttggaaa gatttaaggt 1440
```

ttcacaccta tgacatacat ggaatagcac ctgggccacc atgcactcaa taaagaatga 1500
attttattat gaaaaaaaaa aaaaaaa 1527

<210> 201
<211> 244
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma A de neurosina

<400> 201

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

<210> 202
<211> 1527
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante B del transcrito de neurosina

<400> 202
aggacgttcc agaagcatct ggggacagaa ccagcctctt ccagggaggc ctgggagctg 60
ggggtgtgtg tctggcagtc cctgcagccc tgggctctgc ggcccctgcg tcctccgctt 120
ggctctgcca ctgcatctga gtgtcttctc tcctcacggc tccccgcatt tctaactctt 180
tctgcctcct cgtctcaaag ctgttccttc ccccgactca agaatccccg gaggcccgga 240
ggcctgcagc aggagcggcc atgaagaagc tgatggtggt gctgagtctg attgctgcag 300
cctgggcaga ggagcagaat aagttggtgc atggcggacc ctgcgacaag acatctcacc 360

```
cctaccaagc tgccctctac acctcgggcc acttgctctg tggtggggtc cttatccatc 420
cactgtgggt cctcacagct gcccactgca aaaaaccgaa tcttcaggtc ttcctgggga 480
agcataacct tcggcaaagg gagagttccc aggagcagag ttctgttgtc cgggctgtga 540
tccaccctga ctatgatgcc gccagccatg accaggacat catgctgttg cgcctggcac 600
gcccagccaa actctctgaa ctcatccagc cccttccccc ggagagggac tgctcagcca 660
acaccaccag ctgccacatc ctgggctggg gcaagacagc agatggtgat ttccctgaca 720
ccatccagtg tgcatacatc cacctggtgt cccgtgagga gtgtgagcat gcctaccctg 780
gccagatcac ccagaacatg ttgtgtgctg gggatgagaa gtacgggaag gattcctgcc 840
agggtgattc tggggqtccg ctggtatgtg gagaccacct ccgaggcctt gtgtcatggg 900
gtaacatccc ctgtggatca aaggagaagc caggagtcta caccaacgtc tgcagataca 960
cgaactggat ccaaaaaacc attcaggcca agtgaccctg acatgtgaca tctacctccc 1020
gacctaccac cccactggct ggttccagaa cgtctctcac ctagaccttg cctcccctcc 1080
tctcctgccc agctctgacc ctgatgctta ataaacgcag cgacgtgagg gtcctgattc 1140
tccctggttt taccccagct ccatccttgc atcactgggg aggacgtgat gagtgaggac 1200
ttgggtcctc ggtcttaccc ccaccactaa gagaatacag gaaaatccct tctaggcatc 1260
tcctctcccc aacccttcca cacgtttgat ttcttcctgc agaggcccag ccacgtgtct 1320
ggaatcccag ctccgctgct tactgtcggt gtcccccttgg gatgtacctt tcttcactgc 1380
agatttctca cctgtaagat gaagataagg atgatacagt ctccataagg cagtggctgt 1440
tggaaagatt taaggtttca cacctatgac atacatggaa tagcacctgg gccaccatgc 1500
actcaataaa gaatgaattt tattatg                                     1527
```

<210> 203
<211> 244
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> preproteína de la isoforma A de neurosina

<400> 203

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

<210> 204
<211> 1495
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante C del transcrito de neurosina

<400> 204

```
aggacgttcc agaagcatct ggggacagaa ccagcctctt ccagggaggc ctgggagctg 60
ggggtgtgtg tctggcagtc cctgcagccc tgggctctgc ggcccctgcg tcctccgctt 120
ggctctgcca ctgcatctga gtgtcttctc tcctcacggc tccccgcatt tctaactctt 180
tctgcctcct cgtctcaaag ctgttccttc ccccgactca agaatccccg gaggcccgga 240
ggcctgcagc agcctgggca gaggagcaga ataagttggt gcatggcgga ccctgcgaca 300
agacatctca cccctaccaa gctgccctct acacctcggg ccacttgctc tgtggtgggg 360
tccttatcca tccactgtgg gtcctcacag ctgcccactg caaaaaaccg aatcttcagg 420
tcttcctggg gaagcataac cttcggcaaa gggagagttc ccaggagcag agttctgttg 480
tccgggctgt gatccaccct gactatgatg ccgccagcca tgaccaggac atcatgctgt 540
tgcgcctggc acgcccagcc aaactctctg aactcatcca gccccttccc ctggagaggg 600
actgctcagc caacaccacc agctgccaca tcctgggctg gggcaagaca gcagatggtg 660
atttccctga caccatccag tgtgcataca tccacctggt gtcccgtgag gagtgtgagc 720
atgcctaccc tggccagatc acccagaaca tgttgtgtgc tggggatgag aagtacggga 780
aggattcctg ccagggtgat tctgggggtc cgctggtatg tggagaccac ctccgaggcc 840
ttgtgtcatg gggtaacatc ccctgtggat caaaggagaa gccaggagtc tacaccaacg 900
tctgcagata cacgaactgg atccaaaaaa ccattcaggc caagtgaccc tgacatgtga 960
catctacctc ccgacctacc accccactgg ctggttccag aacgtctctc acctagacct 1020
tgcctccccc cctctcctgc ccagctctga ccctgatgct taataaacgc agcgacgtga 1080
gggtcctgat tctccctggt tttaccccag ctccatcctt gcatcactgg ggaggacgtg 1140
atgagtgagg acttgggtcc tcggtcttac ccccaccact aagagaatac aggaaaatcc 1200
cttctaggca tctcctctcc ccaaacccttc cacacgtttg atttcttcct gcagaggccc 1260
agccacgtgt ctggaatccc agctccgctg cttactgtcg gtgtcccctt gggatgtacc 1320
tttcttcact gcagatttct cacctgtaag atgaagataa ggatgataca gtctccataa 1380
ggcagtggct gttggaaaga tttaaggttt cacacctatg acatacatgg aatagcacct 1440
gggccaccat gcactcaata aagaatgaat tttattatga aaaaaaaaaa aaaaa      1495
```

<210> 205
<211> 137
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma B de neurosina

<400> 205

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

```
Ser Lys Glu Lys Pro Gly Val Tyr Thr Asn Val Cys Arg Tyr Thr Asn
        115                 120                 125
Trp Ile Gln Lys Thr Ile Gln Ala Lys
    130                 135
```

<210> 206
<211> 1386
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante D del transcrito de neurosina

<400> 206

```
aggacgttcc agaagcatct ggggacagaa ccagcctctt ccagggaggc ctgggagctg 60
ggggtgtgtg tctggcagtc cctgcagccc tgggctctgc ggcccctgcg tcctccgctt 120
ggctctgcca ctgcatctga gtgtcttctc tcctcacggc tccccgcatt tctaactctt 180
tctgcctcct cgtctcaaag ctgttccttc ccccgactca agaatccccg gaggcccgga 240
ggcctgcagc aggagcggcc atgaagaagc tgatggtggt gctgagtctg attgctgcag 300
gaatcttcag gtcttcctgg ggaagcataa ccttcggcaa agggagagtt cccaggagca 360
gagttctgtt gtccgggctg tgatccaccc tgactatgat gccgccagcc atgaccagga 420
catcatgctg ttgcgcctgg cacgcccagc caaactctct gaactcatcc agccccttcc 480
cctggagagg gactgctcag ccaacaccac cagctgccac atcctgggct ggggcaagac 540
agcagatggt gatttccctg acaccatcca gtgtgcatac atccacctgg tgtcccgtga 600
ggagtgtgag catgcctacc ctggccagat cacccagaac atgttgtgtg ctggggatga 660
gaagtacggg aaggattcct gccagggtga ttctgggggt ccgctggtat gtggagacca 720
cctccgaggc cttgtgtcat ggggtaacat cccctgtgga tcaaaggaga agccaggagt 780
ctacaccaac gtctgcagat acacgaactg gatccaaaaa accattcagg ccaagtgacc 840
ctgacatgtg acatctacct cccgacctac caccccactg gctggttcca gaacgtctct 900
cacctagacc ttgcctcccc tcctctcctg cccagctctg accctgatgc ttaataaacg 960
cagcgacgtg agggtcctga ttctccctgg ttttacccca gctccatcct tgcatcactg 1020
gggaggacgt gatgagtgag gacttgggtc ctcggtctta cccccaccac taagagaata 1080
caggaaaatc ccttctaggc atctcctctc cccaaccctt ccacacgttt gatttcttcc 1140
tgcagaggcc cagccacgtg tctggaatcc cagctccgct gcttactgtc ggtgtccctt 1200
tgggatgtac ctttcttcac tgcagatttc tcacctgtaa gatgaagata aggatgatac 1260
agtctccata aggcagtggc tgttggaaag atttaaggtt tcacacctat gacatacatg 1320
gaatagcacc tgggccacca tgcactcaat aaagaatgaa ttttattatg aaaaaaaaaa 1380
aaaaaa                                                          1386
```

<210> 207
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma C de neurosina

<400> 207

```
Met Lys Lys Leu Met Val Val Leu Ser Leu Ile Ala Ala Gly Ile Phe
 1               5                  10                  15
Arg Ser Ser Trp Gly Ser Ile Thr Phe Gly Lys Gly Arg Val Pro Arg
            20                  25                  30
Ser Arg Val Leu Leu Ser Gly Leu
        35                  40
```

<210> 208
<211> 3351
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Neurotripsina

<400> 208

gcccgagaag ctggggagca tggaccagac cccgcagcgc tggcaccatg acgctcgccc 60
gcttcgtgct agccctgatg ttaggggcgc tccccgaagt ggtcggcttt gattctgtcc 120
tcaatgattc cctccaccac agccaccgcc attcgccccc tgcgggtccg cactaccccc 180
attaccttcc cacccagcag cggcccccga cgacgcgtcc gccgccgcct ctcccgcgct 240
tcccgcgccc cccgcgggcg ctccctgccc agcgcccgca cgccctccag gccgggcaca 300
cgcccccggcc gcacccctgg ggctgccccg ccggcgagcc atgggtcagc gtgacggact 360
tcggcgcccc gtgtctgcgg tgggcggagg tgccaccctt cctggagcgg tcgcccccag 420
cgagctgggc tcagctgcga ggacagcgcc acaacttttg tcggagcccc gacggcgcgg 480
gcagaccctg gtgtttctac ggagacgccc gtggcaaggt ggactggggc tactgcgact 540
gcagacacgg atcagtacga cttcgtggcg gcaaaaatga gtttgaaggc acagtggaag 600
tatatgcaag tggagtttgg ggcactgtct gtagcagcca ctgggatgat tctgatgcat 660
cagtcatttg tcaccagctg cagctgggag gaaaaggaat agcaaaacaa accccgtttt 720
ctggactggg ccttattccc atttattgga gcaatgtccg ttgccgagga gatgaagaaa 780
atatactgct ttgtgaaaaa gacatctggc agggtggggt gtgtcctcag aagatggcag 840
ctgctgtcac gtgtagcttt tcccatggcc caacgttccc catcattcgc cttgctggag 900
gcagcagtgt gcatgaaggc cgggtggagc tctaccatgc tggccagtgg ggaaccgttt 960
gtgatgacca atgggatgat gccgatgcag aagtgatctg caggcagctg ggcctcagtg 1020
gcattgccaa agcatggcat caggcatatt ttggggaagg gtctggccca gttatgttgg 1080
atgaagtacg ctgcactggg aatgagcttt caattgagca gtgtccaaag agctcctggg 1140
gagagcataa ctgtggccat aaagaagatg ctggagtgtc ctgtacccct ctaacagatg 1200
gggtcatcag acttgcaggt gggaaaggca gccatgaggg tcgcttggag gtatattaca 1260
gaggccagtg gggaactgtc tgtgatgatg gctggactga gctgaataca tacgtggttt 1320
gtcgacagtt gggatttaaa tatggtaaac aagcatctgc caaccatttt gaagaaagca 1380
cagggcccat atggttggat gacgtcagct gctcaggaaa ggaaaccaga tttcttcagt 1440
gttccaggcg acagtgggga aggcatgact gcagccaccg cgaagatgtt agcattgcct 1500
gctaccctgg cggcgaggga cacaggctct ctctgggttt tcctgtcaga ctgatggatg 1560
gagaaaataa gaaagaagga cgagtggagg tttttatcaa tggccagtgg ggaacaatct 1620
gtgatgatgg atggactgat aaggatgcag ctgtgatctg tcgtcagctt ggctacaagg 1680
gtcctgccag agcaagaacc atggcttact ttggagaagg aaaaggaccc atccatgtgg 1740
ataatgtgaa gtgcacagga aatgagaggt ccttggctga ctgtatcaag caagatattg 1800
gaagacacaa ctgccgccac agtgaagatg caggagttat ttgtgattat tttggcaaga 1860
aggcctcagg taacagtaat aaagagtccc tctcatctgt ttgtggcttg agattactgc 1920
accgtcggca gaagcggatc attggtggga aaaattcttt aaggggtggt tggccttggc 1980
aggtttccct ccggctgaag tcatcccatg gagatggcag gctcctctgc ggggctacgc 2040
tcctgagtag ctgctgggtc ctcacagcag cacactgttt caagaggtat ggcaacagca 2100
ctaggagcta tgctgttagg gttggagatt atcatactct ggtaccagag gagtttgagg 2160
aagaaattgg agttcaacag attgtgattc atcgggagta tcgacccgac cgcagtgatt 2220
atgacatagc cctggttaga ttacaaggac cagaagagca atgtgccaga ttcagcagcc 2280
atgttttgcc agcctgttta ccactctgga gagagaggcc acagaaaaca gcatccaact 2340
gttacataac aggatggggt gacacaggac gagcctattc aagaacacta caacaagcag 2400
ccattccctt acttcctaaa aggttttgtg aagaacgtta taagggtcgg tttacaggga 2460
gaatgctttg tgctggaaac ctccatgaac acaaacgcgt ggacagctgc cagggagaca 2520
gcggaggacc actcatgtgt gaacggcccg gagagagctg ggtggtgtat ggggtgacct 2580
cctgggggta tggctgtgga gtcaaggatt ctcctggtgt ttataccaaa gtctcagcct 2640
ttgtaccttg gataaaaagt gtcaccaaac tgtaattctt catggaaact tcaaagcagc 2700
atttaaacaa atggaaaact ttgaaccccc actattagca ctcagcagag atgacaacaa 2760
atggcaagat ctgtttttgc tttgtgttgt ggtaaaaaat tgtgtacccc ctgctgcttt 2820
tgagaaattt gtgaacattt tcagaggcct cagtgtagtg gaagtgataa tccttaaatg 2880
aacatttttct accctaattt cactggagtg acttattcta agcctcatct atcccctacc 2940
tatttctcaa aatcattcta tgctgatttt acaaaagatc atttttacat ttgaactgag 3000
aacccctttt aattgaatca gtggtgtctg aaatcatatt aaatacccac atttgacata 3060
aatgcggtac cctttactac actcatgagt ggcatattta tgcttaggtc ttttcaaaag 3120
acttgacaag aaatcttcat attctctgta gcctttgtca agtgaggaaa tcagtggtta 3180
aagaattcca ctataaactt ttaggcctga ataggagtag taaagcctca aggacatctg 3240
cctgtcacaa tatattctca aagtgatctg atatttggaa acaagtatcc ttgttgagta 3300
ccaagtgcta cagaaaccat aagataaaaa tactttctac ctacagcgtg c 3351

<210> 209

<211> 875
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Neurotripsina

<400> 209

```
Met Thr Leu Ala Arg Phe Val Leu Ala Leu Met Leu Gly Ala Leu Pro
 1               5                  10                  15
Glu Val Val Gly Phe Asp Ser Val Leu Asn Asp Ser Leu His His Ser
            20                  25                  30
His Arg His Ser Pro Pro Ala Gly Pro His Tyr Pro Tyr Tyr Leu Pro
        35                  40                  45
Thr Gln Gln Arg Pro Pro Thr Thr Arg Pro Pro Pro Pro Leu Pro Arg
    50                  55                  60
Phe Pro Arg Pro Pro Arg Ala Leu Pro Ala Gln Arg Pro His Ala Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Gly His Thr Pro Arg Pro His Pro Trp Gly Cys Pro Ala Gly
                85                  90                  95
Glu Pro Trp Val Ser Val Thr Asp Phe Gly Ala Pro Cys Leu Arg Trp
            100                 105                 110
Ala Glu Val Pro Pro Phe Leu Glu Arg Ser Pro Pro Ala Ser Trp Ala
        115                 120                 125
Gln Leu Arg Gly Gln Arg His Asn Phe Cys Arg Ser Pro Asp Gly Ala
    130                 135                 140
Gly Arg Pro Trp Cys Phe Tyr Gly Asp Ala Arg Gly Lys Val Asp Trp
145                 150                 155                 160
Gly Tyr Cys Asp Cys Arg His Gly Ser Val Arg Leu Arg Gly Gly Lys
                165                 170                 175
Asn Glu Phe Glu Gly Thr Val Glu Val Tyr Ala Ser Gly Val Trp Gly
            180                 185                 190
Thr Val Cys Ser Ser His Trp Asp Asp Ser Asp Ala Ser Val Ile Cys
        195                 200                 205
His Gln Leu Gln Leu Gly Gly Lys Gly Ile Ala Lys Gln Thr Pro Phe
    210                 215                 220
Ser Gly Leu Gly Leu Ile Pro Ile Tyr Trp Ser Asn Val Arg Cys Arg
225                 230                 235                 240
Gly Asp Glu Glu Asn Ile Leu Leu Cys Glu Lys Asp Ile Trp Gln Gly
                245                 250                 255
Gly Val Cys Pro Gln Lys Met Ala Ala Ala Val Thr Cys Ser Phe Ser
            260                 265                 270
His Gly Pro Thr Phe Pro Ile Ile Arg Leu Ala Gly Gly Ser Ser Val
        275                 280                 285
His Glu Gly Arg Val Glu Leu Tyr His Ala Gly Gln Trp Gly Thr Val
    290                 295                 300
Cys Asp Asp Gln Trp Asp Asp Ala Asp Ala Glu Val Ile Cys Arg Gln
305                 310                 315                 320
Leu Gly Leu Ser Gly Ile Ala Lys Ala Trp His Gln Ala Tyr Phe Gly
                325                 330                 335
Glu Gly Ser Gly Pro Val Met Leu Asp Glu Val Arg Cys Thr Gly Asn
            340                 345                 350
Glu Leu Ser Ile Glu Gln Cys Pro Lys Ser Ser Trp Gly Glu His Asn
        355                 360                 365
Cys Gly His Lys Glu Asp Ala Gly Val Ser Cys Thr Pro Leu Thr Asp
    370                 375                 380
Gly Val Ile Arg Leu Ala Gly Gly Lys Gly Ser His Glu Gly Arg Leu
385                 390                 395                 400
Glu Val Tyr Tyr Arg Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Gly Trp
```

```
                405                 410                 415
Thr Glu Leu Asn Thr Tyr Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Phe Lys Tyr
            420                 425                 430
Gly Lys Gln Ala Ser Ala Asn His Phe Glu Glu Ser Thr Gly Pro Ile
        435                 440                 445
Trp Leu Asp Asp Val Ser Cys Ser Gly Lys Glu Thr Arg Phe Leu Gln
    450                 455                 460
Cys Ser Arg Arg Gln Trp Gly Arg His Asp Cys Ser His Arg Glu Asp
465                 470                 475                 480
Val Ser Ile Ala Cys Tyr Pro Gly Gly Glu Gly His Arg Leu Ser Leu
                485                 490                 495
Gly Phe Pro Val Arg Leu Met Asp Gly Glu Asn Lys Lys Glu Gly Arg
            500                 505                 510
Val Glu Val Phe Ile Asn Gly Gln Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Gly
        515                 520                 525
Trp Thr Asp Lys Asp Ala Ala Val Ile Cys Arg Gln Leu Gly Tyr Lys
    530                 535                 540
Gly Pro Ala Arg Ala Arg Thr Met Ala Tyr Phe Gly Glu Gly Lys Gly
545                 550                 555                 560
Pro Ile His Val Asp Asn Val Lys Cys Thr Gly Asn Glu Arg Ser Leu
                565                 570                 575
Ala Asp Cys Ile Lys Gln Asp Ile Gly Arg His Asn Cys Arg His Ser
            580                 585                 590
Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Asp Tyr Phe Gly Lys Lys Ala Ser Gly
        595                 600                 605
Asn Ser Asn Lys Glu Ser Leu Ser Ser Val Cys Gly Leu Arg Leu Leu
    610                 615                 620
His Arg Arg Gln Lys Arg Ile Ile Gly Gly Lys Asn Ser Leu Arg Gly
625                 630                 635                 640
Gly Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Leu Lys Ser Ser His Gly Asp
                645                 650                 655
Gly Arg Leu Leu Cys Gly Ala Thr Leu Leu Ser Ser Cys Trp Val Leu
            660                 665                 670
Thr Ala Ala His Cys Phe Lys Arg Tyr Gly Asn Ser Thr Arg Ser Tyr
        675                 680                 685
Ala Val Arg Val Gly Asp Tyr His Thr Leu Val Pro Glu Glu Phe Glu
    690                 695                 700
Glu Glu Ile Gly Val Gln Gln Ile Val Ile His Arg Glu Tyr Arg Pro
705                 710                 715                 720
Asp Arg Ser Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Val Arg Leu Gln Gly Pro Glu
                725                 730                 735
Glu Gln Cys Ala Arg Phe Ser Ser His Val Leu Pro Ala Cys Leu Pro
            740                 745                 750
Leu Trp Arg Glu Arg Pro Gln Lys Thr Ala Ser Asn Cys Tyr Ile Thr
        755                 760                 765
Gly Trp Gly Asp Thr Gly Arg Ala Tyr Ser Arg Thr Leu Gln Gln Ala
    770                 775                 780
Ala Ile Pro Leu Leu Pro Lys Arg Phe Cys Glu Glu Arg Tyr Lys Gly
785                 790                 795                 800
Arg Phe Thr Gly Arg Met Leu Cys Ala Gly Asn Leu His Glu His Lys
                805                 810                 815
Arg Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Met Cys Glu
            820                 825                 830
Arg Pro Gly Glu Ser Trp Val Val Tyr Gly Val Thr Ser Trp Gly Tyr
        835                 840                 845
Gly Cys Gly Val Lys Asp Ser Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Ala
    850                 855                 860
Phe Val Pro Trp Ile Lys Ser Val Thr Lys Leu
865                 870                 875
```

<210> 210
<211> 1165
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa beta 2 (I)

<400> 210

```
agaaggaaca gggagcggcc aggatgctga atctgctgct gctggcgctg cccgtcctgg 60
cgagccgcgc ctacgcggcc cctgccccag gccaggccct gcagcgagtg ggcatcgttg 120
ggggtcagga ggccccccagg agcaagtggc cctggcaggt gagcctgaga gtccgcgacc 180
gatactggat gcacttctgc gggggctccc tcatccaccc ccagtgggtg ctgaccgcag 240
cgcactgcgt gggaccggac gtcaaggatc tggccgccct cagggtgcaa ctgcgggagc 300
agcacctcta ctaccaggac cagctgctgc cggtcagcag gatcatcgtg cacccacagt 360
tctacaccgc ccagatcgga gcggacatcg ccctgctgga gctggaggag ccggtgaacg 420
tctccagcca cgtccacacg gtcaccctgc cccctgcctc agagaccttc cccccgggga 480
tgccgtgctg ggtcactggc tggggcgatg tggacaatga tgagcgcctc ccaccgccat 540
ttcctctgaa gcaggtgaag gtccccataa tggaaaacca catttgtgac gcaaaatacc 600
accttggcgc ctacacggga gacgacgtcc gcatcgtccg tgacgacatg ctgtgtgccg 660
ggaacacccg gagggactca tgccagggcg actccggagg gcccctggtg tgcaaggtga 720
atggcacctg gctgcaggcg ggcgtggtca gctggggcga gggctgtgcc cagcccaacc 780
ggcctggcat ctacacccgt gtcacctact acttggactg gatccaccac tatgtcccca 840
aaaagccgtg agtcaggcct ggggtgtcca cctgggtcac tggagagcca gcccctcctg 900
tccaaaacac cactgcttcc tacccaggtg gcgactgccc cccacacctt ccctgccccg 960
tcctgagtgc cccttcctgt cctaagcccc ctgctctctt ctgagcccct tcccctgtcc 1020
tgaggaccct tccccatcct gagccccctt ccctgtccta agcctgacgc ctgcaccggg 1080
ccctccggcc ctccccctgcc caggcagctg gtggtgggcg ctaatcctcc tgagtgctgg 1140
acctcattaa agtgcatgga aatca                                       1165
```

<210> 211
<211> 275
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Triptasa beta 2 (I)

<400> 211

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

```
Gln Val Lys Val Pro Ile Met Glu Asn His Ile Cys Asp Ala Lys Tyr
            180                 185                 190
His Leu Gly Ala Tyr Thr Gly Asp Asp Val Arg Ile Val Arg Asp Asp
        195                 200                 205
Met Leu Cys Ala Gly Asn Thr Arg Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
    210                 215                 220
Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn Gly Thr Trp Leu Gln Ala Gly
225                 230                 235                 240
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Pro Asn Arg Pro Gly Ile
                245                 250                 255
Tyr Thr Arg Val Thr Tyr Tyr Leu Asp Trp Ile His His Tyr Val Pro
            260                 265                 270
Lys Lys Pro
        275
```

<210> 212
<211> 1013
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de neuropsina

<400> 212

```
gttcccagaa gctccccagg ctctagtgca ggaggagaag gaggaggagc aggaggtgga 60
gattcccagt taaaaggctc cagaatcgtg taccaggcag agaactgaag tactggggcc 120
tcctccactg ggtccgaatc agtaggtgac cccgcccctg gattctggaa gacctcacca 180
tgggacgccc ccgacctcgt gcggccaaga cgtggatgtt cctgctcttg ctggggggag 240
cctgggcagg acactccagg gcacaggagg acaaggtgct ggggggtcat gagtgccaac 300
cccattcgca gccttggcag gcggccttgt tccagggcca gcaactactc tgtggcggtg 360
tccttgtagg tggcaactgg gtccttacag ctgcccactg taaaaaaccg aaatacacag 420
tacgcctggg agaccacagc ctacagaata aagatggccc agagcaagaa atacctgtgg 480
ttcagtccat cccacacccc tgctacaaca gcagcgatgt ggaggaccac aaccatgatc 540
tgatgcttct tcaactgcgt gaccaggcat ccctggggtc caaagtgaag cccatcagcc 600
tggcagatca ttgcacccag cctggccaga agtgcaccgt ctcaggctgg ggcactgtca 660
ccagtccccg agagaatttt cctgacactc tcaactgtgc agaagtaaaa atctttcccc 720
agaagaagtg tgaggatgct tacccggggc agatcacaga tggcatggtc tgtgcaggca 780
gcagcaaagg ggctgacacg tgccagggcg attctggagg ccccctggtg tgtgatggtg 840
cactccaggg catcacatcc tggggctcag acccctgtgg gaggtccgac aaacctggcg 900
tctataccaa catctgccgc tacctggact ggatcaagaa gatcataggc agcaagggct 960
gattctagga taagcactag atctcccttа ataaactcac aactctctgg ttc        1013
```

<210> 213
<211> 260
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de neuropsina

<400> 213

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

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

<210> 214
<211> 1148
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante del transcrito de neuropsina

<400> 214

```
gttcccagaa gctccccagg ctctagtgca ggaggagaag gaggaggagc aggaggtgga 60
gattcccagt taaaaggctc cagaatcgtg taccaggcag agaactgaag tactggggcc 120
tcctccactg ggtccgaatc agtaggtgac cccgcccctg gattctggaa gacctcacca 180
tgggacgccc ccgacctcgt gcggccaaga cgtggatgtt cctgctcttg ctggggggag 240
cctgggcagc gtgtggaagc ctggacctcc tcactaagtt gtatgcggag aacttgccgt 300
gtgtccattt gaacccacag tggccttccc agccctcgca ctgccccaga gggtggcgat 360
ccaaccctct ccctcctgct gcaggacact ccagggcaca ggaggacaag gtgctggggg 420
gtcatgagtg ccaaccccat tcgcagcctt ggcaggcggc cttgttccag ggccagcaac 480
tactctgtgg cggtgtcctt gtaggtggca actgggtcct tacagctgcc cactgtaaaa 540
aaccgaaata cacagtacgc ctgggagacc acagcctaca gaataaagat ggcccagagc 600
aagaaatacc tgtggttcag tccatcccac acccctgcta caacagcagc gatgtggagg 660
accacaacca tgatctgatg cttcttcaac tgcgtgacca ggcatccctg gggtccaaag 720
tgaagcccat cagcctggca gatcattgca cccagcctgg ccagaagtgc accgtctcag 780
gctggggcac tgtcaccagt ccccgagaga attttcctga cactctcaac tgtgcagaag 840
taaaaatctt tccccagaag aagtgtgagg atgcttaccc ggggcagatc acagatggca 900
tggtctgtgc aggcagcagc aaaggggctg acacgtgcca gggcgattct ggaggccccc 960
tggtgtgtga tggtgcactc cagggcatca catcctgggg ctcagacccc tgtgggaggt 1020
ccgacaaacc tggcgtctat accaacatct gccgctacct ggactggatc aagaagatca 1080
taggcagcaa gggctgattc taggataagc actagatctc ccttaataaa ctcacaactc 1140
tctgattc                                                        1148
```

<210> 215
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Isorforma 2 de neuropsina

<400> 215

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

<210> 216
<211> 590
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 3 del transcrito de neuropsina

<400> 216

```
gttcccagaa gctccccagg ctctagtgca ggaggagaag gaggaggagc aggaggtgga 60
gattcccagt taaaaggctc cagaatcgtg taccaggcag agaactgaag tactggggcc 120
tcctccactg ggtccgaatc agtaggtgac cccgcccctg gattctggaa gacctcacca 180
tgggacgccc ccgacctcgt gcggccaaga cgtggatgtt cctgctcttg ctgggggggag 240
cctgggcaga gaattttcct gacactctca actgtgcaga agtaaaaatc tttccccaga 300
```

agaagtgtga ggatgcttac ccggggcaga tcacagatgg catggtctgt gcaggcagca 360
gcaaaggggc tgacacgtgc cagggcgatt ctggaggccc cctggtgtgt gatggtgcac 420
tccagggcat cacatcctgg ggctcagacc cctgtgggag gtccgacaaa cctggcgtct 480
ataccaacat ctgccgctac ctggactgga tcaagaagat cataggcagc aagggctgat 540
tctaggataa gcactagatc tcccttaata aactcacaac tctctggttc 590

<210> 217
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> isoforma 3 de neuropsina

<400> 217

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

<210> 218
<211> 456
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 4 del transcrito de neuropsina

<400> 218

gttcccagaa gctccccagg ctctagtgca ggaggagaag gaggaggagc aggaggtgga 60
gattcccagt taaaaggctc cagaatcgtg taccaggcag agaactgaag tactggggcc 120
tcctccactg ggtccgaatc agtaggtgac cccgcccctg gattctggaa gacctcacca 180
tgggacgccc ccgacctcgt gcggccaaga cgtggatgtt cctgctcttg ctggggggag 240
cctgggcagg gcgattctgg aggcccccctg gtgtgtgatg gtgcactcca gggcatcaca 300
tcctggggct cagacccctg tgggaggtcc gacaaacctg gcgtctatac caacatctgc 360
cgctacctgg actggatcaa gaagatcata ggcagcaagg gctgattcta ggataagcac 420
tagatctccc ttaataaact cacaactctc tggttc 456

<210> 219
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma de neuropsina

<400> 219

Met Gly Arg Pro Arg Pro Arg Ala Ala Lys Thr Trp Met Phe Leu Leu

```
 1               5                  10                  15
Leu Leu Gly Gly Ala Trp Ala Gly Arg Phe Trp Arg Pro Pro Gly Val
            20                  25                  30
```

<210> 220
<211> 1580
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de Calicreína hK10

<400> 220

```
catcctgcca cccctagcct tgctggggac gtgaaccctc tccccgcgcc tgggaagcct 60
tcttggcacc gggacccgga gaatccccac ggaagccagt tccaaaaggg atgaaaaggg 120
ggcgtttcgg gcactgggag aagcctgtat tccagggccc ctcccagagc aggaatctgg 180
gacccaggag tgccagcctc acccacgcag atcctggcca tgagagctcc gcacctccac 240
ctctccgccg cctctggcgc ccgggctctg gcgaagctgc tgccgctgct gatggcgcaa 300
ctctgggccg cagaggcggc gctgctcccc caaaacgaca cgcgcttgga ccccgaagcc 360
tatggctccc cgtgcgcgcg cggctcgcag ccctggcagg tctcgctctt caacggcctc 420
tcgttccact gcgcgggtgt cctggtggac cagagttggg tgctgacggc cgcgcactgc 480
ggaaacaagc cactgtgggc tcgagtaggg gatgaccacc tgctgcttct tcagggagag 540
cagctccgcc ggaccactcg ctctgttgtc catcccaagt accaccaggg ctcaggcccc 600
atcctgccaa ggcgaacgga tgagcacgat ctcatgttgc tgaagctggc caggcccgta 660
gtgctggggc cccgcgtccg ggccctgcag cttccctacc gctgtgctca gccccggagac 720
cagtgccagg ttgctggctg gggcaccacg gccgcccgga gagtgaagta caacaagggc 780
ctgacctgct ccagcatcac tatcctgagc cctaaagagt gtgaggtctt ctaccctggc 840
gtggtcacca acaacatgat atgtgctgga ctggaccggg gccaggaccc ttgccagagt 900
gactctggag gccccctggt ctgtgacgag accctccaag gcatcctctc gtggggtgtt 960
taccccctgtg gctctgccca gcatccagct gtctacaccc agatctgcaa atacatgtcc 1020
tggatcaata aagtcatacg ctccaactga tccagatgct acgctccagc tgatccagat 1080
gttatgctcc tgctgatcca gatgcccaga ggctccatcg tccatcctct tcctccccag 1140
tcggctgaac tctccccttg tctgcactgt tcaaacctct gccgccctcc acacctctaa 1200
acatctcccc tctcacctca ttcccccacc tatccccatt ctctgcctgt actgaagctg 1260
aaatgcagga agtggtggca aaggtttatt ccagagaagc caggaagccg gtcatcaccc 1320
agcctctgag agcagttact ggggtcaccc aacctgactt cctctgccac tccctgctgt 1380
gtgactttgg gcaagccaag tgccctctct gaacctcagt ttcctcatct gcaaaatggg 1440
aacaatgacg tgcctacctc ttagacatgt tgtgaggaga ctatgatata acatgtgtat 1500
gtaaatcttc atggtgattg tcatgtaagg cttaacacag tgggtggtga gttctgacta 1560
aaggttacct gttgtcgtga                                          1580
```

<210> 221
<211> 276
<212> PR
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hKIO

<400> 221

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

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

<210> 222
<211> 1443
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de Calicreína hK10

<400> 222

```
accagcggca gaccacaggc agggcagagg cacgtctggg tcccctccct ccttcctatc 60
ggcgactccc aggatcctgg ccatgagagc tccgcacctc cacctctccg ccgcctctgg 120
cgcccgggct ctggcgaagc tgctgccgct gctgatggcg caactctggg ccgcagaggc 180
ggcgctgctc ccccaaaacg acacgcgctt ggaccccgaa gcctatggct ccccgtgcgc 240
gcgcggctcg cagccctggc aggtctcgct cttcaacggc ctctcgttcc actgcgcggg 300
tgtcctggtg gaccagagtt gggtgctgac ggccgcgcac tgcggaaaca agccactgtg 360
ggctcgagta ggggatgacc acctgctgct tcttcaggga gagcagctcc gccggaccac 420
tcgctctgtt gtccatccca agtaccacca gggctcaggc cccatcctgc caaggcgaac 480
ggatgagcac gatctcatgt tgctgaagct ggccaggccc gtagtgctgg ggccccgcgt 540
ccgggccctg cagcttccct accgctgtgc tcagcccgga gaccagtgcc aggttgctgg 600
ctggggcacc acggccgccc ggagagtgaa gtacaacaag ggcctgacct gctccagcat 660
cactatcctg agccctaaag agtgtgaggt cttctaccct ggcgtggtca ccaacaacat 720
gatatgtgct ggactggacc ggggccagga cccttgccag agtgactctg gaggcccccc 780
ggtctgtgac gagaccctcc aaggcatcct ctcgtggggt gtttaccccc gtggctctgc 840
ccagcatcca gctgtctaca cccagatctg caaatacatg tcctggatca ataaagtcat 900
acgctccaac tgatccagat gctacgctcc agctgatcca gatgttatgc tcctgctgat 960
ccagatgccc agaggctcca tcgtccatcc tcttcctccc cagtcggctg aactctcccc 1020
ttgtctgcac tgttcaaacc tctgccgccc tccacacctc taaacatctc ccctctcacc 1080
tcattccccc acctatcccc attctctgcc tgtactgaag ctgaaatgca ggaagtggtg 1140
gcaaaggttt attccagaga agccaggaag ccggtcatca cccagcctct gagagcagtt 1200
actgggqtca cccaacctga cttcctctgc cactccctgc tgtgtgactt tgggcaagcc 1260
aagtgccctc tctgaacctc agtttcctca tctgcaaaat gggaacaatg acgtgcctac 1320
ctcttagaca tgttgtgagg agactatgat ataacatgtg tatgtaaatc ttcatggtga 1380
ttgtcatgta aggcttaaca cagtgggtgg tgagttctga ctaaaggtta cctgttgtcg 1440
```

tga 1443

<210> 223
<211> 276
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hKIO

<400> 223

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

<210> 224
<211> 3226
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Epiteliasina

<400> 224

```
cgcgagctaa gcaggaggcg gaggcggagg cggagggcga ggggcgggga gcgccgcctg 60
gagcgcggca ggtcatattg aacattccag atacctatca ttactcgatg ctgttgataa 120
cagcaagatg gctttgaact cagggtcacc accagctatt ggaccttact atgaaaacca 180
```

```
tggataccaa ccggaaaacc cctatcccgc acagcccact gtggtcccca ctgtctacga 240
ggtgcatccg gctcagtact acccgtcccc cgtgccccag tacgccccga gggtcctgac 300
gcaggcttcc aaccccgtcg tctgcacgca gcccaaatcc ccatccggga cagtgtgcac 360
ctcaaagact aagaaagcac tgtgcatcac cttgaccctg gggaccttcc tcgtgggagc 420
tgcgctggcc gctggcctac tctggaagtt catgggcagc aagtgctcca actctgggat 480
agagtgcgac tcctcaggta cctgcatcaa cccctctaac tggtgtgatg gcgtgtcaca 540
ctgccccggc ggggaggacg agaatcggtg tgttcgcctc tacggaccaa acttcatcct 600
tcagatgtac tcatctcaga ggaagtcctg gcaccctgtg tgccaagacg actggaacga 660
gaactacggg cgggcggcct gcagggacat gggctataag aataattttt actctagcca 720
aggaatagtg gatgacagcg gatccaccag ctttatgaaa ctgaacacaa gtgccggcaa 780
tgtcgatatc tataaaaaac tgtaccacag tgatgcctgt tcttcaaaag cagtggtttc 840
tttacgctgt atagcctgcg gggtcaactt gaactcaagc cgccagagca ggatcgtggg 900
cggtgagagc gcgctcccgg gggcctggcc ctggcaggtc agcctgcacg tccagaacgt 960
ccacgtgtgc ggaggctcca tcatcacccc cgagtggatc gtgacagccg cccactgcgt 1020
ggaaaaacct cttaacaatc catggcattg gacggcattt gcggggattt tgagacaatc 1080
tttcatgttc tatggagccg gataccaagt agaaaaagtg atttctcatc caaattatga 1140
ctccaagacc aagaacaatg acattgcgct gatgaagctg cagaagcctc tgactttcaa 1200
cgacctagtg aaaccagtgt gtctgcccaa cccaggcatg atgctgcagc cagaacagct 1260
ctgctggatt tccgggtggg gggccaccga ggagaaaggg aagacctcag aagtgctgaa 1320
cgctgccaag gtgcttctca ttgagacaca gagatgcaac agcagatatg tctatgacaa 1380
cctgatcaca ccagccatga tctgtgccgg cttcctgcag gggaacgtcg attcttgcca 1440
gggtgacagt ggagggcctc tggtcacttc gaagaacaat atctggtggc tgatagggga 1500
tacaagctgg ggttctggct gtgccaaagc ttacagacca ggagtgtacg ggaatgtgat 1560
ggtattcacg gactggattt atcgacaaat gagggcagac ggctaatcca catggtcttc 1620
gtccttgacg tcgttttaca agaaaacaat ggggctggtt ttgcttcccc gtgcatgatt 1680
tactcttaga gatgattcag aggtcacttc atttttatta aacagtgaac ttgtctggct 1740
ttggcactct ctgccattct gtgcaggctg cagtggctcc cctgcccagc ctgctctccc 1800
taacccctg tccgcaaggg gtgatggccg gctggttgtg ggcactggcg gtcaagtgtg 1860
gaggagaggg gtggaggctg ccccattgag atcttcctgc tgagtccttt ccaggggcca 1920
attttggatg agcatggagc tgtcacctct cagctgctgg atgacttgag atgaaaaagg 1980
agagacatgg aaagggagac agccaggtgg cacctgcagc ggctgccctc tggggccact 2040
tggtagtgtc cccagcctac ctctccacaa ggggattttg ctgatgggtt cttagagcct 2100
tagcagccct ggatggtggc cagaaataaa gggaccagcc cttcatgggt ggtgacgtgg 2160
tagtcacttg taaggggaac agaaacattt ttgttcttat ggggtgagaa tatagacagt 2220
gcccttggtg cgagggaagc aattgaaaag gaacttgccc tgagcactcc tggtgcaggt 2280
ctccacctgc acattgggtg gggctcctgg gagggagact cagccttcct cctcatcctc 2340
cctgaccctg ctcctagcac cctggagagt gcacatgccc cttggtcctg gcagggcgcc 2400
aagtctggca ccatgttggc ctcttcaggc ctgctagtca ctggaaattg aggtccatgg 2460
gggaaatcaa ggatgctcag tttaaggtac actgtttcca tgttatgttt ctacacattg 2520
ctacctcagt gctcctggaa acttagcttt tgatgtctcc aagtagtcca ccttcattta 2580
actctttgaa actgtatcac ctttgccaag taagagtggt ggcctatttc agctgctttg 2640
acaaaatgac tggctcctga cttaacgttc tataaatgaa tgtgctgaag caaagtgccc 2700
atggtggcgg cgaagaagag aaagatgtgt tttgttttgg actctctgtg gtcccttcca 2760
atgctgtggg tttccaacca ggggaagggt ccctttgca ttgccaagtg ccataaccat 2820
gagcactact ctaccatggt tctgcctcct ggccaagcag gctggtttgc aagaatgaaa 2880
tgaatgattc tacagctagg acttaacctt gaaatggaaa gtcttgcaat cccatttgca 2940
ggatccgtct gtgcacatgc ctctgtagag agcagcattc ccagggacct tggaaacagt 3000
tggcactgta aggtgcttgc tccccaagac acatcctaaa aggtgttgta atggtgaaaa 3060
cgtcttcctt ctttattgcc ccttcttatt tatgtgaaca actgtttgtc tttttttgta 3120
tctttttaa actgtaaagt tcaattgtga aaatgaatat catgcaaata aattatgcga 3180
ttttttttc aaagcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa                3226
```

<210> 225
<211> 492
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Epiteliasina

<400> 225

```
Met Ala Leu Asn Ser Gly Ser Pro Pro Ala Ile Gly Pro Tyr Tyr Glu
 1               5                  10                  15
Asn His Gly Tyr Gln Pro Glu Asn Pro Tyr Pro Ala Gln Pro Thr Val
            20                  25                  30
Val Pro Thr Val Tyr Glu Val His Pro Ala Gln Tyr Tyr Pro Ser Pro
        35                  40                  45
Val Pro Gln Tyr Ala Pro Arg Val Leu Thr Gln Ala Ser Asn Pro Val
    50                  55                  60
Val Cys Thr Gln Pro Lys Ser Pro Ser Gly Thr Val Cys Thr Ser Lys
65                  70                  75                  80
Thr Lys Lys Ala Leu Cys Ile Thr Leu Thr Leu Gly Thr Phe Leu Val
                85                  90                  95
Gly Ala Ala Leu Ala Ala Gly Leu Leu Trp Lys Phe Met Gly Ser Lys
            100                 105                 110
Cys Ser Asn Ser Gly Ile Glu Cys Asp Ser Ser Gly Thr Cys Ile Asn
        115                 120                 125
Pro Ser Asn Trp Cys Asp Gly Val Ser His Cys Pro Gly Gly Glu Asp
    130                 135                 140
Glu Asn Arg Cys Val Arg Leu Tyr Gly Pro Asn Phe Ile Leu Gln Met
145                 150                 155                 160
Tyr Ser Ser Gln Arg Lys Ser Trp His Pro Val Cys Gln Asp Asp Trp
                165                 170                 175
Asn Glu Asn Tyr Gly Arg Ala Ala Cys Arg Asp Met Gly Tyr Lys Asn
            180                 185                 190
Asn Phe Tyr Ser Ser Gln Gly Ile Val Asp Asp Ser Gly Ser Thr Ser
        195                 200                 205
Phe Met Lys Leu Asn Thr Ser Ala Gly Asn Val Asp Ile Tyr Lys Lys
    210                 215                 220
Leu Tyr His Ser Asp Ala Cys Ser Ser Lys Ala Val Val Ser Leu Arg
225                 230                 235                 240
Cys Ile Ala Cys Gly Val Asn Leu Asn Ser Ser Arg Gln Ser Arg Ile
                245                 250                 255
Val Gly Gly Glu Ser Ala Leu Pro Gly Ala Trp Pro Trp Gln Val Ser
            260                 265                 270
Leu His Val Gln Asn Val His Val Cys Gly Gly Ser Ile Ile Thr Pro
        275                 280                 285
Glu Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Lys Pro Leu Asn Asn
    290                 295                 300
Pro Trp His Trp Thr Ala Phe Ala Gly Ile Leu Arg Gln Ser Phe Met
305                 310                 315                 320
Phe Tyr Gly Ala Gly Tyr Gln Val Glu Lys Val Ile Ser His Pro Asn
                325                 330                 335
Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Asn Asn Asp Ile Ala Leu Met Lys Leu Gln
            340                 345                 350
Lys Pro Leu Thr Phe Asn Asp Leu Val Lys Pro Val Cys Leu Pro Asn
        355                 360                 365
Pro Gly Met Met Leu Gln Pro Glu Gln Leu Cys Trp Ile Ser Gly Trp
    370                 375                 380
Gly Ala Thr Glu Glu Lys Gly Lys Thr Ser Glu Val Leu Asn Ala Ala
385                 390                 395                 400
Lys Val Leu Leu Ile Glu Thr Gln Arg Cys Asn Ser Arg Tyr Val Tyr
                405                 410                 415
Asp Asn Leu Ile Thr Pro Ala Met Ile Cys Ala Gly Phe Leu Gln Gly
            420                 425                 430
Asn Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Thr Ser
        435                 440                 445
Lys Asn Asn Ile Trp Trp Leu Ile Gly Asp Thr Ser Trp Gly Ser Gly
    450                 455                 460
Cys Ala Lys Ala Tyr Arg Pro Gly Val Tyr Gly Asn Val Met Val Phe
465                 470                 475                 480
Thr Asp Trp Ile Tyr Arg Gln Met Arg Ala Asp Gly
```

485 490

<210> 226
<211> 1280
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Prostasa

<400> 226
atggccacag caggaaatcc ctggggctgg ttcctggggt acctcatcct tggtgtcgca 60
ggatctctcg tctctggtag ctgcagccaa atcataaacg gcgaggactg cagcccgcac 120
tcgcagccct ggcaggcggc actggtcatg gaaaacgaat tgttctgctc gggcgtcctg 180
gtgcatccgc agtgggtgct gtcagccgca cactgtttcc agaactccta caccatcggg 240
ctgggcctgc acagtcttga ggccgaccaa gagccaggga gccagatggt ggaggccagc 300
ctctccgtac ggcacccaga gtacaacaga cccttgctcg ctaacgacct catgctcatc 360
aagttggacg aatccgtgtc cgagtctgac accatccgga gcatcagcat tgcttcgcag 420
tgccctaccg cggggaactc ttgcctcgtt tctggctggg gtctgctggc gaacggcaga 480
atgcctaccg tgctgcagtg cgtgaacgtg tcggtggtgt ctgaggaggt ctgcagtaag 540
ctctatgacc cgctgtacca ccccagcatg ttctgcgccg gcggagggca agaccagaag 600
gactcctgca acggtgactc tgggggccc ctgatctgca acgggtactt gcagggcctt 660
gtgtctttcg gaaaagcccc gtgtggccaa gttggcgtgc caggtgtcta caccaacctc 720
tgcaaattca ctgagtggat agagaaaacc gtccaggcca gttaactctg gggactggga 780
acccatgaaa ttgaccccca aatacatcct gcggaaggaa ttcaggaata tctgttccca 840
gcccctcctc cctcaggccc aggagtccag gcccccagcc cctcctccct caaaccaagg 900
gtacagatcc ccagcccctc ctccctcaga cccaggagtc cagacccccc agcccctcct 960
ccctcagacc caggagtcca gcccctcctc cctcagaccc aggagtccag acccccccagc 1020
ccctcctccc tcagacccag gggtccaggc ccccaacccc tcctccctca gactcagagg 1080
tccaagcccc caacccctcc ttccccagac ccagaggtcc aggtcccagc ccctcctccc 1140
tcagacccag cggtccaatg ccacctagac tctccctgta cacagtgccc ccttgtggca 1200
cgttgaccca accttaccag ttggtttttc atttttgtc cctttccccc agatccagaa 1260
ataaagtcta agagaagcgc 1280

<210> 227
<211> 254
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Prostasa

<400> 227
Met Ala Thr Ala Gly Asn Pro Trp Gly Trp Phe Leu Gly Tyr Leu Ile
1 5 10 15
Leu Gly Val Ala Gly Ser Leu Val Ser Gly Ser Cys Ser Gln Ile Ile
20 25 30
Asn Gly Glu Asp Cys Ser Pro His Ser Gln Pro Trp Gln Ala Ala Leu
35 40 45
Val Met Glu Asn Glu Leu Phe Cys Ser Gly Val Leu Val His Pro Gln
50 55 60
Trp Val Leu Ser Ala Ala His Cys Phe Gln Asn Ser Tyr Thr Ile Gly
65 70 75 80
Leu Gly Leu His Ser Leu Glu Ala Asp Gln Glu Pro Gly Ser Gln Met
85 90 95
Val Glu Ala Ser Leu Ser Val Arg His Pro Glu Tyr Asn Arg Pro Leu
100 105 110
Leu Ala Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asp Glu Ser Val Ser Glu
115 120 125
Ser Asp Thr Ile Arg Ser Ile Ser Ile Ala Ser Gln Cys Pro Thr Ala

```
    130                 135                 140
Gly Asn Ser Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Leu Leu Ala Asn Gly Arg
145                 150                 155                 160
Met Pro Thr Val Leu Gln Cys Val Asn Val Ser Val Val Ser Glu Glu
                165                 170                 175
Val Cys Ser Lys Leu Tyr Asp Pro Leu Tyr His Pro Ser Met Phe Cys
            180                 185                 190
Ala Gly Gly Gly Gln Asp Gln Lys Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser Gly
        195                 200                 205
Gly Pro Leu Ile Cys Asn Gly Tyr Leu Gln Gly Leu Val Ser Phe Gly
    210                 215                 220
Lys Ala Pro Cys Gly Gln Val Gly Val Pro Gly Val Tyr Thr Asn Leu
225                 230                 235                 240
Cys Lys Phe Thr Glu Trp Ile Glu Lys Thr Val Gln Ala Ser
                245                 250
```

<210> 228
<211> 1391
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Serina Proteinasa 2 cerebral

<400> 228

```
acacaccctg acccgcatcg ccctgggtct ctcgagcctg ctgcctgctc ccccgcccca 60
ccagccatgg tggtttctgg agcgccccca gccctgggtg ggggctgtct cggcaccttc 120
acctccctgc tgctgctggc gtcgacagcc atcctcaatg cggccaggat acctgttccc 180
ccagcctgtg ggaagcccca gcagctgaac cgggttgtgg gcggcgagga cagcactgac 240
agcgagtggc cctggatcgt gagcatccag aagaatggga cccaccactg cgcaggttct 300
ctgctcacca gccgctgggt gatcactgct gcccactgtt tcaaggacaa cctgaacaaa 360
ccatacctgt tctctgtgct gctgggggcc tggcagctgg ggaaccctgg ctctcggtcc 420
cagaaggtgg gtgttgcctg ggtggagccc caccctgtgt attcctggaa ggaaggtgcc 480
tgtgcagaca ttgccctggt gcgtctcgag cgctccatac agttctcaga gcgggtcctg 540
cccatctgcc tacctgatgc ctctatccac ctccctccaa acacccactg ctggatctca 600
ggctggggga gcatccaaga tggagttccc ttgccccacc ctcagaccct gcagaagctg 660
aaggttccta tcatcgactc ggaagtctgc agccatctgt actggcgggg agcaggacag 720
ggacccatca ctgaggacat gctgtgtgcc ggctacttgg aggggagcg ggatgcttgt 780
ctgggcgact ccgggggccc cctcatgtgc caggtggacg gcgcctggct gctggccggc 840
atcatcagct ggggcgaggg ctgtgccgag cgcaacaggc ccggggtcta catcagcctc 900
tctgcgcacc gctcctgggt ggagaagatc gtgcaagggg tgcagctccg cgggcgcgct 960
caggggggtg gggccctcag ggcaccgagc cagggctctg gggccgccgc gcgctcctag 1020
ggcgcagcgg gacgcggggc tcggatctga aaggcggcca gatccacatc tggatctgga 1080
tctgcggcgg cctcgggcgg tttccccccgc cgtaaatagg ctcatctacc tctacctctg 1140
ggggcccgga cggctgctgc ggaaaggaaa ccccctcccc gacccgcccg acggcctcag 1200
gccccgcctc caaggcatca ggccccgccc aacggcctca tgtccccgcc cccacgactt 1260
ccggccccgc cccgggcccc agcgcttttg tgtatataaa tgttaatgat ttttataggt 1320
atttgtaacc ctgcccacat atcttattta ttcctccaat ttcaataaat tatttattct 1380
ccagtgaaaa a                                                      1391
```

<210> 229
<211> 317
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Serina Proteinasa 2 cerebral

<400> 229

```
Met Val Val Ser Gly Ala Pro Pro Ala Leu Gly Gly Gly Cys Leu Gly
```

```
 1               5                  10                  15
Thr Phe Thr Ser Leu Leu Leu Leu Ala Ser Thr Ala Ile Leu Asn Ala
            20                  25                  30
Ala Arg Ile Pro Val Pro Pro Ala Cys Gly Lys Pro Gln Gln Leu Asn
        35                  40                  45
Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ser Thr Asp Ser Glu Trp Pro Trp Ile
    50                  55                  60
Val Ser Ile Gln Lys Asn Gly Thr His His Cys Ala Gly Ser Leu Leu
65                  70                  75                  80
Thr Ser Arg Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Phe Lys Asp Asn Leu
                85                  90                  95
Asn Lys Pro Tyr Leu Phe Ser Val Leu Leu Gly Ala Trp Gln Leu Gly
            100                 105                 110
Asn Pro Gly Ser Arg Ser Gln Lys Val Gly Val Ala Trp Val Glu Pro
        115                 120                 125
His Pro Val Tyr Ser Trp Lys Glu Gly Ala Cys Ala Asp Ile Ala Leu
    130                 135                 140
Val Arg Leu Glu Arg Ser Ile Gln Phe Ser Glu Arg Val Leu Pro Ile
145                 150                 155                 160
Cys Leu Pro Asp Ala Ser Ile His Leu Pro Pro Asn Thr His Cys Trp
                165                 170                 175
Ile Ser Gly Trp Gly Ser Ile Gln Asp Gly Val Pro Leu Pro His Pro
            180                 185                 190
Gln Thr Leu Gln Lys Leu Lys Val Pro Ile Ile Asp Ser Glu Val Cys
        195                 200                 205
Ser His Leu Tyr Trp Arg Gly Ala Gly Gln Gly Pro Ile Thr Glu Asp
    210                 215                 220
Met Leu Cys Ala Gly Tyr Leu Glu Gly Glu Arg Asp Ala Cys Leu Gly
225                 230                 235                 240
Asp Ser Gly Gly Pro Leu Met Cys Gln Val Asp Gly Ala Trp Leu Leu
                245                 250                 255
Ala Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Glu Arg Asn Arg Pro
            260                 265                 270
Gly Val Tyr Ile Ser Leu Ser Ala His Arg Ser Trp Val Glu Lys Ile
        275                 280                 285
Val Gln Gly Val Gln Leu Arg Gly Arg Ala Gln Gly Gly Gly Ala Leu
    290                 295                 300
Arg Ala Pro Ser Gln Gly Ser Gly Ala Ala Ala Arg Ser
305                 310                 315
```

<210> 230
<211> 1184
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Quimopasina

<400> 230

```
atctgccacg atgttgctgc tcagcctgac cctaagcctg gttctcctcg gctcctcctg 60
gggctgcggc attcctgcca tcaaaccggc actgagcttc agccagagga ttgtcaacgg 120
ggagaatgca gtgttgggct cctggccctg gcaggtgtcc ctgcaggaca gcagcggctt 180
ccacttctgc ggtggttctc tcatcagcca gtcctgggtg gtcactgctg cccactgcaa 240
tgtcagccct ggccgccatt ttgttgtcct gggcgagtat gaccgatcat caaacgcaga 300
gcccttgcag gttctgtccg tctctcgggc cattacacac cctagctgga actctaccac 360
catgaacaat gacgtgacgc tgctgaagct cgcctcgcca gcccagtaca caacacgcat 420
ctcgccagtt tgcctggcat cctcaaacga ggctctgact gaaggcctca cgtgtgtcac 480
caccggctgg ggtcgcctca gtggcgtggg caatgtgaca ccagcacatc tgcagcaggt 540
ggctttgccc ctggtcactg tgaatcagtg ccggcagtac tggggctcaa gtatcactga 600
ctccatgatc tgtgcaggtg gcgcaggtgc ctcctcgtgc cagggtgact ccggaggccc 660
```

```
tcttgtctgc cagaagggaa acacatgggt gcttattggt attgtctcct ggggcaccaa 720
aaactgcaat gtgcgcgcac ctgctgtgta tactcgagtt agcaagttca gcacctggat 780
caaccaggtc atagcctaca actgagctca ccacaggccc tccccagctc aacccattaa 840
agacccaggc cctgtcccat catgcattca tgtctgtctt cctggctcag gagaaagaag 900
aggctgttga gggtccgact ccctacttgg acttctggca cagaaggggc tgagtgactc 960
cttgagtagc agtggctctt cctagagtag ccatgccgag gccggggccc ccacccctcc 1020
tccagggcaa ccccttggtc ctacagcaag aagccagaac tgttggaatg aatggcagcc 1080
ctccctggag aggcagcctg tttactgaat acagaggata cgtttacaaa ctgaatacgc 1140
ataataaata actgcacatt ctccatccaa aaaaaaaaaa aaaa                  1184
```

<210> 231
<211> 264
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Quimopasina

<400> 231

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

<210> 232
<211> 1207
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Variante 1 del transcrito de Calicreína 11

<400> 232

```
ggagtgcagg cttggaaagc aggagagctc agcctacgtc tttaatcctc ctgcccaccc 60
cttggattct gtctccactg ggactcaaga gaggaacctg gggcccgctc ctccccccctc 120
caggccatga ggattctgca gttaatcctg cttgctctgg caacagggct tgtaggggga 180
gagaccagga tcatcaaggg gttcgagtgc aagcctcact cccagccctg gcaggcagcc 240
ctgttcgaga agacgcggct actctgtggg gcgacgctca tcgcccccag atggctcctg 300
acagcagccc actgcctcaa gccccgctac atagttcacc tggggcagca caacctccag 360
aaggaggagg gctgtgagca gacccggaca gccactgagt ccttccccca ccccggcttc 420
aacaacagcc tccccaacaa agaccaccgc aatgacatca tgctggtgaa gatggcatcg 480
ccagtctcca tcacctgggc tgtgcgaccc ctcaccctct cctcacgctg tgtcactgct 540
ggcaccagct gcctcatttc cggctggggc agcacgtcca gccccccagtt acgcctgcct 600
cacaccttgc gatgcgccaa catcaccatc attgagcacc agaagtgtga gaacgcctac 660
cccggcaaca tcacagacac catggtgtgt gccagcgtgc aggaaggggg caaggactcc 720
tgccagggtg actccggggg ccctctggtc tgtaaccagt ctcttcaagg cattatctcc 780
tggggccagg atccgtgtgc gatcacccga aagcctggtg tctacacgaa agtctgcaaa 840
tatgtggact ggatccagga gacgatgaag aacaattaga ctggacccac ccaccacagc 900
ccatcaccct ccatttccac ttggtgtttg gttcctgttc actctgttaa taagaaaccc 960
taagccaaga ccctctacga acattctttg ggcctcctgg actacaggag atgctgtcac 1020
ttaataatca acctggggtt cgaaatcagt gagacctgga ttcaaattct gccttgaaat 1080
attgtgactc tgggaatgac aacacctggt ttgttctctg ttgtatcccc agccccaaag 1140
acagctcctg gccatatatc aaggtttcaa taaatatttg ctaaatgagt gaaaaaaaaa 1200
aaaaaaa                                                          1207
```

<210> 233
<211> 250
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 1 de Calicreína 11

<400> 233

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

```
    210                 215                 220
Ala Ile Thr Arg Lys Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Cys Lys Tyr Val
225                 230                 235                 240
Asp Trp Ile Gln Glu Thr Met Lys Asn Asn
                245                 250
```

<210> 234
<211> 1289
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de Calicreína 11

<400> 234

```
ctgccttgct ccacacctgg tcaggggaga gaggggagga aagccaaggg aagggaccta 60
actgaaaaca aacaagctgg gagaagcagg aatctgcgct cgggttccgc agatgcagag 120
gttgaggtgg ctgcgggact ggaagtcatc gggcagaggt ctcacagcag ccaaggaacc 180
tggggcccgc tcctcccccc tccaggccat gaggattctg cagttaatcc tgcttgctct 240
ggcaacaggg cttgtagggg gagagaccag gatcatcaag gggttcgagt gcaagcctca 300
ctcccagccc tggcaggcag ccctgttcga gaagacgcgg ctactctgtg gggcgacgct 360
catcgccccc agatggctcc tgacagcagc ccactgcctc aagccccgct acatagttca 420
cctggggcag cacaacctcc agaaggagga gggctgtgag cagacccgga cagccactga 480
gtccttcccc caccccggct tcaacaacag cctccccaac aaagaccacc gcaatgacat 540
catgctggtg aagatggcat cgccagtctc catcacctgg gctgtgcgac ccctcaccct 600
ctcctcacgc tgtgtcactg ctggcaccag ctgcctcatt tccggctggg gcagcacgtc 660
cagcccccag ttacgcctgc ctcacacctt gcgatgcgcc aacatcacca tcattgagca 720
ccagaagtgt gagaacgcct accccggcaa catcacagac accatggtgt gtgccagcgt 780
gcaggaaggg ggcaaggact cctgccaggg tgactccggg ggccctctgg tctgtaacca 840
gtctcttcaa ggcattatct cctggggcca ggatccgtgt gcgatcaccc gaaagcctgg 900
tgtctacacg aaagtctgca aatatgtgga ctggatccag gagacgatga agaacaatta 960
gactggaccc acccaccaca gcccatcacc ctccatttcc acttggtgtt tggttcctgt 1020
tcactctgtt aataagaaac cctaagccaa gaccctctac gaacattctt tgggcctcct 1080
ggactacagg agatgctgtc acttaataat caacctgggg ttcgaaatca gtgagacctg 1140
gattcaaatt ctgccttgaa atattgtgac tctgggaatg acaacacctg gtttgttctc 1200
tgttgtatcc ccagccccaa agacagctcc tggccatata tcaaggtttc aataaatatt 1260
tgctaaatga gtgaaaaaaa aaaaaaaaa                                   1289
```

<210> 235
<211> 282
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Isoforma 2 de Calicreína 11

<400> 235

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

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

<210> 236
<211> 802
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Tripsina aniónica (II)

<400> 236

```
accaccatga atctacttct gatccttacc tttgttgcag ctgctgttgc tgccccctttt 60
gatgatgatg acaagatcgt tgggggctac atctgtgagg agaattctgt cccctaccag 120
gtgtccttga attctggcta ccacttctgc ggtggctccc tcatcagcga acagtgggtg 180
gtgtcagcag gtcactgcta caagtcccgc atccaggtga gactgggaga gcacaacatc 240
gaagtcctgg aggggaatga acagttcatc aatgcagcca agatcatccg ccaccccaaa 300
tacaacagcc ggactctgga caatgacatc ctgctgatca agctctcctc acctgccgtc 360
atcaattccc gcgtgtccgc catctctctg cccactgccc ctccagctgc tggcaccgag 420
tccctcatct ccggctgggg caacactctg agttctggtg ccgactaccc agacgagctg 480
cagtgcctgg atgctcctgt gctgagccag gctgagtgtg aagcctccta ccctggaaag 540
attaccaaca acatgttctg tgtgggcttc ctcgagggag gcaaggattc ctgccagggt 600
gattctggtg gccctgtggt ctccaatgga gagctccaag gaattgtctc ctggggctat 660
ggctgtgccc agaagaacag gcctggagtc tacaccaagg tctacaacta tgtggactgg 720
attaaggaca ccatagctgc caacagctaa agcccctggt ccctctgcag tctctatacc 780
aataaagtga ccctgctctc ac                                          802
```

<210> 237
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Tripsina aniónica (II)

<400> 237

```
Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Ala
 1               5                  10                  15
Pro Phe Asp Asp Asp Asp Lys Ile Val Gly Gly Tyr Ile Cys Glu Glu
```

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

<210> 238
<211> 1475
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa LOC144757

<400> 238

```
acctgccgcc atcttgctca ccagcctcca aaatgcggct ggggctcctg agcgtggcgc 60
tgttgtttgt ggggagctct cacttatact cagaccacta ctcgccctct ggaaggcaca 120
ggctcggccc ctcgccggaa ccggcggcta gttcccagca ggctgaggcc gtccgcaaga 180
ggctccggcg gcggagggag ggaggggcgc atgcaaagga ttgtggaaca gcaccgctta 240
aggatgtgtt gcaagggtct cggattatag ggggcaccga agcacaagct ggcgcatggc 300
cgtgggtggt gagcctgcag attaaatatg gccgtgttct tgttcatgta tgtgggggaa 360
ccctagtgag agagaggtgg gtcctcacag ctgcccactg cactaaagac gctagcgatc 420
ctttaatgtg gacagctgtg attggaacta ataatataca tggacgctat cctcatacca 480
agaagataaa aattaaagca atcattattc atccaaactt cattttggaa tcttatgtaa 540
atgatattgc acttttcac ttaaaaaaag cagtgaggta taatgactat attcagccta 600
tttgcctacc ttttgatgtt ttccaaatcc tggacggaaa cacaaagtgt tttataagtg 660
gctggggaag aacaaaagaa gaaggtaacg ctacaaatat tttacaagat gcagaagtgc 720
attatatttc tcgagagatg tgtaattctg agaggagtta tgggggaata attcctaaca 780
cttcattttg tgcaggtgat gaagatggag cttttgatac ttgcaggggt gacagtgggg 840
gaccattaat gtgctactta ccagaatata aaagattttt tgtaatggga attaccagtt 900
acggacatgg ctgtggtcga agaggttttc ctggtgtcta tattgggcca tccttctacc 960
aaaagtggct gacagagcat ttcttccatg caagcactca aggcatactt actataaata 1020
ttttacgtgg ccagatcctc atagctttat gttttgtcat cttactagca acaacataaa 1080
gaaattctga aggctttcat atctttattt tgcattgtgt ccctttctat gttctatata 1140
atgaacatca tttattcttc tagcaattaa ttgcctacat tagagatttc atgtgaacat 1200
tttatgggct ataagtattg tgacagatat acaattgtaa ttttggcact gaatcacatg 1260
```

tctccttgaa atatcttgat tattttataa tcataattct gtatctggaa tactcataga 1320
gtttgtacaa aatattcagt taaacatata tgtgtataaa tgccaaataa tagtttataa 1380
ttaaaatgaa agctgtcatt tggttaaatt aataaaaatt ctttcttaga ttttattcta 1440
aaaaaaaaaa aaaaaaaaga aaaaaaaaaa aaaaa 1475

<210> 239
<211> 348
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa LOC144757

<400> 239

Met Arg Leu Gly Leu Leu Ser Val Ala Leu Leu Phe Val Gly Ser Ser
1 5 10 15
His Leu Tyr Ser Asp His Tyr Ser Pro Ser Gly Arg His Arg Leu Gly
20 25 30
Pro Ser Pro Glu Pro Ala Ala Ser Ser Gln Gln Ala Glu Ala Val Arg
35 40 45
Lys Arg Leu Arg Arg Arg Arg Glu Gly Gly Ala His Ala Lys Asp Cys
50 55 60
Gly Thr Ala Pro Leu Lys Asp Val Leu Gln Gly Ser Arg Ile Ile Gly
65 70 75 80
Gly Thr Glu Ala Gln Ala Gly Ala Trp Pro Trp Val Val Ser Leu Gln
85 90 95
Ile Lys Tyr Gly Arg Val Leu Val His Val Cys Gly Gly Thr Leu Val
100 105 110
Arg Glu Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Thr Lys Asp Ala Ser
115 120 125
Asp Pro Leu Met Trp Thr Ala Val Ile Gly Thr Asn Asn Ile His Gly
130 135 140
Arg Tyr Pro His Thr Lys Lys Ile Lys Ile Lys Ala Ile Ile Ile His
145 150 155 160
Pro Asn Phe Ile Leu Glu Ser Tyr Val Asn Asp Ile Ala Leu Phe His
165 170 175
Leu Lys Lys Ala Val Arg Tyr Asn Asp Tyr Ile Gln Pro Ile Cys Leu
180 185 190
Pro Phe Asp Val Phe Gln Ile Leu Asp Gly Asn Thr Lys Cys Phe Ile
195 200 205
Ser Gly Trp Gly Arg Thr Lys Glu Glu Gly Asn Ala Thr Asn Ile Leu
210 215 220
Gln Asp Ala Glu Val His Tyr Ile Ser Arg Glu Met Cys Asn Ser Glu
225 230 235 240
Arg Ser Tyr Gly Gly Ile Ile Pro Asn Thr Ser Phe Cys Ala Gly Asp
245 250 255
Glu Asp Gly Ala Phe Asp Thr Cys Arg Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu
260 265 270
Met Cys Tyr Leu Pro Glu Tyr Lys Arg Phe Phe Val Met Gly Ile Thr
275 280 285
Ser Tyr Gly His Gly Cys Gly Arg Arg Gly Phe Pro Gly Val Tyr Ile
290 295 300
Gly Pro Ser Phe Tyr Gln Lys Trp Leu Thr Glu His Phe Phe His Ala
305 310 315 320
Ser Thr Gln Gly Ile Leu Thr Ile Asn Ile Leu Arg Gly Gln Ile Leu
325 330 335
Ile Ala Leu Cys Phe Val Ile Leu Leu Ala Thr Thr
340 345

<210> 240

<211> 1164
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA169

<400> 240

```
atgattgccg ttctcattgt gttgtccctg acagtggtgg cagtgaccat aggtctcctg 60
gttcacttcc tagtatttga ccaaaaaaag gagtactatc atggctcctt taaaatttta 120
gatccacaaa tcaataacaa tttcggacaa agcaacacat atcaacttaa ggacttacga 180
gagacgaccg aaaatttggt ggatgagata tttatagatt cagcctggaa gaaaaattat 240
atcaagaacc aagtagtcag actgactcca gaggaagatg gtgtgaaagt agatgtcatt 300
atggtgttcc agttcccctc tactgaacaa agggcagtaa gagagaagaa aatccaaagc 360
atcttaaatc agaagataag gaatttaaga gccttgccaa taaatgcctc atcagttcaa 420
gttaatggtt gtggtaaacg agttgttcca ttaaacgtca acagaatagc atctggagtc 480
attgcaccca aggcggcctg gccttggcaa gcttcccttc agtatgataa catccatcag 540
tgtggggcca ccttgattag taacacatgg cttgtcactg cagcacactg cttccagaag 600
tataaaaatc cacatcaatg gactgttagt tttggaacaa aaatcaaccc tcccttaatg 660
aaaagaaatg tcagaagatt tattatccat gagaagtacc gctctgcagc aagagagtac 720
gacattgctg ttgtgcaggt ctcttccaga gtcacctttt cggatgacat acgccagatt 780
tgtttgccag aagcctctgc atccttccaa ccaaatttga ctgtccacat cacaggattt 840
ggagcacttt actatggtgg ggaatcccaa aatgatctcc gagaagccag agtgaaaatc 900
ataagtgatg atgtctgcaa gcaaccacag gtgtatggca atgatataaa acctggaatg 960
ttctgtgccg gatatatgga aggaatttat gatgcctgca ggggtgattc tgggggacct 1020
ttagtcacaa gggatctgaa agatacgtgg tatctcattg gaattgtaag ctggggagat 1080
aactgtggtc aaaaggacaa gcctggagtc tacacacaag tgacttatta ccgaaactgg 1140
attgcttcaa aaacaggcat ctaa                                       1164
```

<210> 241
<211> 387
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA169

<400> 241

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

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

<210> 242
<211> 431
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA171

<400> 242

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

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

<210> 243
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA174

<400> 243

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

```
145                 150                 155                 160
Leu Asp Ala Pro Val Leu Thr Gln Ala Lys Cys Lys Ala Ser Tyr Pro
                165                 170                 175
Leu Lys Ile Thr Ser Lys Met Phe Cys Val Gly Phe Leu Glu Gly Gly
            180                 185                 190
Lys Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly
        195                 200                 205
Gln Leu Gln Gly Ile Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Gln Lys Arg
    210                 215                 220
Arg Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Ile Lys
225                 230                 235                 240
Asp Thr Ile Ala Ala Asn Ser
                245
```

<210> 244
<211> 1099
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA175

<400> 244

```
gcacagccca gggccatgct cctgttctca gtgttgctgc tcctgtccct ggtcacggga 60
actcagctcg gtccacggac tcctctccca gaggctggag tggctatcct aggcagggct 120
aggggagccc accgccctca gccccgtcat ccccccagcc cagtcagtga atgtggtgac 180
agatctattt tcgagggaag aactcggtat tccagaatca caggggggat ggaggcggag 240
gtgggtgagt ttccgtggca ggtgagtatt caggcaagaa gtgaaccttt ctgtggcggc 300
tccatcctca acaagtggtg gattctcact gcggctcact gcttatattc cgaggagctg 360
tttccagaag aactgagtgt cgtgctgggg accaacgact taactagccc atccatggaa 420
ataaaggagg tcgccagcat cattcttcac aaagacttta agagagccaa catggacaat 480
gacattgcct tgctgctgct ggcttcgccc atcaagctcg atgacctgaa ggtgcccatc 540
tgcctcccca cgcagcccgg ccctgccaca tggcgcgaat gctgggtggc aggttggggc 600
cagaccaatg ctgctgacaa aaactctgtg aaaacggatc tgatgaaagt gccaatggtc 660
atcatggact gggaggagtg ttcaaagatg tttccaaaac ttaccaaaaa tatgctgtgt 720
gccggataca agaatgagag ctatgatgcc tgcaagggtg acagtggggg gcctctggtc 780
tgcaccccag agcctggtga gaagtggtac caggtgggca tcatcagctg gggaaagagc 840
tgtggagaga agaacacccc agggatatac acctcgttgg tgaactacaa cctctggatc 900
gagaaagtga cccagctaga gggcaggccc ttcaatgcag agaaaaggag gacttctgtc 960
aaacagaaac ctatgggctc cccagtctcg ggagtcccag agccaggcag ccccagatcc 1020
tggctcctgc tctgtccccc gtcccatgtg ttgttcagag ctattttgta ctgataataa 1080
aatagaggct attctttca                                            1099
```

<210> 245
<211> 352
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA175
<400> 245

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

```
Tyr Ser Arg Ile Thr Gly Gly Met Glu Ala Glu Val Gly Glu Phe Pro
65                  70                  75                  80
Trp Gln Val Ser Ile Gln Ala Arg Ser Glu Pro Phe Cys Gly Gly Ser
                85                  90                  95
Ile Leu Asn Lys Trp Trp Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Ser
            100                 105                 110
Glu Glu Leu Phe Pro Glu Glu Leu Ser Val Val Leu Gly Thr Asn Asp
        115                 120                 125
Leu Thr Ser Pro Ser Met Glu Ile Lys Glu Val Ala Ser Ile Ile Leu
    130                 135                 140
His Lys Asp Phe Lys Arg Ala Asn Met Asp Asn Asp Ile Ala Leu Leu
145                 150                 155                 160
Leu Leu Ala Ser Pro Ile Lys Leu Asp Asp Leu Lys Val Pro Ile Cys
                165                 170                 175
Leu Pro Thr Gln Pro Gly Pro Ala Thr Trp Arg Glu Cys Trp Val Ala
            180                 185                 190
Gly Trp Gly Gln Thr Asn Ala Ala Asp Lys Asn Ser Val Lys Thr Asp
        195                 200                 205
Leu Met Lys Val Pro Met Val Ile Met Asp Trp Glu Glu Cys Ser Lys
    210                 215                 220
Met Phe Pro Lys Leu Thr Lys Asn Met Leu Cys Ala Gly Tyr Lys Asn
225                 230                 235                 240
Glu Ser Tyr Asp Ala Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys
                245                 250                 255
Thr Pro Glu Pro Gly Glu Lys Trp Tyr Gln Val Gly Ile Ile Ser Trp
            260                 265                 270
Gly Lys Ser Cys Gly Glu Lys Asn Thr Pro Gly Ile Tyr Thr Ser Leu
        275                 280                 285
Val Asn Tyr Asn Leu Trp Ile Glu Lys Val Thr Gln Leu Glu Gly Arg
    290                 295                 300
Pro Phe Asn Ala Glu Lys Arg Arg Thr Ser Val Lys Gln Lys Pro Met
305                 310                 315                 320
Gly Ser Pro Val Ser Gly Val Pro Glu Pro Gly Ser Pro Arg Ser Trp
                325                 330                 335
Leu Leu Leu Cys Pro Leu Ser His Val Leu Phe Arg Ala Ile Leu Tyr
            340                 345                 350
```

<210> 246
<211> 1927
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de la enzima quimotríptica de estrato córneo

<400> 246

```
tgccagccca agtcggaact tggatcacat cagatcctct cgagctccag caggagaggc 60
ccttcctcgc ctggcagccc ctgagcggct cagcagggca ccatggcaag atcccttctc 120
ctgcccctgc agatcttact gctatcctta gccttggaaa ctgcaggaga agaagcccag 180
ggtgacaaga ttattgatgg cgccccatgt gcaagaggct cccacccatg gcaggtggcc 240
ctgctcagtg gcaatcagct ccactgcgga ggcgtcctgg tcaatgagcg ctgggtgctc 300
actgccgccc actgcaagat gaatgagtac accgtgcacc tgggcagtga tacgctgggc 360
gacaggagag ctcagaggat caaggcctcg aagtcattcc gccacccggg ctactccaca 420
cagacccatg ttaatgacct catgctcgtg aagctcaata gccaggccag gctgtcatcc 480
atggtgaaga aagtcaggct gccctcccgc tgcgaacccc ctggaaccac ctgtactgtc 540
tccggctggg gcactaccac gagcccagat gtgacctttc cctctgacct catgtgcgtg 600
gatgtcaagc tcatctcccc ccaggactgc acgaaggttt acaaggactt actggaaaat 660
tccatgctgt gcgctggcat ccccgactcc aagaaaaacg cctgcaatgg tgactcaggg 720
ggaccgttgg tgtgcagagg taccctgcaa ggtctggtgt cctggggaac tttcccttgc 780
ggccaaccca atgacccagg agtctacact caagtgtgca agttcaccaa gtggataaat 840
```

```
gacaccatga aaaagcatcg ctaacgccac actgagttaa ttaactgtgt gcttccaaca 900
gaaaatgcac aggagtgagg acgccgatga cctatgaagt caaatttgac tttacctttc 960
ctcaaagata tatttaaacc aacctcatgc cctgttgata aaccaatcaa attggtaaag 1020
acctaaaacc aaaacaaata aagaaacaca aaaccctcag tgctggagaa gagtcagtga 1080
gaccagcact ctcaaacact ggaactggac gttcgtacag tctttacgga agacacttgg 1140
tcaacgtaca ccgagaccct tattcaccac ctttgaccca gtaactctaa tcttaggaag 1200
aacctactga aacaaaaaaa atccaaaatg tagaacaaga cttgaattta ccatgatatt 1260
atttatcaca gaaatgaagt gaaaccatca aacatgttcc aaaagtacca gatggcttaa 1320
ataatagtct ggcttggcac aacgatgttt tttttctttg agacagagtc tctgttgctt 1380
gggctgcaat gcagtgatgc aatcttggct cactgcaacc tccgcctcct gggttcaagt 1440
gattctcgtg cttcagcctc ccaagtacct gggactacag gtgtgcacca ccacaccagg 1500
ctaatttttt gtgtattttt actagagaca gggtttcacc atgttggcca gcgtggtctt 1560
gaacgcctga cctcagatga tccacccacc ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggc 1620
atgagccacc acggccagcc cacaatgata ttacaaacct attaaaaatg atacttagac 1680
agaattgtca gtattattca agaacattta ggctatagga tgttaaatga caaaaggaag 1740
gacaaaaata tatatgtatg tgaccctacc cataaaaaat gaaatattca cagaatcaga 1800
tctgaaaaca catgtcccag actgcatact ggggtcgtca tgaggtgtct ccttccttct 1860
gtgtactttt ccttgaatgt gcacttttat aacatgaaaa ataaaggtgg ggaaaaaagt 1920
ctgaaga                                                          1927
```

<210> 247
<211> 253
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 1 del transcrito de la enzima quimotríptica de estrato córneo

<400> 247

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

<210> 248
<211> 1927
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Variante 2 del transcrito de la enzima quimotríptica de estrato córneo

<400> 248
ggagagggtg atgctggctc caagcctgac tctgctctcg agagctccag caggagaggc 60
ccttcctcgc ctggcagccc ctgagcggct cagcagggca ccatggcaag atcccttctc 120
ctgcccctgc agatcttact gctatcctta gccttggaaa ctgcaggaga agaagcccag 180
ggtgacaaga ttattgatgg cgccccatgt gcaagaggct cccacccatg gcaggtggcc 240
ctgctcagtg gcaatcagct ccactgcgga ggcgtcctgg tcaatgagcg ctgggtgctc 300
actgccgccc actgcaagat gaatgagtac accgtgcacc tgggcagtga tacgctgggc 360
gacaggagag ctcagaggat caaggcctcg aagtcattcc gccacccccgg ctactccaca 420
cagacccatg ttaatgacct catgctcgtg aagctcaata gccaggccag gctgtcatcc 480
atggtgaaga aagtcaggct gccctcccgc tgcgaacccc ctggaaccac ctgtactgtc 540
tccggctggg gcactaccac gagcccagat gtgacctttc cctctgacct catgtgcgtg 600
gatgtcaagc tcatctcccc ccaggactgc acgaaggttt acaaggactt actggaaaat 660
tccatgctgt gcgctggcat ccccgactcc aagaaaaacg cctgcaatgg tgactcaggg 720
ggaccgttgg tgtgcagagg taccctgcaa ggtctggtgt cctggggaac tttcccttgc 780
ggccaaccca atgacccagg agtctacact caagtgtgca agttcaccaa gtggataaat 840
gacaccatga aaaagcatcg ctaacgccac actgagttaa ttaactgtgt gcttccaaca 900
gaaaatgcac aggagtgagg acgccgatga cctatgaagt caaatttgac tttacctttc 960
ctcaaagata tatttaaacc aacctcatgc cctgttgata aaccaatcaa attggtaaag 1020
acctaaaacc aaaacaaata aagaaacaca aaaccctcag tgctggagaa gagtcagtga 1080
gaccagcact ctcaaacact ggaactggac gttcgtacag tctttacgga agacacttgg 1140
tcaacgtaca ccgagaccct tattcaccac ctttgaccca gtaactctaa tcttaggaag 1200
aacctactga aacaaaaaaa atccaaaatg tagaacaaga cttgaattta ccatgatatt 1260
atttatcaca gaaatgaagt gaaaccatca aacatgttcc aaaagtacca gatggcttaa 1320
ataatagtct ggcttggcac aacgatgttt tttttctttg agacagagtc tctgttgctt 1380
gggctgcaat gcagtgatgc aatcttggct cactgcaacc tccgcctcct gggttcaagt 1440
gattctcgtg cttcagcctc ccaagtacct gggactacag gtgtgcacca ccacaccagg 1500
ctaatttttt gtgtattttt actagagaca gggtttcacc atgttggcca gcgtggtctt 1560
gaacgcctga cctcagatga tccacccacc ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggc 1620
atgagccacc acggccagcc cacaatgata ttacaaacct attaaaaatg atacttagac 1680
agaattgtca gtattattca agaacattta ggctatagga tgttaaatga caaaaggaag 1740
gacaaaaata tatatgtatg tgaccctacc cataaaaaat gaaatattca cagaatcaga 1800
tctgaaaaca catgtcccag actgcatact ggggtcgtca tgaggtgtct ccttccttct 1860
gtgtactttt ccttgaatgt gcacttttat aacatgaaaa ataaaggtgg ggaaaaaagt 1920
ctgaaga 1927

<210> 249
<211> 253
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Enzima quimotríptica de estrato córneo

<400> 249
Met Ala Arg Ser Leu Leu Leu Pro Leu Gln Ile Leu Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15
Ala Leu Glu Thr Ala Gly Glu Glu Ala Gln Gly Asp Lys Ile Ile Asp
20 25 30
Gly Ala Pro Cys Ala Arg Gly Ser His Pro Trp Gln Val Ala Leu Leu
35 40 45
Ser Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Arg Trp

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

<210> 250
<211> 2800
>212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Enzima similar a tripsina, respiratoria

<400> 250

```
atttgagtgg gaatctcaaa gcagttgagt aggcagaaaa aagaacctct tcattaagga 60
ttaaaatgta taggccagca cgtgtaactt cgacttcaag atttctgaat ccatatgtag 120
tatgtttcat tgtcgtcgca ggggtagtga tcctggcagt caccatagct ctacttgttt 180
acttttagc ttttgatcaa aaatcttact tttataggag cagttttcaa ctcctaaatg 240
ttgaatataa tagtcagtta aattcaccag ctacacagga atacaggact ttgagtggaa 300
gaattgaatc tctgattact aaaacattca aagaatcaaa tttaagaaat cagttcatca 360
gagctcatgt tgccaaactg aggcaagatg gtagtggtgt gagagcggat gttgtcatga 420
aatttcaatt cactagaaat aacaatggag catcaatgaa aagcagaatt gagtctgttt 480
tacgacaaat gctgaataac tctggaaacc tggaaataaa cccttcaact gagataacat 540
cacttactga ccaggctgca gcaaattggc ttattaatga atgtggggcc ggtccagacc 600
taataacatt gtctgagcag agaatccttg gaggcactga ggctgaggag ggaagctggc 660
cgtggcaagt cagtctgcgg ctcaataatg cccaccactg tggaggcagc ctgatcaata 720
acatgtggat cctgacagca gctcactgct tcagaagcaa ctctaatcct cgtgactgga 780
ttgccacgtc tggtatttcc acaacatttc ctaaactaag aatgagagta agaaatattt 840
taattcataa caattataaa tctgcaactc atgaaaatga cattgcactt gtgagacttg 900
agaacagtgt caccttacc aaagatatcc atagtgtgtg tctcccagct gctacccaga 960
atattccacc tggctctact gcttatgtaa caggatgggg cgctcaagaa tatgctggcc 1020
acacagttcc agagctaagg caaggacagg tcagaataat aagtaatgat gtatgtaatg 1080
caccacatag ttataatgga gccatcttgt ctggaatgct gtgtgctgga gtacctcaag 1140
gtggagtgga cgcatgtcag ggtgactctg gtggcccact agtacaagaa gactcacggc 1200
ggctttggtt tattgtgggg atagtaagct ggggagatca gtgtggcctg ccggataagc 1260
caggagtgta tactcgagtg acagcctacc ttgactggat taggcaacaa actgggatct 1320
agtgcaacaa gtgcatccct gttgcaaagt ctgtatgcag gtgtgcctgt cttaaattcc 1380
aaagctttac atttcaactg aaaaagaaac tagaaatgtc ctaatttaac atcttgttac 1440
ataaatatgg tttaacaaac actgtttaac ctttctttat tattaaaggt tttctatttt 1500
```

```
ctccagagaa ctatatgaat gttgcatagt actgtggctg tgtaacagaa gaaacacact 1560
aaactaatta caaagttaac aatttcatta cagttgtgct aaatgcccgt agtgagaaga 1620
acaggaacct tgagcatgta tagtagagga acctgcacag gtctgatggg tcagaggggt 1680
cttctctggg tttcactgag gatgagaagt aagcaaactg tggaaacatg caaaggaaaa 1740
agtgatagaa taatattcaa gacaaaaaga acagtatgag gcaagagaaa taatatgtat 1800
ttaaaatttt tggttactca atatcttata cttagtatga gtcctaaaat taaaaatgtg 1860
aaactgttgt actatacgta taacctaacc ttaattattc tgtaagaaca tgcttccata 1920
ggaaatagtg gataattttc agctatttaa ggcaaaagct aaaatagttc actcctcaac 1980
tgagacccaa agaattatag atatttttca tgatgaccca tgaaaaatat cactcatcta 2040
cataaaggag agactatatc tattttatag agaagctaag aaatatacct acacaaactt 2100
gtcaggtgct ttacaactac atagtacttt ttaacaacaa aataataatt ttaagaatga 2160
aaaatttaat catcgggaag aacgtcccac tacagacttc ctatcactgg cagttatatt 2220
tttgagcgta aaagggtcgt caaacgctaa atctaagtaa cgaattgaaa gtttaaagag 2280
ggggaagagt tggtttgcaa aggaaaagtt taaatagctt aatatcaata gaatgatcct 2340
gaagacagaa aaaactttgt cactcttcct ctctcatttt ctttctctct ctctcccctt 2400
ctcatacaca tgcctccccc accaaagaat ataatgtaaa ttaaatccac taaaatgtaa 2460
tggcatgaaa atctctgtag tctgaatcac taatattcct gagtttttat gagctcctag 2520
tacagctaaa gtttgcctat gcatgatcat ctatgcgtca gagcttcctc cttctacaag 2580
ctaactccct gcatctgggc atcaggactg ctccatacat ttgctgaaaa cttcttgtat 2640
ttcctgatgt aaaattgtgc aaacacctac aataaagcca tctactttta gggaaaggga 2700
gttgaaaatg caaccaactc ttggcgaact gtacaaacaa atctttgcta tactttattt 2760
caaataaatt ctttttaaaa taaaaaaaaa aaaaaaaaaa                       2800
```

<210> 251
<211> 418
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Enzima similar a tripsina, respiratoria

<400> 251

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

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

<210> 252
<211> 3149
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Matripasa

<400> 252

```
gacgcctgtg agacccgcga gcggcctcgg ggaccatggg gagcgatcgg gcccgcaagg 60
gcggaggggg cccgaaggac ttcggcgcgg gactcaagta caactcccgg cacgagaaag 120
tgaatggctt ggaggaaggc gtggagttcc tgccagtcaa caacgtcaag aaggtggaaa 180
agcatggccc ggggcgctgg gtggtgctgg cagccgtgct gatcggcctc ctcttggtct 240
tgctggggat cggcttcctg gtgtggcatt tgcagtaccg ggacgtgcgt gtccagaagg 300
tcttcaatgg ctacatgagg atcacaaatg agaattttgt ggatgcctac gagaactcca 360
actccactga gtttgtaagc ctggccagca aggtgaagga cgcgctgaag ctgctgtaca 420
gcggagtccc attcctgggc ccctaccaca aggagtcggc tgtgacggcc ttcagcgagg 480
gcagcgtcat cgcctactac tggtctgagt tcagcatccc gcagcacctg gtggaggagg 540
ccgagcgcgt catggccgag gagcgcgtag tcatgctgcc cccgcgggcg cgctccctga 600
agtcctttgt ggtcacctca gtggtggctt tccccacgga ctccaaaaca gtacagagga 660
cccaggacaa cagctgcagc tttggcctgc acgcccgcgg tgtggagctg atgcgcttca 720
ccacgcccgg cttccctgac agcccctacc ccgctcatgc ccgctgccag tgggccctgc 780
gggggacgc cgactcagtg ctgagcctca ccttccgcag ctttgacctt gcgtcctgcg 840
acgagcgcgg cagcgacctg gtgacggtgt acaacaccct gagccccatg gagccccacg 900
ccctggtgca gttgtgtggc acctaccctc cctcctacaa cctgaccttc cactcctccc 960
agaacgtcct gctcatcaca ctgataacca acactgagcg gcggcatccc ggctttgagg 1020
ccaccttctt ccagctgcct aggatgagca gctgtggagg ccgcttacgt aaagcccagg 1080
ggacattcaa cagcccctac tacccaggcc actacccacc caacattgac tgcacatgga 1140
acattgaggt gcccaacaac cagcatgtga aggtgcgctt caaattcttc tacctgctgg 1200
agcccggcgt gcctgcgggc acctgcccca aggactacgt ggagatcaat ggggagaaat 1260
actgcggaga gaggtcccag ttcgtcgtca ccagcaacag caacaagatc acagttcgct 1320
tccactcaga tcagtcctac accgacaccg gcttcttagc tgaatacctc tcctacgact 1380
ccagtgaccc atgcccgggg cagttcacgt gccgcacggg gcggtgtatc cggaaggagc 1440
tgcgctgtga tggctgggcc gactgcaccg accacagcga tgagctcaac tgcagttgcg 1500
acgccggcca ccagttcacg tgcaagaaca agttctgcaa gcccctcttc tgggtctgcg 1560
```

```
acagtgtgaa cgactgcgga gacaacagcg acgagcaggg gtgcagttgt ccggcccaga 1620
ccttcaggtg ttccaatggg aagtgcctct cgaaaagcca gcagtgcaat gggaaggacg 1680
actgtgggga cgggtccgac gaggcctcct gccccaaggt gaacgtcgtc acttgtacca 1740
aacacaccta ccgctgcctc aatgggctct gcttgagcaa gggcaaccct gagtgtgacg 1800
ggaaggagga ctgtagcgac ggctcagatg agaaggactg cgactgtggg ctgcggtcat 1860
tcacgagaca ggctcgtgtt gttgggggca cggatgcgga tgagggcgag tggccctggc 1920
aggtaagcct gcatgctctg ggccagggcc acatctgcgg tgcttccctc atctctccca 1980
actggctggt ctctgccgca cactgctaca tcgatgacag aggattcagg tactcagacc 2040
ccacgcagtg gacggccttc ctgggcttgc acgaccagag ccagcgcagc gcccctgggg 2100
tgcaggagcg caggctcaag cgcatcatct cccacccctt cttcaatgac ttcaccttcg 2160
actatgacat cgcgctgctg gagctggaga aaccggcaga gtacagctcc atggtgcggc 2220
ccatctgcct gccggacgcc tcccatgtct tccctgccgg caaggccatc tgggtcacgg 2280
gctgggggaca cacccagtat ggaggcactg gcgcgctgat cctgcaaaag ggtgagatcc 2340
gcgtcatcaa ccagaccacc tgcgagaacc tcctgccgca gcagatcacg ccgcgcatga 2400
tgtgcgtggg cttcctcagc ggcggcgtgg actcctgcca gggtgattcc gggggacccc 2460
tgtccagcgt ggaggcggat gggcggatct tccaggccgg tgtggtgagc tggggagacg 2520
gctgcgctca gaggaacaag ccaggcgtgt acacaaggct ccctctgttt cgggactgga 2580
tcaaagagaa cactggggta taggggccgg ggccacccaa atgtgtacac ctgcggggcc 2640
acccatcgtc caccccagtg tgcacgcctg caggctggag actggaccgc tgactgcacc 2700
agcgccccca gaacatacac tgtgaactca atctccaggg ctccaaatct gcctagaaaa 2760
cctctcgctt cctcagcctc caaagtggag ctgggaggta gaaggggagg acactggtgg 2820
ttctactgac ccaactgggg gcaaaggttt gaagacacag cctcccccgc cagccccaag 2880
ctgggccgag gcgcgtttgt gtatatctgc ctcccctgtc tgtaaggagc agcgggaacg 2940
gagcttcgga gcctcctcag tgaaggtggt ggggctgccg gatctgggct gtggggccct 3000
tgggccacgc tcttgaggaa gcccaggctc ggaggaccct ggaaaacaga cgggtctgag 3060
actgaaaatg gtttaccagc tcccaggtga cttcagtgtg tgtattgtgt aaatgagtaa 3120
aacattttat ttctttttaa aaaaaaaaa                                   3149
```

<210> 253
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Matripasa

<400> 253

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

```
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
```

```
         675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 254
<211> 1258
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hK13

<400> 254

```
tcaggccccg cccgccctgc cctcccctcc cgatcccgga gccatgtggc ccctggccct 60
agtgatcgcc tccctgacct tggccttgtc aggaggtgtc tcccaggagt cttccaaggt 120
tctcaacacc aatgggacca gtgggtttct cccaggtggc tacacctgct tcccccactc 180
tcagccctgg caggctgccc tactagtgca agggcggcta ctctgtgggg gagtcctggt 240
ccaccccaaa tgggtcctca ctgccgcaca ctgtctaaag gaggggctca aagtttacct 300
aggcaagcac gccctagggc gtgtggaagc tggtgagcag gtgagggaag ttgtccactc 360
tatcccccac cctgaatacc ggagaagccc cacccacctg aaccacgacc atgacatcat 420
gcttctggag ctgcagtccc cggtccagct cacaggctac atccaaaccc tgccccttc 480
ccacaacaac cgcctaaccc ctggcaccac ctgtcgggtg tctggctggg gcaccaccac 540
cagcccccag gtgaattacc ccaaaactct acaatgtgcc aacatccaac ttcgctcaga 600
tgaggagtgt cgtcaagtct acccaggaaa gatcactgac aacatgttgt gtgccggcac 660
aaaagagggt ggcaaagact cctgtgaggg tgactctggg ggccccctgg tctgtaacag 720
aacactgtat ggcatcgtct cctggggaga cttcccatgt gggcaacctg accggcctgg 780
tgtctacacc cgtgtctcaa gatacgtcct gtggatccgt gaaacaatcc gaaaatatga 840
aacccagcag caaaaatggt tgaagggccc acaataaaag ttgagaaatg taccggcttc 900
catcctgtca ccatgacttc ctcacatggt ctgcttagcc cttctctgct ccttattccc 960
agtgttccat ttgaaccagt gatccatgtc ctgaaaaatg ctcaatctca gctaacattc 1020
catgtttcag aagcattcag gcactgccag gcttgcagtc tcccagatgt tgcatccctg 1080
aaacatctca acaacctgaa tgtcccaacc cagacaatgg cccaggtctc tcaacttcat 1140
cagtgtggct tctatgagcc cagatcacca cctgaacgtt ctgtctgtgg cacattctta 1200
aatatttcca tcagcccatc tcaacaatat atgtcctata aatggaccat ccttgaca   1258
```

<210> 255
<211> 277
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hK13

<400> 255

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

<210> 256
<211> 1438
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hK9

<400> 256

```
catggaggag gaaggagatg gcatggctta ccataaagaa gcactggacg ccgggtgcac 60
gttccaggat ccaggtgccc aggggtcatg aagctgggac tcctctgtgc tctgctctct 120
ctgctggcag ggcatggctg ggcagacacc cgtgccatcg gggccgagga atgtcgcccc 180
aactcccagc cttggcaggc cggcctcttc caccttactc ggctcttctg tggggcgacc 240
ctcatcagtg accgctggct gctcacagct gcccactgcc gcaagccgta tctgtgggtc 300
cgccttggag agcaccacct ctggaaatgg gagggtccgg agcagctgtt ccgggttacg 360
gacttcttcc cccaccctgg cttcaacaag gacctcagcg ccaatgacca caatgatgac 420
atcatgctga tccgcctgcc caggcaggca cgtctgagtc ctgctgtgca gcccctcaac 480
ctcagccaga cctgtgtctc cccaggcatg cagtgtctca tctcaggctg gggggccgtg 540
tccagcccca aggcgctgtt tccagtcaca ctgcagtgtg ccaacatcag catcctggag 600
```

```
aacaaactct gtcactgggc ataccctgga cacatctcgg acagcatgct ctgtgcgggc 660
ctgtgggagg ggggccgagg ttcctgccag ggtgactctg ggggcccccc ggtttgcaat 720
ggaaccttgg caggcgtggt gtctgggggt gctgagccct gctccagacc ccggcgcccc 780
gcagtctaca ccagcgtatg ccactacctt gactggatcc aagaaatcat ggagaactga 840
gcccgcgcgc cacgggggca ccttggaaga ccaagagagg ccgaagggca cggggtaggg 900
ggttctcgta gggtcccagc ctcaatggtt cccgccctgg acctccagct gccctgactc 960
ccctctggac actaagactc cgcccctgag gctccgcccc ctcacgaggt caagcaagac 1020
acagtcgcgc cccctcggaa cggagcaggg acacgccctt cagagcccgt ctctatgacg 1080
tcaccgacag ccatcacctc cttcttggaa cagcacagcc tgtggctccg ccccaaggaa 1140
ccacttacac aaaatagctc cgcccctcgg aactttgccc agtgggactt cccctcggga 1200
ctccaccccc tgtggccccg cctccttcac cagagatctc gcccctcgtg atgtcagggg 1260
cgcagtagct ccgcccacgt ggagctcggg cggtgtagag ctcagccccc tgtggccccg 1320
tcctgggcgt gtgctgggtt tgaatcctgg cggagacctg gggggaaatt gagggagggt 1380
ctggatacct ttagagccaa tgcaacggat gatttttcag taaacgcggg aaacctca   1438
```

<210> 257
<211> 250
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Calicreína hK9

<400> 257

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

<210> 258
<211> 3212
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA035

<400> 258

```
cttgagccag acccagtcca gctctggtgc ctgccctctg gtgcgagctg acctgagatg 60
cacttccctc ctctgtgagc tgtctcggca cccacttgca gtcactgccg cctgatgttg 120
ttactcttcc actccaaaag gatgcccgtg gccgaggccc cccaggtggc tggcgggcag 180
ggggacggag gtgatggcga ggaagcggag ccggagggga tgttcaaggc ctgtgaggac 240
tccaagagaa aagcccgggg ctacctccgc ctggtgcccc tgtttgtgct gctggccctg 300
ctcgtgctgg cttcggcggg ggtgctactc tggtatttcc tagggtacaa ggcggaggtg 360
atggtcagcc aggtgtactc aggcagtctg cgtgtactca atcgccactt ctcccaggat 420
cttacccgcc gggaatctag tgccttccgc agtgaaaccg ccaaagccca gaagatgctc 480
aaggagctca tcaccagcac ccgcctggga acttactaca actccagctc cgtctattcc 540
tttggggagg gacccctcac ctgcttcttc tggttcattc tccaaatccc cgagcaccgc 600
cggctgatgc tgagccccga ggtggtgcag gcactgctgg tggaggagct gctgtccaca 660
gtcaacagct cggctgccgt cccctacagg gccgagtacg aagtggaccc cgagggccta 720
gtgatcctgg aagccagtgt gaaagacata gctgcattga attccacgct gggttgttac 780
cgctacagct acgtgggcca gggccaggtc ctccggctga aggggcctga ccacctggcc 840
tccagctgcc tgtggcacct gcagggcccc aaggacctca tgctcaaact ccggctggag 900
tggacgctgg cagagtgccg ggaccgactg gccatgtatg acgtggccgg gcccctggag 960
aagaggctca tcacctcggt gtacggctgc agccgccagg agcccgtggt ggaggttctg 1020
gcgtcggggg ccatcatggc ggtcgtctgg aagaagggcc tgcacagcta ctacgacccc 1080
ttcgtgctct ccgtgcagcc ggtggtcttc caggcctgtg aagtgaacct gacgctggac 1140
aacaggctcg actcccaggg cgtcctcagc accccgtact tccccagcta ctactcgccc 1200
caaacccact gctcctggca cctcacggtg ccctctctgg actacggctt ggccctctgg 1260
tttgatgcct atgcactgag gaggcagaag tatgatttgc cgtgcaccca gggccagtgg 1320
acgatccaga acaggaggct gtgtggcttg cgcatcctgc agccctacgc cgagaggatc 1380
cccgtggtgg ccacggccgg gatcaccatc aacttcacct cccagatctc cctcaccggg 1440
cccggtgtgc gggtgcacta tggcttgtac aaccagtcgg acccctgccc tggagagttc 1500
ctctgttctg tgaatggact ctgtgtccct gcctgtgatg gggtcaagga ctgccccaac 1560
ggcctggatg agagaaactg cgtttgcaga gccacattcc agtgcaaaga ggacagcaca 1620
tgcatctcac tgcccaaggt ctgtgatggg cagcctgatt gtctcaacgg cagcgacgaa 1680
gagcagtgcc aggaaggggt gccatgtggg acattcacct tccagtgtga ggaccggagc 1740
tgcgtgaaga agcccaaccc gcagtgtgat gggcggcccg actgcaggga cggctcggat 1800
gaggagcact gtgactgtgg cctccagggc ccctccagcc gcattgttgg tggagctgtg 1860
tcctccgagg gtgagtggcc atggcaggcc agcctccagg ttcggggtcg acacatctgt 1920
ggggggggcc tcatcgctga ccgctgggtg ataacagctg cccactgctt ccaggaggac 1980
agcatggcct ccacggtgct gtggaccgtg ttcctgggca aggtgtggca gaactcgcgc 2040
tggcctggag aggtgtcctt caaggtgagc cgcctgctcc tgcacccgta ccacgaagag 2100
gacagccatg actacgacgt ggcgctgctg cagctcgacc acccggtggt gcgctcggcc 2160
gccgtgcgcc ccgtctgcct gcccgcgcgc tcccacttct tcgagcccgg cctgcactgc 2220
tggattacgg gctggggcgc cttgcgcgag ggcggcccca tcagcaacgc tctgcagaaa 2280
gtggatgtgc agttgatccc acaggacctg tgcagcgagg tctatcgcta ccaggtgacg 2340
ccacgcatgc tgtgtgccgg ctaccgcaag ggcaagaagg atgcctgtca gggtgactca 2400
ggtggtccgc tggtgtgcaa ggcactcagt ggccgctggt tcctggcggg gctggtcagc 2460
tggggcctgg gctgtggccg gcctaactac ttcggcgtct acacccgcat cacaggtgtg 2520
atcagctgga tccagcaagt ggtgacctga ggaactgccc ccctgcaaag cagggcccac 2580
ctcctggact cagagagccc agggcaactg ccaagcaggg ggacaagtat tctggcgggg 2640
ggtgggggag agagcaggcc ctgtggtggc aggaggtggc atcttgtctc gtccctgatg 2700
tctgctccag tgatggcagg aggatggaga agtgccagca gctgggggtc aagacgtccc 2760
ctgaggaccc aggcccacac ccagcccttc tgcctcccaa ttctctctcc tccgtccccc 2820
tcctccactg ctgcctaatg caaggcagtg gctcagcagc aagaatgctg gttctacatc 2880
ccgaggagtg tctgaggtgc gccccactct gtacagaggc tgtttgggca gccttgcctc 2940
cagagagcag attccagctt cggaagcccc tggtctaact tgggatctgg gaatggaagg 3000
tgctcccatc ggaggggacc ctcagagccc tggagactgc caggtgggcc tgctgccact 3060
gtaagccaaa aggtggggaa gtcctgactc cagggtcctt gccccacccc tgcctgccac 3120
ctgggccctc acagcccaga ccctcactgg gaggtgagct cagctgccct ttggaataaa 3180
gctgcctgat caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa                                3212
```

<210> 259
<211> 811
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA035

<400> 259

```
Met Leu Leu Leu Phe His Ser Lys Arg Met Pro Val Ala Glu Ala Pro
 1               5                  10                  15
Gln Val Ala Gly Gly Gln Gly Asp Gly Gly Asp Gly Glu Glu Ala Glu
            20                  25                  30
Pro Glu Gly Met Phe Lys Ala Cys Glu Asp Ser Lys Arg Lys Ala Arg
        35                  40                  45
Gly Tyr Leu Arg Leu Val Pro Leu Phe Val Leu Leu Ala Leu Leu Val
    50                  55                  60
Leu Ala Ser Ala Gly Val Leu Leu Trp Tyr Phe Leu Gly Tyr Lys Ala
65                  70                  75                  80
Glu Val Met Val Ser Gln Val Tyr Ser Gly Ser Leu Arg Val Leu Asn
                85                  90                  95
Arg His Phe Ser Gln Asp Leu Thr Arg Arg Glu Ser Ser Ala Phe Arg
            100                 105                 110
Ser Glu Thr Ala Lys Ala Gln Lys Met Leu Lys Glu Leu Ile Thr Ser
        115                 120                 125
Thr Arg Leu Gly Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Ser Val Tyr Ser Phe Gly
    130                 135                 140
Glu Gly Pro Leu Thr Cys Phe Phe Trp Phe Ile Leu Gln Ile Pro Glu
145                 150                 155                 160
His Arg Arg Leu Met Leu Ser Pro Glu Val Val Gln Ala Leu Leu Val
                165                 170                 175
Glu Glu Leu Leu Ser Thr Val Asn Ser Ser Ala Ala Val Pro Tyr Arg
            180                 185                 190
Ala Glu Tyr Glu Val Asp Pro Glu Gly Leu Val Ile Leu Glu Ala Ser
        195                 200                 205
Val Lys Asp Ile Ala Ala Leu Asn Ser Thr Leu Gly Cys Tyr Arg Tyr
    210                 215                 220
Ser Tyr Val Gly Gln Gly Gln Val Leu Arg Leu Lys Gly Pro Asp His
225                 230                 235                 240
Leu Ala Ser Ser Cys Leu Trp His Leu Gln Gly Pro Lys Asp Leu Met
                245                 250                 255
Leu Lys Leu Arg Leu Glu Trp Thr Leu Ala Glu Cys Arg Asp Arg Leu
            260                 265                 270
Ala Met Tyr Asp Val Ala Gly Pro Leu Glu Lys Arg Leu Ile Thr Ser
        275                 280                 285
Val Tyr Gly Cys Ser Arg Gln Glu Pro Val Val Glu Val Leu Ala Ser
    290                 295                 300
Gly Ala Ile Met Ala Val Val Trp Lys Lys Gly Leu His Ser Tyr Tyr
305                 310                 315                 320
Asp Pro Phe Val Leu Ser Val Gln Pro Val Val Phe Gln Ala Cys Glu
                325                 330                 335
Val Asn Leu Thr Leu Asp Asn Arg Leu Asp Ser Gln Gly Val Leu Ser
            340                 345                 350
Thr Pro Tyr Phe Pro Ser Tyr Tyr Ser Pro Gln Thr His Cys Ser Trp
        355                 360                 365
His Leu Thr Val Pro Ser Leu Asp Tyr Gly Leu Ala Leu Trp Phe Asp
    370                 375                 380
Ala Tyr Ala Leu Arg Arg Gln Lys Tyr Asp Leu Pro Cys Thr Gln Gly
385                 390                 395                 400
Gln Trp Thr Ile Gln Asn Arg Arg Leu Cys Gly Leu Arg Ile Leu Gln
                405                 410                 415
```

```
Pro Tyr Ala Glu Arg Ile Pro Val Val Ala Thr Ala Gly Ile Thr Ile
            420                 425                 430
Asn Phe Thr Ser Gln Ile Ser Leu Thr Gly Pro Gly Val Arg Val His
        435                 440                 445
Tyr Gly Leu Tyr Asn Gln Ser Asp Pro Cys Pro Gly Glu Phe Leu Cys
    450                 455                 460
Ser Val Asn Gly Leu Cys Val Pro Ala Cys Asp Gly Val Lys Asp Cys
465                 470                 475                 480
Pro Asn Gly Leu Asp Glu Arg Asn Cys Val Cys Arg Ala Thr Phe Gln
                485                 490                 495
Cys Lys Glu Asp Ser Thr Cys Ile Ser Leu Pro Lys Val Cys Asp Gly
            500                 505                 510
Gln Pro Asp Cys Leu Asn Gly Ser Asp Glu Glu Gln Cys Gln Glu Gly
        515                 520                 525
Val Pro Cys Gly Thr Phe Thr Phe Gln Cys Glu Asp Arg Ser Cys Val
    530                 535                 540
Lys Lys Pro Asn Pro Gln Cys Asp Gly Arg Pro Asp Cys Arg Asp Gly
545                 550                 555                 560
Ser Asp Glu Glu His Cys Asp Cys Gly Leu Gln Gly Pro Ser Ser Arg
                565                 570                 575
Ile Val Gly Gly Ala Val Ser Ser Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Ala
            580                 585                 590
Ser Leu Gln Val Arg Gly Arg His Ile Cys Gly Gly Ala Leu Ile Ala
        595                 600                 605
Asp Arg Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Phe Gln Glu Asp Ser Met
    610                 615                 620
Ala Ser Thr Val Leu Trp Thr Val Phe Leu Gly Lys Val Trp Gln Asn
625                 630                 635                 640
Ser Arg Trp Pro Gly Glu Val Ser Phe Lys Val Ser Arg Leu Leu Leu
                645                 650                 655
His Pro Tyr His Glu Glu Asp Ser His Asp Tyr Asp Val Ala Leu Leu
            660                 665                 670
Gln Leu Asp His Pro Val Val Arg Ser Ala Ala Val Arg Pro Val Cys
        675                 680                 685
Leu Pro Ala Arg Ser His Phe Phe Glu Pro Gly Leu His Cys Trp Ile
    690                 695                 700
Thr Gly Trp Gly Ala Leu Arg Glu Gly Gly Pro Ile Ser Asn Ala Leu
705                 710                 715                 720
Gln Lys Val Asp Val Gln Leu Ile Pro Gln Asp Leu Cys Ser Glu Val
                725                 730                 735
Tyr Arg Tyr Gln Val Thr Pro Arg Met Leu Cys Ala Gly Tyr Arg Lys
            740                 745                 750
Gly Lys Lys Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys
        755                 760                 765
Lys Ala Leu Ser Gly Arg Trp Phe Leu Ala Gly Leu Val Ser Trp Gly
    770                 775                 780
Leu Gly Cys Gly Arg Pro Asn Tyr Phe Gly Val Tyr Thr Arg Ile Thr
785                 790                 795                 800
Gly Val Ile Ser Trp Ile Gln Gln Val Val Thr
                805                 810
```

<210> 260
<211> 3750
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteinasa de la vena umbilical

<400> 260

gcgctgctcg ccagcttgct cgcactcggc tgtgcggcgg ggcaggcatg ggagccgcgc 60
gctctctccc ggcgcccaca cctgtctgag cggcgcagcg agccgcggcc cgggcgggct 120
gctcggcgcg gaacagtgct cggcatggca gggattccag ggctcctctt ccttctcttc 180
tttctgctct gtgctgttgg gcaagtgagc ccttacagtg ccccctggaa acccacttgg 240
cctgcatacc gcctccctgt cgtcttgccc cagtctaccc tcaatttagc caagccagac 300
tttggagccg aagccaaatt agaagtatct tcttcatgtg gaccccagtg tcataaggga 360
actccactgc ccacttacga agaggccaag caatatctgt cttatgaaac gctctatgcc 420
aatggcagcc gcacagagac gcaggtgggc atctacatcc tcagcagtag tggagatggg 480
gcccaacacc gagactcagg gtcttcagga aagtctcgaa ggaagcggca gatttatggc 540
tatgacagca ggttcagcat ttttgggaag gacttcctgc tcaactaccc tttctcaaca 600
tcagtgaagt tatccacggg ctgcaccggc accctggtgg cagagaagca tgtcctcaca 660
gctgcccact gcatacacga tggaaaaacc tatgtgaaag gaacccagaa gcttcgagtg 720
ggcttcctaa agcccaagtt taaagatggt ggtcgagggg ccaacgactc cacttcagcc 780
atgcccgagc agatgaaatt tcagtggatc cgggtgaaac gcacccatgt gcccaagggt 840
tggatcaagg gcaatgccaa tgacatcggc atggattatg attatgccct cctggaactc 900
aaaaagcccc acaagagaaa atttatgaag attggggtga gccctcctgc taagcagctg 960
ccaggggcca gaattcactt ctctggttat gacaatgacc gaccaggcaa tttggtgtat 1020
cgcttctgtg acgtcaaaga cgagacctat gacttgctct accagcaatg cgatgcccag 1080
ccaggggcca gcgggtctgg ggtctatgtg aggatgtgga agagacagca gcagaagtgg 1140
gagcgaaaaa ttattggcat tttttcaggg caccagtggg tggacatgaa tggttcccca 1200
caggatttca acgtggctgt cagaatcact cctctcaaat atgcccagat ttgctattgg 1260
attaaaggaa actacctgga ttgtagggag gggtgacaca gtgttccctc ctggcagcaa 1320
ttaagggtct tcatgttctt attttaggag aggccaaatt gtttttgtc attggcgtgc 1380
acacgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt aaggtgtctt ataatctttt acctatttct 1440
tacaattgca agatgactgg ctttactatt tgaaaactgg tttgtgtatc atatcatata 1500
tcatttaagc agtttgaagg catacttttg catagaaata aaaaaaatac tgatttgggg 1560
caatgaggaa tatttgacaa ttaagttaat cttcacgttt ttgcaaactt tgatttttat 1620
ttcatctgaa cttgtttcaa agatttatat taaatatttg gcatacaaga gatatgaatt 1680
cttatatgtg tgcatgtgtg ttttcttctg agattcatct tggtggtggg ttttttgtt 1740
tttttaattc agtgcctgat ctttaatgct tccataaggc agtgttccca tttaggaact 1800
ttgacagcat ttgttaggca gaatattttg gatttggagg catttgcatg gtagtctttg 1860
aacagtaaaa tgatgtgttg actatactga tacacatatt aaactatacc ttatagtaaa 1920
ccagtatccc aagctgcttt tagttccaaa aatagtttct tttccaaagg ttgttgctct 1980
actttgtagg aagtctttgc atatggccct cccaacttta aagtcatacc agagtggcca 2040
agagtgttta tcccaaccct tccatttaac aggatttcac tcacatttct ggaactagct 2100
atttttcaga agacaataat cagggcttaa ttagaacagg ctgtatttcc tcccagcaaa 2160
cagttgtggc cacactaaaa acaatcatag cattttaccc ctggattata gcacatctca 2220
tgttttatca tttggatgga gtaatttaaa atgaattaaa ttccagagaa caatggaagc 2280
attgcctggc agatgtcaca acagaataac cacttgtttg gagcctggca cagtcctcca 2340
gcctgatcaa aaattattct gcatagtttt cagtgtgctt tctgggagct atgtacttct 2400
tcaatttgga aacttttctc tctcatttat agtgaaaata cttggaagtt actttaagaa 2460
aaccagtgtg gccttttttcc ctctagcttt aaaagggccg cttttgctgg aatgctctag 2520
gttatagata aacaattagg tataatagca aaaatgaaaa ttggaagaat gcaaaatgga 2580
tcagaatcat gccttccaat aaaggccttt acacatgttt tatcaatatg attatcaaat 2640
cacagcatat acagaaaaga cttggactta ttgtatgttt ttatttttatg gctctcggcc 2700
taagcacttc tttctaaatg tatcggagaa aaaatcaaat ggactacaag cacgtgtttg 2760
ctgtgcttgc accccaggta aacctgcatt gtagcaattt gtaaggatat tcagatggag 2820
cactgtcact tagacattct ctgggggatt ttctgcttgt ctttcttgag ctttttggaa 2880
ggataattct gataaggcac tcaagaaacg tacaaccaca gtgctttctt caaatcatat 2940
gagaaatact atgcatagca aggagatgca gagccgccag gaaaattctg agttccagca 3000
caatttttctt tggaatctaa caggaatcta gcctgaggaa gaagggaggt ctccatttct 3060
atgtctggta tttgggggtt ttgtttgttt ttgctttagc ttggtgaaaa aaagttcact 3120
gaacaccaag accagaatgg atttttttaa aaaaatagat gttccttttg tgaagcacct 3180
tgattccttg attttgattt tttgcaaagt tagacaatgg cacaaagtca aaatgaaatc 3240
aatgtttagt tcacaagtag atgtaattta ctaaagaatg atacacccat atgctatata 3300
cagcttaact cacagaactg taaaagaaaa ttataaaata attcaacatg tccatctttt 3360
tagtgataat aaaagaaagc atggtattaa actatcatag aagtagacag aaaaagaaaa 3420
aaggactcat ggcattatta atataattag tgctttacat gtgttagtta tacatattag 3480
aagcatattt gcctagtaag gctagtagaa ccacatttcc caaagtgtgc tccttaaaca 3540
ctcatgcctt atgattttct accaaaagta aaaagggttg tattaagtca gaggaagatg 3600
cctctccatt ttcctctct ttatcagagg ttcacatgcc tgtctgcaca ttaaaagctc 3660

tgggaagacc tgttgtaaag ggacaagttg aggttgtaaa atctgcattt aaataaacat 3720
ctttgatcac aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3750

<210> 261
<211> 383
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteinasa de la vena umbilical

<400> 261

Met	Ala	Gly	Ile	Pro	Gly	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Leu	Cys
1				5					10					15	
Ala	Val	Gly	Gln	Val	Ser	Pro	Tyr	Ser	Ala	Pro	Trp	Lys	Pro	Thr	Trp
			20					25					30		
Pro	Ala	Tyr	Arg	Leu	Pro	Val	Val	Leu	Pro	Gln	Ser	Thr	Leu	Asn	Leu
		35					40					45			
Ala	Lys	Pro	Asp	Phe	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Ser	Ser
	50					55					60				
Cys	Gly	Pro	Gln	Cys	His	Lys	Gly	Thr	Pro	Leu	Pro	Thr	Tyr	Glu	Glu
65					70					75					80
Ala	Lys	Gln	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Glu	Thr	Leu	Tyr	Ala	Asn	Gly	Ser	Arg
				85					90					95	
Thr	Glu	Thr	Gln	Val	Gly	Ile	Tyr	Ile	Leu	Ser	Ser	Ser	Gly	Asp	Gly
			100					105					110		
Ala	Gln	His	Arg	Asp	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Lys	Ser	Arg	Arg	Lys	Arg
		115					120					125			
Gln	Ile	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Ser	Arg	Phe	Ser	Ile	Phe	Gly	Lys	Asp	Phe
	130					135					140				
Leu	Leu	Asn	Tyr	Pro	Phe	Ser	Thr	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Thr	Gly	Cys
145					150					155					160
Thr	Gly	Thr	Leu	Val	Ala	Glu	Lys	His	Val	Leu	Thr	Ala	Ala	His	Cys
				165					170					175	
Ile	His	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Val	Lys	Gly	Thr	Gln	Lys	Leu	Arg	Val
			180					185					190		
Gly	Phe	Leu	Lys	Pro	Lys	Phe	Lys	Asp	Gly	Gly	Arg	Gly	Ala	Asn	Asp
		195					200					205			
Ser	Thr	Ser	Ala	Met	Pro	Glu	Gln	Met	Lys	Phe	Gln	Trp	Ile	Arg	Val
	210					215					220				
Lys	Arg	Thr	His	Val	Pro	Lys	Gly	Trp	Ile	Lys	Gly	Asn	Ala	Asn	Asp
225					230					235					240
Ile	Gly	Met	Asp	Tyr	Asp	Tyr	Ala	Leu	Leu	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	His
				245					250					255	
Lys	Arg	Lys	Phe	Met	Lys	Ile	Gly	Val	Ser	Pro	Pro	Ala	Lys	Gln	Leu
			260					265					270		
Pro	Gly	Gly	Arg	Ile	His	Phe	Ser	Gly	Tyr	Asp	Asn	Asp	Arg	Pro	Gly
		275					280					285			
Asn	Leu	Val	Tyr	Arg	Phe	Cys	Asp	Val	Lys	Asp	Glu	Thr	Tyr	Asp	Leu
	290					295					300				
Leu	Tyr	Gln	Gln	Cys	Asp	Ala	Gln	Pro	Gly	Ala	Ser	Gly	Ser	Gly	Val
305					310					315					320
Tyr	Val	Arg	Met	Trp	Lys	Arg	Gln	Gln	Gln	Lys	Trp	Glu	Arg	Lys	Ile
				325					330					335	
Ile	Gly	Ile	Phe	Ser	Gly	His	Gln	Trp	Val	Asp	Met	Asn	Gly	Ser	Pro
			340					345					350		
Gln	Asp	Phe	Asn	Val	Ala	Val	Arg	Ile	Thr	Pro	Leu	Lys	Tyr	Ala	Gln
		355					360					365			
Ile	Cys	Tyr	Trp	Ile	Lys	Gly	Asn	Tyr	Leu	Asp	Cys	Arg	Glu	Gly	
	370					375					380				

<210> 262
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteinasa LCLP Proteinasa (LCLP (extremo N))

<400> 262

```
Ile Ile Gly Gly Thr Glu Ser Lys Pro Asp Ser Arg Pro Tyr Met Ala
 1               5                  10                  15
Leu Leu Gln Ile Val Glu Pro Ala Val His
            20                  25
```

<210> 263
<211> 2265
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Espinesina

<400> 263

```
acgcgggata cagggagggg ccatgtgcga accagggaga cctcatcttc caaccaagct 60
tgctgggctt gcatttaatc aatgcatggc cagagaacag gagcggaaca ttgcctagta 120
gaccctgagg ctttacaaca gtgctactga cccctatgag cctgatgctg gatgaccaac 180
cccctatgga ggcccagtat gcagaggagg gcccaggacc tgggatcttc agagcagagc 240
ctggagacca gcagcatccc atttctcagg cggtgtgctg gcgttccatg cgacgtggct 300
gtgcagtgct gggagccctg gggctgctgg ccggtgcagg tgttggctca tggctcctag 360
tgctgtatct gtgtcctgct gcctctcagc ccatttccgg gaccttgcag gatgaggaga 420
taactttgag ctgctcagag gccagcgctg aggaagctct gctccctgca ctccccaaaa 480
cagtatcttt cagaataaac agcgaagact tcttgctgga agcgcaagtg agggatcagc 540
cacgctggct cctggtctgc catgagggct ggagccccgc cctggggctg cagatctgct 600
ggagccttgg gcatctcaga ctcactcacc acaagggagt aaacctcact gacatcaaac 660
tcaacagttc ccaggagttt gctcagctct ctcctagact gggaggcttc ctggaggagg 720
cgtggcagcc caggaacaac tgcacttctg gtcaagttgt ttccctcaga tgctctgagt 780
gtggagcgag gcccctggct tcccggatag ttggtgggca gtctgtggct cctgggcgct 840
ggccgtggca ggccagcgtg gccctgggct tccggcacac gtgtgggggc tctgtgctag 900
cgccacgctg ggtggtgact gctgcacatt gtatgcacag tttcaggctg gcccgcctgt 960
ccagctggcg ggttcatgcg gggctggtca gccacagtgc cgtcaggccc caccaagggg 1020
ctctggtgga gaggattatc ccacaccccc tctacagtgc ccagaatcat gactacgacg 1080
tcgccctcct gaggctccag accgctctca acttctcaga cactgtgggc gctgtgtgcc 1140
tgccggccaa ggaacagcat tttccgaagg gctcgcggtg ctgggtgtct ggctggggcc 1200
acacccaccc tagccatact tacagctcgg atatgctcca ggacacggtg gtgcccttgt 1260
tcagcactca gctctgcaac agctcttgcg tgtacagcgg agccctcacc ccccgcatgc 1320
tttgcgctgg ctacctggac ggaagggctg atgcatgcca gggagatagc gggggccccc 1380
tagtgtgccc agatggggac acatggcgcc tagtgggggt ggtcagctgg gggcgtgcgt 1440
gcgcagagcc caatcaccca ggtgtctacg ccaaggtagc tgagtttctg gactggatcc 1500
atgacactgc tcaggactcc ctcctctgag tcctgctgtt tcctccagtc tcactgcaca 1560
ccactgcctc atgcttcctg gggcctccag cagctccact aatggaggag aggcagtagc 1620
ctccgacaca gaacgcatgg acctcctact actgtgtgtg aggaacagtc actacccact 1680
ggccagccac ccagccaaca ggtctctcct cttgggccct gatttcagag tcctctttct 1740
cactagagac tcaatgacag aagagaggct gggacttggt tgggcatgct gtggttgctg 1800
agggatgagg gggaggagag aggtaggagc tggagatgaa gagactgcta gaagcagcag 1860
gaagcctgcc cttctgccct ctcccctccc tgcccctgtg tgagtctttt agggagggtg 1920
actgggaggt gccccccgtc ccacctttt cctgtgctct aggtgggcta agtgcctccc 1980
tagaggactc catggctgag aggctcctgg gcagatgggg tcaaggctgg gccagtccca 2040
gatgaagcct atgggagtca ggaccctctc cactctccct ctccactccc cttcctgttc 2100
tcacctggct gtggctggcc ctgtgtgggg tgggtacact ggaaaacaag aaggttggag 2160
```

ttggtctagg acattggttt taaatgacag ttctgtgaac tggtccaagg aggttctgtt 2220
attaaagtga tatatggtct tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2265

<210> 264
<211> 457
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Espinesina

<400> 264

Met Ser Leu Met Leu Asp Asp Gln Pro Pro Met Glu Ala Gln Tyr Ala
1 5 10 15
Glu Glu Gly Pro Gly Pro Gly Ile Phe Arg Ala Glu Pro Gly Asp Gln
20 25 30
Gln His Pro Ile Ser Gln Ala Val Cys Trp Arg Ser Met Arg Arg Gly
35 40 45
Cys Ala Val Leu Gly Ala Leu Gly Leu Leu Ala Gly Ala Gly Val Gly
50 55 60
Ser Trp Leu Leu Val Leu Tyr Leu Cys Pro Ala Ala Ser Gln Pro Ile
65 70 75 80
Ser Gly Thr Leu Gln Asp Glu Glu Ile Thr Leu Ser Cys Ser Glu Ala
85 90 95
Ser Ala Glu Glu Ala Leu Leu Pro Ala Leu Pro Lys Thr Val Ser Phe
100 105 110
Arg Ile Asn Ser Glu Asp Phe Leu Leu Glu Ala Gln Val Arg Asp Gln
115 120 125
Pro Arg Trp Leu Leu Val Cys His Glu Gly Trp Ser Pro Ala Leu Gly
130 135 140
Leu Gln Ile Cys Trp Ser Leu Gly His Leu Arg Leu Thr His His Lys
145 150 155 160
Gly Val Asn Leu Thr Asp Ile Lys Leu Asn Ser Ser Gln Glu Phe Ala
165 170 175
Gln Leu Ser Pro Arg Leu Gly Gly Phe Leu Glu Glu Ala Trp Gln Pro
180 185 190
Arg Asn Asn Cys Thr Ser Gly Gln Val Val Ser Leu Arg Cys Ser Glu
195 200 205
Cys Gly Ala Arg Pro Leu Ala Ser Arg Ile Val Gly Gly Gln Ser Val
210 215 220
Ala Pro Gly Arg Trp Pro Trp Gln Ala Ser Val Ala Leu Gly Phe Arg
225 230 235 240
His Thr Cys Gly Gly Ser Val Leu Ala Pro Arg Trp Val Val Thr Ala
245 250 255
Ala His Cys Met His Ser Phe Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ser Trp Arg
260 265 270
Val His Ala Gly Leu Val Ser His Ser Ala Val Arg Pro His Gln Gly
275 280 285
Ala Leu Val Glu Arg Ile Ile Pro His Pro Leu Tyr Ser Ala Gln Asn
290 295 300
His Asp Tyr Asp Val Ala Leu Leu Arg Leu Gln Thr Ala Leu Asn Phe
305 310 315 320
Ser Asp Thr Val Gly Ala Val Cys Leu Pro Ala Lys Glu Gln His Phe
325 330 335
Pro Lys Gly Ser Arg Cys Trp Val Ser Gly Trp Gly His Thr His Pro
340 345 350
Ser His Thr Tyr Ser Ser Asp Met Leu Gln Asp Thr Val Val Pro Leu
355 360 365
Phe Ser Thr Gln Leu Cys Asn Ser Ser Cys Val Tyr Ser Gly Ala Leu
370 375 380
Thr Pro Arg Met Leu Cys Ala Gly Tyr Leu Asp Gly Arg Ala Asp Ala

```
385                 390                 395                 400
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Pro Asp Gly Asp Thr
                405                 410                 415
Trp Arg Leu Val Gly Val Val Ser Trp Gly Arg Ala Cys Ala Glu Pro
            420                 425                 430
Asn His Pro Gly Val Tyr Ala Lys Val Ala Glu Phe Leu Asp Trp Ile
        435                 440                 445
His Asp Thr Ala Gln Asp Ser Leu Leu
    450                 455
```

<210> 265
<211> 1243
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA178

<400> 265

```
atggctgccc ctgcttccgt catgggccca ctcgggccct ctgccctggg ccttctgctg 60
ctgctcctgg tggtggcccc tccccgggtc gcagcattgg tccacagaca gccagagaac 120
cagggaatct ccctaactgg cagcgtggcc tgtggtcggc ccagcatgga ggggaaaatc 180
ctgggcggcg tccctgcgcc cgagaggaag tggccgtggc aggtcagcgt gcactacgca 240
ggcctccacg tctgcggcgg ctccatcctc aatgagtact gggtgctgtc agctgcgcac 300
tgctttcaca gggacaagaa tatcaaaatc tatgacatgt acgtaggcct cgtaaacctc 360
agggtggccg gcaaccacac ccagtggtat gaggtgaaca gggtgatcct gcaccccaca 420
tatgagatgt accaccccat cggaggtgac gtggccctgg tgcagctgaa gacccgcatt 480
gtgttttctg agtccgtgct cccggtttgc cttgcaactc cagaagtgaa ccttaccagt 540
gccaattgct gggctacggg atggggacta gtctcaaaac aaggtgagac ctcagacgag 600
ctgcaggaga tgcagctccc gctgatcctg gagccctggt gccacctgct ctacggacac 660
atgtcctaca tcatgcccga catgctgtgt gctggggaca tcctgaatgc taagaccgtg 720
tgtgagggcg actccggggg cccacttgtc tgtgaattca accgcagctg gttgcagatt 780
ggaattgtga gctggggccg aggctgctcc aaccctctgt accctggagt gtatgccagt 840
gtttcctatt tctcaaaatg gatatgtgat aacatagaaa tcacgcccac tcctgctcag 900
ccagcccctg ctctctctcc agctctgggg cccactctca gcgtcctaat ggccatgctg 960
gctggctggt cagtgctgtg aggtcaggat acccactcta ggattctcat ggctgcacac 1020
cctgccccag cccagctgcc tccagacccc taagcatctc ctgtcctggc ctctctgaag 1080
cagacaaggg ccacctatcc cgggggtgga tgctgagtcc aggaggtgat gagcaagtgt 1140
acaaaagaaa aaagggaagg gggagagggg ctggtcaggg agaacccagc ttgggcagag 1200
tgcacctgag atttgataag atcattaaat atttacaaag caa                   1243
```

<210> 266
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA178

<400> 267

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

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

<210> 267
<211> 1695
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA180

<400> 267

```
atgcttataa gcaggaacaa gctgatttta ctactaggaa tagtcttttt tgaacgaggt 60
aaatctgcaa ctctttcgct ccccaaagct cccagttgtg ggcagagtct ggttaaggta 120
cagccttgga attatttaa cattttcagt cgcattcttg gaggaagcca agtggagaag 180
ggttcctatc cctggcaggt atctctgaaa caaaggcaga agcatatttg tggaggaagc 240
atcgtctcac cacagtgggt gatcacggcg gctcactgca ttgcaaacag aaacattgtg 300
tctactttga atgttactgc tggagagtat gacttaagcc agacagaccc aggagagcaa 360
actctcacta ttgaaactgt catcatacat ccacatttct ccaccaagaa accaatggac 420
tatgatattg ccctttttgaa gatggctgga gccttccaat ttggccactt tgtggggccc 480
atatgtcttc cagagctgcg ggagcaattt gaggctggtt ttatttgtac aactgcaggc 540
tggggccgct taactgaagg tggcgtcctc tcacaagtct tgcaggaagt gaatctgcct 600
attttgacct gggaagagtg tgtggcagct ctgttaacac taaagaggcc catcagtggg 660
aagacctttc tttgcacagg ttttcctgat ggagggagag acgcatgtca gggagattca 720
ggaggttcac tcatgtgccg gaataagaaa ggggcctgga ctctggctgg tgtgacttcc 780
tggggtttgg gctgtggtcg aggctggaga aacaatgtga ggaaaagtga tcaaggatcc 840
cctgggatct tcacagacat tagtaaagtg cttccctgga tccacgaaca catccaaact 900
ggtaatcgga gaaagagctc cagagcctgg tgcagtgagc aggatgtcat agtcagcggg 960
gctgagggga agctgcactt cccagaaagc ctccacctat attatgagag caagcaacgg 1020
tgtgtctgga ccctgctggt accagaggaa atgcatgtgt tgctcagttt ttcccaccta 1080
```

```
gatgttgagt cttgtcacca cagttacctg tcaatgtatt ctttagaaga cagacccatt 1140
ggaaaatttt gtggagaaag cctcccttca tccattctta ttggctctaa ttctctaagg 1200
ctgaaattcg tctctgatgc cacagattat gcagctgggt ttaatcttac ctataaagct 1260
cttaaaccaa actacattcc tgattcaggt tgcagttact taactgtcct ttttgaagaa 1320
ggtctcatac agagtctaaa ctatcctgaa aactacagtg acaaggctaa ctgtgactgg 1380
atttttcaag cctccaaaca tcacctaatt aagctttcat ttcagagtct ggaaatagaa 1440
gaaagtggag actgcacttc cgactatgtg acagtgcaca gcgatgtaga aaggaagaag 1500
gaaatagctc ggctgtgtgg ctatgatgtc cccacccctg tgctgagccc ctccagcatc 1560
atgctcatca gcttccaatc agatgaaaac gggacctgca ggggctttca ggctacagtc 1620
tccttcattc ctaaagcagg taagaagata gagttaccaa ctctttggtt cccagttcta 1680
atccttgtga tgtga                                                  1695
```

<210> 268
<211> 564
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA180

<400> 268

```
Met Leu Ile Ser Arg Asn Lys Leu Ile Leu Leu Leu Gly Ile Val Phe
 1               5                  10                  15
Phe Glu Arg Gly Lys Ser Ala Thr Leu Ser Leu Pro Lys Ala Pro Ser
            20                  25                  30
Cys Gly Gln Ser Leu Val Lys Val Gln Pro Trp Asn Tyr Phe Asn Ile
        35                  40                  45
Phe Ser Arg Ile Leu Gly Gly Ser Gln Val Glu Lys Gly Ser Tyr Pro
    50                  55                  60
Trp Gln Val Ser Leu Lys Gln Arg Gln Lys His Ile Cys Gly Gly Ser
65                  70                  75                  80
Ile Val Ser Pro Gln Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Ile Ala Asn
                85                  90                  95
Arg Asn Ile Val Ser Thr Leu Asn Val Thr Ala Gly Glu Tyr Asp Leu
            100                 105                 110
Ser Gln Thr Asp Pro Gly Glu Gln Thr Leu Thr Ile Glu Thr Val Ile
        115                 120                 125
Ile His Pro His Phe Ser Thr Lys Lys Pro Met Asp Tyr Asp Ile Ala
    130                 135                 140
Leu Leu Lys Met Ala Gly Ala Phe Gln Phe Gly His Phe Val Gly Pro
145                 150                 155                 160
Ile Cys Leu Pro Glu Leu Arg Glu Gln Phe Glu Ala Gly Phe Ile Cys
                165                 170                 175
Thr Thr Ala Gly Trp Gly Arg Leu Thr Glu Gly Gly Val Leu Ser Gln
            180                 185                 190
Val Leu Gln Glu Val Asn Leu Pro Ile Leu Thr Trp Glu Glu Cys Val
        195                 200                 205
Ala Ala Leu Leu Thr Leu Lys Arg Pro Ile Ser Gly Lys Thr Phe Leu
    210                 215                 220
Cys Thr Gly Phe Pro Asp Gly Gly Arg Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser
225                 230                 235                 240
Gly Gly Ser Leu Met Cys Arg Asn Lys Lys Gly Ala Trp Thr Leu Ala
                245                 250                 255
Gly Val Thr Ser Trp Gly Leu Gly Cys Gly Arg Gly Trp Arg Asn Asn
            260                 265                 270
Val Arg Lys Ser Asp Gln Gly Ser Pro Gly Ile Phe Thr Asp Ile Ser
        275                 280                 285
Lys Val Leu Pro Trp Ile His Glu His Ile Gln Thr Gly Asn Arg Arg
    290                 295                 300
Lys Ser Ser Arg Ala Trp Cys Ser Glu Gln Asp Val Ile Val Ser Gly
305                 310                 315                 320
```

```
Ala Glu Gly Lys Leu His Phe Pro Glu Ser Leu His Leu Tyr Tyr Glu
                325                 330                 335
Ser Lys Gln Arg Cys Val Trp Thr Leu Leu Val Pro Glu Glu Met His
            340                 345                 350
Val Leu Leu Ser Phe Ser His Leu Asp Val Glu Ser Cys His His Ser
        355                 360                 365
Tyr Leu Ser Met Tyr Ser Leu Glu Asp Arg Pro Ile Gly Lys Phe Cys
    370                 375                 380
Gly Glu Ser Leu Pro Ser Ser Ile Leu Ile Gly Ser Asn Ser Leu Arg
385                 390                 395                 400
Leu Lys Phe Val Ser Asp Ala Thr Asp Tyr Ala Ala Gly Phe Asn Leu
                405                 410                 415
Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Pro Asn Tyr Ile Pro Asp Ser Gly Cys Ser
            420                 425                 430
Tyr Leu Thr Val Leu Phe Glu Glu Gly Leu Ile Gln Ser Leu Asn Tyr
        435                 440                 445
Pro Glu Asn Tyr Ser Asp Lys Ala Asn Cys Asp Trp Ile Phe Gln Ala
    450                 455                 460
Ser Lys His His Leu Ile Lys Leu Ser Phe Gln Ser Leu Glu Ile Glu
465                 470                 475                 480
Glu Ser Gly Asp Cys Thr Ser Asp Tyr Val Thr Val His Ser Asp Val
                485                 490                 495
Glu Arg Lys Lys Glu Ile Ala Arg Leu Cys Gly Tyr Asp Val Pro Thr
            500                 505                 510
Pro Val Leu Ser Pro Ser Ser Ile Met Leu Ile Ser Phe Gln Ser Asp
        515                 520                 525
Glu Asn Gly Thr Cys Arg Gly Phe Gln Ala Thr Val Ser Phe Ile Pro
    530                 535                 540
Lys Ala Gly Lys Lys Ile Glu Leu Pro Thr Leu Trp Phe Pro Val Leu
545                 550                 555                 560
Ile Leu Val Met
```

<210> 269
<211> 3420
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA182

<400> 269

```
atgggcctgc tggccagtgc tggtttgttg ctgttgctgg tcatcggcca ccccagaagc 60
ctaggactga agtgtggaat tcgcatggtc aacatgaaaa gtaaggaacc tgccgtggga 120
tctagattct tctctagaat tagtagttgg agaaattcaa cagtgactgg acatccatgg 180
caggtctccc taaaatcaga tgagcaccac ttctgtggag gaagcttgat tcaagaagat 240
cgggttgtta cagcagcaca ctgcctggac agcctcagtg agaagcagct gaagaatata 300
actgtgactt ctggggagta cagcctcttt cagaaggata agcaagaaca gaatattcct 360
gtctcaaaaa ttattaccca tcctgaatac aacagccgtg aatatatgag tcctgatatt 420
gcactgctgt atctaaaaca caaagtcaag tttggaaatg ctgttcagcc aatctgtctt 480
cctgacagcg atgataaagt tgaaccagga attctttgct tatccagtgg atggggcaag 540
atttccaaaa catcagaata ttcaaatgtc ctacaagaaa tggaacttcc catcatggat 600
gacagagcgt gtaatactgt gctcaagagc atgaacctcc ctcccctggg aaggaccatg 660
ctgtgtgctg gcttccctga ttggggaatg gacgcctgcc aggggactc tggaggacca 720
ctggtttgta gaagaggtgg tggaatctgg attcttgctg ggataacttc ctgggtagct 780
ggttgtgctg gaggttcagt tcccgtaaga aacaaccatg tgaaggcatc acttggcatt 840
ttctccaaag tgtctgagtt gatggatttt atcactcaaa acctgttcac aggtttggat 900
cggggccaac ccctctcaaa agtgggctca aggtatataa caaaggccct gagttctgtc 960
caagaagtga atggaagcca gagaggaaag ggtattttag acatggaaaa gcaagttgga 1020
tgtgatcatg actatgtatc tttacgatca agcagtggag tgctttttaa tcagagatct 1080
```

```
ctcatggaag acgatggaaa acaaaacaaa cgtgtctgtg gaaaaatatt gccttcacca 1140
ttgctggcag agaccagtga ggccatggtt ccatttgttt ctgatacaga agacagtggc 1200
agtggctttg agcttaccgt tactgctgta cagaagtcag aagcagggtc aggttgtggg 1260
agtctggcta tattggtaga agaagggaca aatcactctg ccaagtatcc tgatttgtat 1320
cccagtaaca caaggtgtca ttggttcatt tgtgctccag agaagcacat tataaagttg 1380
acatttgagg actttgctgt caaatttagt ccaaactgta tttatgatgc tgttgtgatt 1440
tacggtgatt ctgaagaaaa gcacaagtta gctaaacttt gtggaatgtt gaccatcact 1500
tcaatattca gttctagtaa catgacggtg atatacttta aaagtgatgg taaaaatcgt 1560
ttacaaggct tcaaggccag atttaccatt ttgccctcag agtctttaaa caaatttgaa 1620
ccaaagttac ctccccaaaa caatcctgta tctaccgtaa aagctattct gcatgatgtc 1680
tgtggcatcc ctccatttag tccccagtgg ctttccagaa gaatcgcagg aggggaagaa 1740
gcctgccccc actgttggcc atggcaggtg ggtctgaggt ttctaggcga ttaccaatgt 1800
ggaggtgcca tcatcaaccc agtgtggatt ctgaccgcag cccactgtgt gcaattgaag 1860
aataatccac tctcctggac tattattgct ggggaccatg acagaaacct gaaggaatca 1920
acagagcagg tgagaagggc caaacacata atagtgcatg aagactttaa cacactaagt 1980
tatgactctg acattgccct aatacaacta agctctcctc tggagtacaa ctcggtggtg 2040
aggccagtat gtctcccaca cagcgcagag cctctatttt cctcggagat ctgtgctgtg 2100
accggatggg gaagcatcag tgcagatggt ggcctagcaa gtcgcctaca gcagattcaa 2160
gtgcatgtgt tagaaagaga ggtctgtgaa cacacttact attctgccca tccaggaggg 2220
atcacagaga agatgatctg tgctggcttt gcagcatctg gagagaaaga tttctgccag 2280
ggagactctg gtgggccact agtatgtaga catgaaaatg gtccctttgt cctctatggc 2340
attgtcagct ggggagctgg ctgtgtccag ccatggaagc cgggtgtatt tgccagagtg 2400
atgatcttct tggactggat ccaatcaaaa atcaatggtc ctgcttcact tcagacaaat 2460
aataaatgca aaaccttaaa acaacaattg ccaccaccca caccttcacc agacagtgca 2520
tcttggccag gttgttgctc tgaagcagag ctagaaaagc ctagaggctt ttttcccaca 2580
ccacggtatc tactggatta tagaggaaga ctggaatgtt cttgggtgct cagagtttca 2640
gcaagcagta tggcaaaatt taccattgag tatctgtcac tcctggggtc tcctgtgtgt 2700
caagactcag ttctaattat ttatgaagaa agacacagta agagaaagac ggcaggtgga 2760
ttacatggaa gaagacttta ctcaatgact ttcatgagtc ctggaccgct ggtgagggtg 2820
acattccatg cccttgtacg aggtgcattt ggtataagct atattgactt gaaagtccta 2880
ggtccaaagg acagtaaaat aaccagactt tcccaaagtt caaacagaga gcacttggtc 2940
ccttgtgagg atgttcttct gaccaagcca gaagggatca tgcagatccc aagaaattct 3000
cacagaacta ctatggggtg ccaatggaga ttagtagccc ctttaaatca catcattcag 3060
cttaatatta ttaacttccc gatgaagcca acaacttttg tctgtcatgg tcatctgcgt 3120
gtttacgaag gatttggacc aggaaaaaaa ttaatagctt cattcgctgg aactctggca 3180
atgatactga caaaagacat attaaaaaga gaaaaactga attttattaa cacatatatc 3240
atgcatatat gggaaaattc agtgtatgat aatgtaagaa gtgttggaaa aagaaaacag 3300
aagaaatttg catcaaattt aagttatagt atggaggctg agaagtccag gatccaggtg 3360
ccagcagatt tggtgcctgc taagggctca ctttctggtt cttaggcaca gcccattctc 3420
```

<210> 270
<211> 1134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA182

<400> 270

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

```
                85                  90                  95
Leu Lys Asn Ile Thr Val Thr Ser Gly Glu Tyr Ser Leu Phe Gln Lys
            100                 105                 110
Asp Lys Gln Glu Gln Asn Ile Pro Val Ser Lys Ile Ile Thr His Pro
        115                 120                 125
Glu Tyr Asn Ser Arg Glu Tyr Met Ser Pro Asp Ile Ala Leu Leu Tyr
    130                 135                 140
Leu Lys His Lys Val Lys Phe Gly Asn Ala Val Gln Pro Ile Cys Leu
145                 150                 155                 160
Pro Asp Ser Asp Asp Lys Val Glu Pro Gly Ile Leu Cys Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Gly Trp Gly Lys Ile Ser Lys Thr Ser Glu Tyr Ser Asn Val Leu Gln
            180                 185                 190
Glu Met Glu Leu Pro Ile Met Asp Asp Arg Ala Cys Asn Thr Val Leu
        195                 200                 205
Lys Ser Met Asn Leu Pro Pro Leu Gly Arg Thr Met Leu Cys Ala Gly
    210                 215                 220
Phe Pro Asp Trp Gly Met Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Leu Val Cys Arg Arg Gly Gly Gly Ile Trp Ile Leu Ala Gly Ile Thr
                245                 250                 255
Ser Trp Val Ala Gly Cys Ala Gly Gly Ser Val Pro Val Arg Asn Asn
            260                 265                 270
His Val Lys Ala Ser Leu Gly Ile Phe Ser Lys Val Ser Glu Leu Met
        275                 280                 285
Asp Phe Ile Thr Gln Asn Leu Phe Thr Gly Leu Asp Arg Gly Gln Pro
    290                 295                 300
Leu Ser Lys Val Gly Ser Arg Tyr Ile Thr Lys Ala Leu Ser Ser Val
305                 310                 315                 320
Gln Glu Val Asn Gly Ser Gln Arg Gly Lys Gly Ile Leu Asp Met Glu
                325                 330                 335
Lys Gln Val Gly Cys Asp His Asp Tyr Val Ser Leu Arg Ser Ser Ser
            340                 345                 350
Gly Val Leu Phe Asn Gln Arg Ser Leu Met Glu Asp Asp Gly Lys Gln
        355                 360                 365
Asn Lys Arg Val Cys Gly Lys Ile Leu Pro Ser Pro Leu Leu Ala Glu
    370                 375                 380
Thr Ser Glu Ala Met Val Pro Phe Val Ser Asp Thr Glu Asp Ser Gly
385                 390                 395                 400
Ser Gly Phe Glu Leu Thr Val Thr Ala Val Gln Lys Ser Glu Ala Gly
                405                 410                 415
Ser Gly Cys Gly Ser Leu Ala Ile Leu Val Glu Glu Gly Thr Asn His
            420                 425                 430
Ser Ala Lys Tyr Pro Asp Leu Tyr Pro Ser Asn Thr Arg Cys His Trp
        435                 440                 445
Phe Ile Cys Ala Pro Glu Lys His Ile Ile Lys Leu Thr Phe Glu Asp
    450                 455                 460
Phe Ala Val Lys Phe Ser Pro Asn Cys Ile Tyr Asp Ala Val Val Ile
465                 470                 475                 480
Tyr Gly Asp Ser Glu Glu Lys His Lys Leu Ala Lys Leu Cys Gly Met
                485                 490                 495
Leu Thr Ile Thr Ser Ile Phe Ser Ser Ser Asn Met Thr Val Ile Tyr
            500                 505                 510
Phe Lys Ser Asp Gly Lys Asn Arg Leu Gln Gly Phe Lys Ala Arg Phe
        515                 520                 525
Thr Ile Leu Pro Ser Glu Ser Leu Asn Lys Phe Glu Pro Lys Leu Pro
    530                 535                 540
Pro Gln Asn Asn Pro Val Ser Thr Val Lys Ala Ile Leu His Asp Val
545                 550                 555                 560
Cys Gly Ile Pro Pro Phe Ser Pro Gln Trp Leu Ser Arg Arg Ile Ala
                565                 570                 575
```

```
Gly Gly Glu Glu Ala Cys Pro His Cys Trp Pro Trp Gln Val Gly Leu
            580                 585                 590
Arg Phe Leu Gly Asp Tyr Gln Cys Gly Gly Ala Ile Ile Asn Pro Val
        595                 600                 605
Trp Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Val Gln Leu Lys Asn Asn Pro Leu
    610                 615                 620
Ser Trp Thr Ile Ile Ala Gly Asp His Asp Arg Asn Leu Lys Glu Ser
625                 630                 635                 640
Thr Glu Gln Val Arg Arg Ala Lys His Ile Ile Val His Glu Asp Phe
                645                 650                 655
Asn Thr Leu Ser Tyr Asp Ser Asp Ile Ala Leu Ile Gln Leu Ser Ser
            660                 665                 670
Pro Leu Glu Tyr Asn Ser Val Val Arg Pro Val Cys Leu Pro His Ser
        675                 680                 685
Ala Glu Pro Leu Phe Ser Ser Glu Ile Cys Ala Val Thr Gly Trp Gly
    690                 695                 700
Ser Ile Ser Ala Asp Gly Gly Leu Ala Ser Arg Leu Gln Gln Ile Gln
705                 710                 715                 720
Val His Val Leu Glu Arg Glu Val Cys Glu His Thr Tyr Tyr Ser Ala
                725                 730                 735
His Pro Gly Gly Ile Thr Glu Lys Met Ile Cys Ala Gly Phe Ala Ala
            740                 745                 750
Ser Gly Glu Lys Asp Phe Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val
        755                 760                 765
Cys Arg His Glu Asn Gly Pro Phe Val Leu Tyr Gly Ile Val Ser Trp
    770                 775                 780
Gly Ala Gly Cys Val Gln Pro Trp Lys Pro Gly Val Phe Ala Arg Val
785                 790                 795                 800
Met Ile Phe Leu Asp Trp Ile Gln Ser Lys Ile Asn Gly Pro Ala Ser
                805                 810                 815
Leu Gln Thr Asn Asn Lys Cys Lys Thr Leu Lys Gln Gln Leu Pro Pro
            820                 825                 830
Pro Thr Pro Ser Pro Asp Ser Ala Ser Trp Pro Gly Cys Cys Ser Glu
        835                 840                 845
Ala Glu Leu Glu Lys Pro Arg Gly Phe Phe Pro Thr Pro Arg Tyr Leu
    850                 855                 860
Leu Asp Tyr Arg Gly Arg Leu Glu Cys Ser Trp Val Leu Arg Val Ser
865                 870                 875                 880
Ala Ser Ser Met Ala Lys Phe Thr Ile Glu Tyr Leu Ser Leu Leu Gly
                885                 890                 895
Ser Pro Val Cys Gln Asp Ser Val Leu Ile Ile Tyr Glu Glu Arg His
            900                 905                 910
Ser Lys Arg Lys Thr Ala Gly Gly Leu His Gly Arg Arg Leu Tyr Ser
        915                 920                 925
Met Thr Phe Met Ser Pro Gly Pro Leu Val Arg Val Thr Phe His Ala
    930                 935                 940
Leu Val Arg Gly Ala Phe Gly Ile Ser Tyr Ile Asp Leu Lys Val Leu
945                 950                 955                 960
Gly Pro Lys Asp Ser Lys Ile Thr Arg Leu Ser Gln Ser Ser Asn Arg
                965                 970                 975
Glu His Leu Val Pro Cys Glu Asp Val Leu Leu Thr Lys Pro Glu Gly
            980                 985                 990
Ile Met Gln Ile Pro Arg Asn Ser His Arg Thr Thr Met Gly Cys Gln
        995                 1000                1005
Trp Arg Leu Val Ala Pro Leu Asn His Ile Ile Gln Leu Asn Ile Ile
    1010                1015                1020
Asn Phe Pro Met Lys Pro Thr Thr Phe Val Cys His Gly His Leu Arg
1025                1030                1035                1040
Val Tyr Glu Gly Phe Gly Pro Gly Lys Lys Leu Ile Ala Ser Phe Ala
                1045                1050                1055
Gly Thr Leu Ala Met Ile Leu Thr Lys Asp Ile Leu Lys Arg Glu Lys
```

```
            1060                1065                1070
Leu Asn Phe Ile Asn Thr Tyr Ile Met His Ile Trp Glu Asn Ser Val
        1075                1080                1085
Tyr Asp Asn Val Arg Ser Val Gly Lys Arg Lys Gln Lys Lys Phe Ala
    1090                1095                1100
Ser Asn Leu Ser Tyr Ser Met Glu Ala Glu Lys Ser Arg Ile Gln Val
1105                1110                1115                1120
Pro Ala Asp Leu Val Pro Ala Lys Gly Ser Leu Ser Gly Ser
                1125                1130
```

<210> 271
<211> 2810
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA122

<400> 271

```
acttggctct gcctccgctg actctagcgc catggcccgg cacctgctcc tccccttgt 60
gatgcttgtc atcagtccca tcccaggagc cttccaggac tcagctctca gtcctaccca 120
ggaagaacct gaagatctgg actgcgggcg ccctgagccc tcggcccgca tcgtgggggg 180
gctcaaacgc gcagccgggc acctggcctt ggcaagtgag cctgcaccat ggaggtggcc 240
acatctgcgg gggctccctc atcgcccccc cctgggtcct ctccgctgct cactgtttca 300
tgacgaatgg gacgctggag cccgcggccg agtggtcggt actgctgggc gtgcactccc 360
aggacgggcc cctggacggc gcgcacaccc gcgcagtggc cgccatcgtg gtgccggcca 420
actacagcca agtggagctg ggcgccgacc tggccctgct gcgcctggcc tcacccgcca 480
gcctgggccc cgccgtgtgg cctgtctgcc tgccccgcgc ctcacaccgc ttcgtgcacg 540
gcaccgcctg ctgggccacc ggctggggag acgtccagga ggcagatcct ctgcctctcc 600
cctgggtgct acaggaagtg gagctaaggc tgctgggcga ggccacctgt caatgtctct 660
acagccagcc cggtcccttc aacctcactc tccagatatt gccagggatg ctgtgtgctg 720
gctacccaga gggccgcagg gacacctgcc agggcgactc tgggggggccc ctggtctgtg 780
aggaaggcgg ccgctggttc caggcaggaa tcaccagctt tggctttggc tgtggacgga 840
gaaaccgccc tggagttttc actgctgtgg ctacctatga ggcatggata cgggagcagg 900
tgatgggttc agagcctggg cctgcctttc ccacccagcc ccagaagacc cagtcagatc 960
cccaggagcc cagggaggag aactgcacca ttgccctgcc tgagtgcggg aaggccccgc 1020
ggccaggggc ctggccctgg gaggcccagg tgatggtgcc aggatccaga ccctgccatg 1080
gggcgctggt gtctgaaagc tgggtcttgg cacctgccag ctgctttctg gacccgaaca 1140
gctccgacag cccaccccgc gacctcgacg cctggcgcgt gctgctgccc tcgcgccccgc 1200
gcgcggagcg ggtggcgcgc ctggtgcagc acgagaacgc ttcgtgggac aacgcctcgg 1260
acctggcgct gctgcagctg cgcacgcccg tgaacctgag tgcggcttcg cggcccgtgt 1320
gcctacccca cccggaacac tacttcctgc ccgggagccg ctgccgcctg gcccgctggg 1380
gccgcgggga acccgcgctt ggcccaggcg cgctgctgga ggcggagctg ttaggcggct 1440
ggtggtgcca ctgcctgtac ggccgccagg gggcggcagt accgctgccc ggagacccgc 1500
cgcacgcgct ctgccctgcc taccaggaaa aggaggaggt gggcagctgc tggaatgact 1560
cgcgttggag ccttttgtgc caggaggagg ggacctggtt tctggctgga atcagagact 1620
ttcccagtgg ctgtctacgt ccccgagcct tcttccctct gcagactcat ggcccatgga 1680
tcagccatgt gactcgggga gcctacctgg aggaccagct agcctgggac tggggccctg 1740
atggggagga gactgagaca cagacttgtc ccccacacac agagcatggt gcctgtggcc 1800
tgcggctgga ggctgctcca gtgggggtcc tgtggccctg gctggcagag gtgcatgtgg 1860
ctggtgatcg agtctgcact gggatcctcc tggccccagg ctgggtcctg gcagccactc 1920
actgtgtcct caggccaggc tctacaacag tgccttacat tgaagtgtat ctgggccggg 1980
caggggccag ctccctccca cagggccacc aggtatcccg cttggtcatc agcatccggc 2040
tgccccagca cctgggactc aggcccccccc tggccctcct ggagctgagc tcccgggtgg 2100
agccctcccc atcagccctg cccatctgtc tccacccggc gggtatcccc ccgggggcca 2160
gctgctgggt gttgggctgg aaagaacccc aggaccgagt ccctgtggct gctgctgtct 2220
ccatcttgac acaacgaatc tgtgactgcc tctatcaggg catcctgccc cctggaaccc 2280
tctgtgtcct gtatgcagag gggcaggaga acaggtgtga gatgacctca gcaccgcccc 2340
tcctgtgcca gatgacggaa gggtcctgga tcctcgtggg catggctgtt caagggagcc 2400
gggagctgtt tgctgccatt ggtcctgaag aggcctggat ctcccagaca gtgggagagg 2460
```

ccaacctcct gccccccagt ggctccccac actggcccac tggaggcagc aatctctgcc 2520
ccccagaact ggccaaggcc tcgggatccc cgcatgcagt ctacttcctg ctcctgctga 2580
ctctcctgat ccagagctga ggggctaggg tcccagcacc acttcccccc tctccaccct 2640
ctacttcccg cccagtgggg ctggaatgtg gcccagccgg ctggaacctc aagggcccca 2700
cccaccgaga ttgcagcggc tctggctaat tgggcctctg tgcccgggct attttgaacc 2760
caggaatcct tgggggtggt gggaggagcg gacaataaag gtgtaaacac 2810

<210> 272
<211> 766
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Peptidasa Mername-AA122

<400> 272

Met	Thr	Asn	Gly	Thr	Leu	Glu	Pro	Ala	Ala	Glu	Trp	Ser	Val	Leu	Leu
1				5				10				15			
Gly	Val	His	Ser	Gln	Asp	Gly	Pro	Leu	Asp	Gly	Ala	His	Thr	Arg	Ala
		20					25					30			
Val	Ala	Ala	Ile	Val	Val	Pro	Ala	Asn	Tyr	Ser	Gln	Val	Glu	Leu	Gly
	35					40					45				
Ala	Asp	Leu	Ala	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Gly	Pro
50					55					60					
Ala	Val	Trp	Pro	Val	Cys	Leu	Pro	Arg	Ala	Ser	His	Arg	Phe	Val	His
65				70					75					80	
Gly	Thr	Ala	Cys	Trp	Ala	Thr	Gly	Trp	Gly	Asp	Val	Gln	Glu	Ala	Asp
			85					90					95		
Pro	Leu	Pro	Leu	Pro	Trp	Val	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Leu	Arg	Leu	Leu
		100					105					110			
Gly	Glu	Ala	Thr	Cys	Gln	Cys	Leu	Tyr	Ser	Gln	Pro	Gly	Pro	Phe	Asn
	115					120					125				
Leu	Thr	Leu	Gln	Ile	Leu	Pro	Gly	Met	Leu	Cys	Ala	Gly	Tyr	Pro	Glu
130					135					140					
Gly	Arg	Arg	Asp	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Val	Cys
145				150					155					160	
Glu	Glu	Gly	Gly	Arg	Trp	Phe	Gln	Ala	Gly	Ile	Thr	Ser	Phe	Gly	Phe
			165					170					175		
Gly	Cys	Gly	Arg	Arg	Asn	Arg	Pro	Gly	Val	Phe	Thr	Ala	Val	Ala	Thr
		180					185					190			
Tyr	Glu	Ala	Trp	Ile	Arg	Glu	Gln	Val	Met	Gly	Ser	Glu	Pro	Gly	Pro
	195					200					205				
Ala	Phe	Pro	Thr	Gln	Pro	Gln	Lys	Thr	Gln	Ser	Asp	Pro	Gln	Glu	Pro
210					215					220					
Arg	Glu	Glu	Asn	Cys	Thr	Ile	Ala	Leu	Pro	Glu	Cys	Gly	Lys	Ala	Pro
225				230					235					240	
Arg	Pro	Gly	Ala	Trp	Pro	Trp	Glu	Ala	Gln	Val	Met	Val	Pro	Gly	Ser
			245					250					255		
Arg	Pro	Cys	His	Gly	Ala	Leu	Val	Ser	Glu	Ser	Trp	Val	Leu	Ala	Pro
		260					265					270			
Ala	Ser	Cys	Phe	Leu	Asp	Pro	Asn	Ser	Ser	Asp	Ser	Pro	Pro	Arg	Asp
	275					280					285				
Leu	Asp	Ala	Trp	Arg	Val	Leu	Leu	Pro	Ser	Arg	Pro	Arg	Ala	Glu	Arg
290					295					300					
Val	Ala	Arg	Leu	Val	Gln	His	Glu	Asn	Ala	Ser	Trp	Asp	Asn	Ala	Ser
305				310					315					320	
Asp	Leu	Ala	Leu	Leu	Gln	Leu	Arg	Thr	Pro	Val	Asn	Leu	Ser	Ala	Ala
			325					330					335		
Ser	Arg	Pro	Val	Cys	Leu	Pro	His	Pro	Glu	His	Tyr	Phe	Leu	Pro	Gly
		340					345					350			
Ser	Arg	Cys	Arg	Leu	Ala	Arg	Trp	Gly	Arg	Gly	Glu	Pro	Ala	Leu	Gly

```
         355                 360                 365
Pro Gly Ala Leu Leu Glu Ala Glu Leu Leu Gly Gly Trp Trp Cys His
    370                 375                 380
Cys Leu Tyr Gly Arg Gln Gly Ala Ala Val Pro Leu Pro Gly Asp Pro
385                 390                 395                 400
Pro His Ala Leu Cys Pro Ala Tyr Gln Glu Lys Glu Glu Val Gly Ser
                405                 410                 415
Cys Trp Asn Asp Ser Arg Trp Ser Leu Leu Cys Gln Glu Glu Gly Thr
            420                 425                 430
Trp Phe Leu Ala Gly Ile Arg Asp Phe Pro Ser Gly Cys Leu Arg Pro
        435                 440                 445
Arg Ala Phe Phe Pro Leu Gln Thr His Gly Pro Trp Ile Ser His Val
    450                 455                 460
Thr Arg Gly Ala Tyr Leu Glu Asp Gln Leu Ala Trp Asp Trp Gly Pro
465                 470                 475                 480
Asp Gly Glu Glu Thr Glu Thr Gln Thr Cys Pro Pro His Thr Glu His
                485                 490                 495
Gly Ala Cys Gly Leu Arg Leu Glu Ala Ala Pro Val Gly Val Leu Trp
            500                 505                 510
Pro Trp Leu Ala Glu Val His Val Ala Gly Asp Arg Val Cys Thr Gly
        515                 520                 525
Ile Leu Leu Ala Pro Gly Trp Val Leu Ala Ala Thr His Cys Val Leu
    530                 535                 540
Arg Pro Gly Ser Thr Thr Val Pro Tyr Ile Glu Val Tyr Leu Gly Arg
545                 550                 555                 560
Ala Gly Ala Ser Ser Leu Pro Gln Gly His Gln Val Ser Arg Leu Val
                565                 570                 575
Ile Ser Ile Arg Leu Pro Gln His Leu Gly Leu Arg Pro Pro Leu Ala
            580                 585                 590
Leu Leu Glu Leu Ser Ser Arg Val Glu Pro Ser Pro Ser Ala Leu Pro
        595                 600                 605
Ile Cys Leu His Pro Ala Gly Ile Pro Pro Gly Ala Ser Cys Trp Val
    610                 615                 620
Leu Gly Trp Lys Glu Pro Gln Asp Arg Val Pro Val Ala Ala Ala Val
625                 630                 635                 640
Ser Ile Leu Thr Gln Arg Ile Cys Asp Cys Leu Tyr Gln Gly Ile Leu
                645                 650                 655
Pro Pro Gly Thr Leu Cys Val Leu Tyr Ala Glu Gly Gln Glu Asn Arg
            660                 665                 670
Cys Glu Met Thr Ser Ala Pro Pro Leu Leu Cys Gln Met Thr Glu Gly
        675                 680                 685
Ser Trp Ile Leu Val Gly Met Ala Val Gln Gly Ser Arg Glu Leu Phe
    690                 695                 700
Ala Ala Ile Gly Pro Glu Glu Ala Trp Ile Ser Gln Thr Val Gly Glu
705                 710                 715                 720
Ala Asn Leu Leu Pro Pro Ser Gly Ser Pro His Trp Pro Thr Gly Gly
                725                 730                 735
Ser Asn Leu Cys Pro Pro Glu Leu Ala Lys Ala Ser Gly Ser Pro His
            740                 745                 750
Ala Val Tyr Phe Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ile Gln Ser
        755                 760                 765
```

<210> 273
<211> 1575
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina L

<400> 273

```
agaaccgcga cctccgcaac cttgagcggc atccgtggag tgcgcctgca gctacgaccg 60
cagcaggaaa gcgccgccgg ccaggcccag ctgtggccgg acagggactg gaagagagga 120
cgcggtcgag taggtgtgca ccagccctgg caacgagagc gtctaccccg aactctgctg 180
gccttgaggt ggggaagccg gggagggcag ttgaggaccc cgcggaggcg cgtgactggt 240
tgagcgggca ggccagcctc cgagccgggt ggacacaggt tttaaaacat gaatcctaca 300
ctcatccttg ctgccttttg cctgggaatt gcctcagcta ctctaacatt tgatcacagt 360
ttagaggcac agtggaccaa gtggaaggcg atgcacaaca gattatacgg catgaatgaa 420
gaaggatgga ggagagcagt gtgggagaag aacatgaaga tgattgaact gcacaatcag 480
gaatacaggg aagggaaaca cagcttcaca atggccatga acgcctttgg agacatgacc 540
agtgaagaat tcaggcaggt gatgaatggc tttcaaaacc gtaagcccag gaaggggaaa 600
gtgttccagg aacctctgtt ttatgaggcc cccagatctg tggattggag agagaaaggc 660
tacgtgactc ctgtgaagaa tcagggtcag tgtggttctt gttgggcttt tagtgctact 720
ggtgctcttg aaggacagat gttccggaaa actgggaggc ttatctcact gagtgagcag 780
aatctggtag actgctctgg gcctcaaggc aatgaaggct gcaatggtgg cctaatggat 840
tatgctttcc agtatgttca ggataatgga ggcctggact ctgaggaatc ctatccatat 900
gaggcaacag aagaatcctg taagtacaat cccaagtatt ctgttgctaa tgacaccggc 960
tttgtggaca tccctaagca ggagaaggcc ctgatgaagg cagttgcaac tgtggggccc 1020
atttctgttg ctattgatgc aggtcatgag tccttcctgt tctataaaga aggcatttat 1080
tttgagccag actgtagcag tgaagacatg gatcatggtg tgctggtggt tggctacgga 1140
tttgaaagca cagaatcaga taacaataaa tattggctgg tgaagaacag ctggggtgaa 1200
gaatggggca tgggtggcta cgtaaagatg gccaaagacc ggagaaacca ttgtggaatt 1260
gcctcagcag ccagctaccc cactgtgtga gctggtggac ggtgatgagg aaggacttga 1320
ctggggatgg cgcatgcatg ggaggaattc atcttcagtc taccagcccc cgctgtgtcg 1380
gatacacact cgaatcattg aagatccgag tgtgatttga attctgtgat attttcacac 1440
tggtaaatgt tacctctatt ttaattactg ctataaatag gtttatatta ttgattcact 1500
tactgacttt gcattttcgt ttttaaaagg atgtataaat ttttacctgt ttaaataaaa 1560
tttaatttca aatgt                                                  1575
```

<210> 274
<211> 333
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina L

<400> 274

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

```
            180                 185                 190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu
        195                 200                 205
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly
    210                 215                 220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala
225                 230                 235                 240
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe
                245                 250                 255
Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu
            260                 265                 270
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr
        275                 280                 285
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu
    290                 295                 300
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn
305                 310                 315                 320
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val
                325                 330
```

<210> 275
<211> 1342
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina V

<400> 275

```
cggctgtaat ctcagaggct tgtttgctga gggtgcctgc gcacgtgcga cggctgctgg 60
ttttgaaaca tgaatctttc gctcgtcctg gctgcctttt gcttgggaat agcctccgct 120
gttccaaaat ttgaccaaaa tttggataca aagtggtacc agtggaaggc aacacacaga 180
agattatatg gcgcgaatga agaaggatgg aggagagcag tgtgggaaaa gaatatgaaa 240
atgattgaac tgcacaatgg ggaatacagc caagggaaac atggcttcac aatggccatg 300
aatgcttttc ctgacatgac caatgaagaa ttcaggcaga tgatgggttg ctttcgaaac 360
cagaaattca ggaaggggaa agtgttccgt gagcctctgt ttcttgatct tcccaaatct 420
gtggattgga gaaagaaagg ctacgtgacg ccagtgaaga atcagaaaca gtgtggttct 480
tgttgggctt ttagtgcgac tggtgctctt gaaggacaga tgttccggaa aactgggaaa 540
cttgtctcac tgagcgagca gaatctggtg gactgttcgc gtcctcaagg caatcagggc 600
tgcaatggtg gcttcatggc tagggccttc cagtatgtca aggagaacgg aggcctggac 660
tctgaggaat cctatccata tgtagcagtg gatgaaatct gtaagtacag acctgagaat 720
tctgttgcta atgacactgg cttcacagtg gtcgcacctg gaaaggagaa ggccctgatg 780
aaagcagtcg caactgtggg gcccatctcc gttgctatgg atgcaggcca ttcgtccttc 840
cagttctaca aatcaggcat ttattttgaa ccagactgca gcagcaaaaa cctggatcat 900
ggtgttctgg tggttggcta cggctttgaa ggagcaaatt cgaataacag caagtattgg 960
ctcgtcaaaa acagctgggg tccagaatgg ggctcgaatg gctatgtaaa aatagccaaa 1020
gacaagaaca accactgtgg aatcgccaca gcagccagct accccaatgt gtgagctgat 1080
ggatggtgag gaggaaggac ttaaggacag catgtctggg gaaattttat cttgaaactg 1140
accaaacgct tattgtgtaa gataaaccag ttgaatcatt gaggatccaa gttgagattt 1200
taattctgtg acatttttac aagggtaaaa tgttaccact actttaatta ttgttataca 1260
cagctttatg atatcaaaga ctcattgctt aattctaaga cttttgaatt ttcatttttt 1320
aaaaagatgt acaaaacagt tt                                          1342
```

<210> 276
<211> 334
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina V

<400> 276

```
Met Asn Leu Ser Leu Val Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser
 1               5                  10                  15
Ala Val Pro Lys Phe Asp Gln Asn Leu Asp Thr Lys Trp Tyr Gln Trp
            20                  25                  30
Lys Ala Thr His Arg Arg Leu Tyr Gly Ala Asn Glu Glu Gly Trp Arg
        35                  40                  45
Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gly
    50                  55                  60
Glu Tyr Ser Gln Gly Lys His Gly Phe Thr Met Ala Met Asn Ala Phe
65                  70                  75                  80
Gly Asp Met Thr Asn Glu Glu Phe Arg Gln Met Met Gly Cys Phe Arg
                85                  90                  95
Asn Gln Lys Phe Arg Lys Gly Lys Val Phe Arg Glu Pro Leu Phe Leu
            100                 105                 110
Asp Leu Pro Lys Ser Val Asp Trp Arg Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro
        115                 120                 125
Val Lys Asn Gln Lys Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser
145                 150                 155                 160
Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Arg Pro Gln Gly Asn Gln
                165                 170                 175
Gly Cys Asn Gly Gly Phe Met Ala Arg Ala Phe Gln Tyr Val Lys Glu
            180                 185                 190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Val Ala Val Asp
        195                 200                 205
Glu Ile Cys Lys Tyr Arg Pro Glu Asn Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly
    210                 215                 220
Phe Thr Val Val Ala Pro Gly Lys Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val
225                 230                 235                 240
Ala Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Met Asp Ala Gly His Ser Ser
                245                 250                 255
Phe Gln Phe Tyr Lys Ser Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser
            260                 265                 270
Lys Asn Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly
        275                 280                 285
Ala Asn Ser Asn Asn Ser Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly
    290                 295                 300
Pro Glu Trp Gly Ser Asn Gly Tyr Val Lys Ile Ala Lys Asp Lys Asn
305                 310                 315                 320
Asn His Cys Gly Ile Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Asn Val
                325                 330
```

<210> 277
<211> 1661
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina K

<400> 277

```
attcggcacg agccgcaatc ccgatggaat aaatctagca cccctgatgg tgtgcccaca 60
ctttgctgcc gaaacgaagc cagacaacag atttccatca gcaggatgtg ggggctcaag 120
gttctgctgc tacctgtggt gagctttgct ctgtaccctg aggagatact ggacacccac 180
tgggagctat ggaagaagac ccacaggaag caatataaca acaaggtgga tgaaatctct 240
cggcgtttaa tttgggaaaa aaacctgaag tatatttcca tccataacct tgaggcttct 300
cttggtgtcc atacatatga actggctatg aaccacctgg gggacatgac cagtgaagag 360
```

```
gtggttcaga agatgactgg actcaaagta cccctgtctc attcccgcag taatgacacc 420
ctttatatcc cagaatggga aggtagagcc ccagactctg tcgactatcg aaagaaagga 480
tatgttactc ctgtcaaaaa tcagggtcag tgtggttcct gttgggcttt tagctctgtg 540
ggtgccctgg agggccaact caagaagaaa actggcaaac tcttaaatct gagtccccag 600
aacctagtgg attgtgtgtc tgagaatgat ggctgtggag ggggctacat gaccaatgcc 660
ttccaatatg tgcagaagaa ccggggtatt gactctgaag atgcctaccc atatgtggga 720
caggaagaga gttgtatgta caacccaaca ggcaaggcag ctaaatgcag agggtacaga 780
gagatccccg aggggaatga gaaagccctg aagagggcag tggcccgagt gggacctgtc 840
tctgtggcca ttgatgcaag cctgacctcc ttccagtttt acagcaaagg tgtgtattat 900
gatgaaagct gcaatagcga taatctgaac catgcggttt tggcagtggg atatggaatc 960
cagaagggaa acaagcactg gataattaaa aacagctggg gagaaaactg gggaaacaaa 1020
ggatatatcc tcatggctcg aaataagaac aacgcctgtg gcattgccaa cctggccagc 1080
ttccccaaga tgtgactcca gccagccaaa tccatcctgc tcttccattt cttccacgat 1140
ggtgcagtgt aacgatgcac tttggaaggg agttggtgtg ctatttttga agcagatgtg 1200
gtgatactga gattgtctgt tcagtttccc catttgtttg tgcttcaaat gatccttcct 1260
actttggttc tctcctccca tgacctttt cactgtggcc atcaggactt tccctgacag 1320
ctgtgtactc ttaggctaag agatgtgact acagcctgcc cctgactgtg ttgtcccagg 1380
gctgatgctg tacaggtaca ggctggagat tttcacatag gttagattct cattcacggg 1440
actagttagc tttaagcacc ctagaggact agggtaatct gacttctcac ttcctaagtt 1500
cccttcaata tcctcaaggt agaaatgtct atgttttcta ctccaattca taaatctatt 1560
cataagtctt tggtacaagt ttacatgata aaaagaaatg tgatttgtct tcccttcttt 1620
gcacttttga ataaagtat ttatctcctg tctacagttt a                     1661
```

<210> 278
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina K

<400> 278

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

```
225                 230                 235                 240
Arg Val Gly Pro Val Ser Val Ala Ile Asp Ala Ser Leu Thr Ser Phe
                245                 250                 255
Gln Phe Tyr Ser Lys Gly Val Tyr Tyr Asp Glu Ser Cys Asn Ser Asp
            260                 265                 270
Asn Leu Asn His Ala Val Leu Ala Val Gly Tyr Gly Ile Gln Lys Gly
        275                 280                 285
Asn Lys His Trp Ile Ile Lys Asn Ser Trp Gly Glu Asn Trp Gly Asn
    290                 295                 300
Lys Gly Tyr Ile Leu Met Ala Arg Asn Lys Asn Asn Ala Cys Gly Ile
305                 310                 315                 320
Ala Asn Leu Ala Ser Phe Pro Lys Met
                325
```

<210> 279
<211> 1255
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina S

<400> 279

```
ctaaagatga aacggctggt ttgtgtgctc ttggtgtgct cctctgcagt ggcacagttg 60
cataaagatc ctaccctgga tcaccactgg catctctgga agaaaaccta tggcaaacaa 120
tacaaggaaa agaatgaaga agcagtacga cgtctcatct gggaaaagaa tctaaagttt 180
gtgatgcttc acaacctgga gcattcaatg ggaatgcact catacgatct gggcatgaac 240
cacctgggag acatgaccag tgaagaagtg atgtctttga cgagttccct gagagttccc 300
agccagtggc agagaaatat cacatataag tcaaacccta atcggatatt gcctgattct 360
gtggactgga gagagaaagg gtgtgttact gaagtgaaat atcaaggttc ttgtggtgct 420
tgctgggctt tcagtgctgt gggggccctg gaagcacagc tgaagctgaa aacaggaaag 480
ctggtgactc tcagtgccca gaacctggtg gattgctcaa ctgaaaaata tggaaacaaa 540
ggctgcaatg gtggcttcat gacaacggct ttccagtaca tcattgataa caagggcatc 600
gactcagacg cttcctatcc ctacaaagcc atggatcaga aatgtcaata tgactcaaaa 660
tatcgtgctg ccacatgttc aaagtacact gaacttcctt atgggagaga agatgtcctg 720
aaagaagctg tggccaataa aggcccagtg tctgttggtg tagatgcgcg tcatccttct 780
ttcttcctct acagaagtgg tgtctactat gaaccatcct gtactcagaa tgtgaatcat 840
ggtgtacttg tggttggcta tggtgatctt aatgggaaag aatactggct tgtgaaaaac 900
agctggggcc acaactttgg tgaagaagga tatattcgga tggcaagaaa taaaggaaat 960
cattgtggga ttgctagctt tccctcttac ccagaaatct agaggatctc tccttttttat 1020
aacaaatcaa gaaatatgaa gcactttctc ttaacttaat ttttcctgct gtatccagaa 1080
gaaataattg tgtcatgatt aatgtgtatt tactgtacta atagaaaata tagtttgagg 1140
ccgggcactg tctggctcac gcctgtaatc ccagtacttg ggaggccaag gaggcatatc 1200
aacttgaggc caggagttaa agagcagcct ggctaactgt gaaaccctct ctact      1255
```

<210> 280
<211> 331
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina S

<400> 280

```
 Met Lys Arg Leu Val Cys Val Leu Leu Val Cys Ser Ser Ala Val Ala
  1               5                  10                  15
 Gln Leu His Lys Asp Pro Thr Leu Asp His His Trp His Leu Trp Lys
             20                  25                  30
 Lys Thr Tyr Gly Lys Gln Tyr Lys Glu Lys Asn Glu Glu Ala Val Arg
         35                  40                  45
```

```
Arg Leu Ile Trp Glu Lys Asn Leu Lys Phe Val Met Leu His Asn Leu
    50                  55                  60
Glu His Ser Met Gly Met His Ser Tyr Asp Leu Gly Met Asn His Leu
65                  70                  75                  80
Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Val Met Ser Leu Met Ser Ser Leu Arg
                85                  90                  95
Val Pro Ser Gln Trp Gln Arg Asn Ile Thr Tyr Lys Ser Asn Pro Asn
            100                 105                 110
Arg Ile Leu Pro Asp Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr
        115                 120                 125
Glu Val Lys Tyr Gln Gly Ser Cys Gly Ala Cys Trp Ala Phe Ser Ala
    130                 135                 140
Val Gly Ala Leu Glu Ala Gln Leu Lys Leu Lys Thr Gly Lys Leu Val
145                 150                 155                 160
Thr Leu Ser Ala Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Thr Glu Lys Tyr Gly
                165                 170                 175
Asn Lys Gly Cys Asn Gly Gly Phe Met Thr Thr Ala Phe Gln Tyr Ile
            180                 185                 190
Ile Asp Asn Lys Gly Ile Asp Ser Asp Ala Ser Tyr Pro Tyr Lys Ala
        195                 200                 205
Met Asp Gln Lys Cys Gln Tyr Asp Ser Lys Tyr Arg Ala Ala Thr Cys
    210                 215                 220
Ser Lys Tyr Thr Glu Leu Pro Tyr Gly Arg Glu Asp Val Leu Lys Glu
225                 230                 235                 240
Ala Val Ala Asn Lys Gly Pro Val Ser Val Gly Val Asp Ala Arg His
                245                 250                 255
Pro Ser Phe Phe Leu Tyr Arg Ser Gly Val Tyr Tyr Glu Pro Ser Cys
            260                 265                 270
Thr Gln Asn Val Asn His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Asp Leu
        275                 280                 285
Asn Gly Lys Glu Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly His Asn Phe
    290                 295                 300
Gly Glu Glu Gly Tyr Ile Arg Met Ala Arg Asn Lys Gly Asn His Cys
305                 310                 315                 320
Gly Ile Ala Ser Phe Pro Ser Tyr Pro Glu Ile
                325                 330
```

<210> 281
<211> 1517
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina F

<400> 281

```
gaattccggg tctgttgggt ccgggccgcc ggcttcgccc tcgccatggc gccctggctg 60
cagctcctgt cgctgctggg gctgctcccg ggcgcagtgg ccgcccccgc ccagccccga 120
gccgccagct ttcaggcctg ggggccgccg tccccggagc tgctggcgcc cacccgcttc 180
gcgctggaga tgttcaaccg cggccgggct gcggggacgc gggccgtgct gggccttgtg 240
cgcggccgcg tccgccgggc gggtcagggg tcgctgtact ccctggaggc caccctggag 300
gagccaccct gcaacgaccc catggtgtgc cggctccccg tgtccaagaa aaccctgctc 360
tgcagcttcc aagtcctgga tgagctcgga agacacgtgc tgctgcggaa ggactgtggc 420
ccagtggaca ccaaggttcc aggtgctggg gagcccaagt cagccttcac tcagggctca 480
gccatgattt cttctctgtc ccaaaaccat ccagacaaca gaaacgagac tttcagctca 540
gtcatttccc tgttgaatga ggatcccctg tcccaggact tgcctgtgaa gatggcttca 600
atcttcaaga actttgtcat tacctataac cggacatatg agtcaaagga agaagcccgg 660
tggcgcctgt ccgtctttgt caataacatg gtgcgagcac agaagatcca ggccctggac 720
cgtgggacag ctcagtatgg agtcaccaag ttcagtgatc tcacagagga ggagttccgc 780
actatctacc tgaatactct cctgaggaaa gagcctggca acaagatgaa gcaagccaag 840
```

tctgtgggtg acctcgcccc acctgaatgg gactggagga gtaaggggc tgtcacaaaa 900
gtcaaagacc agggcatgtg tggctcctgc tgggccttct cagtcacagg caatgtggag 960
ggccagtggt ttctcaacca ggggaccctg ctctccctct ctgaacagga gctcttggac 1020
tgtgacaaga tggacaaggc ctgcatgggc ggcttgccct ccaatgccta ctcggccata 1080
aagaatttgg gagggctgga gacagaggat gactacagct accagggtca catgcagtcc 1140
tgcaacttct cagcagagaa ggccaaggtc tacatcaatg actccgtgga gctgagccag 1200
aacgagcaga agctggcagc ctggctggcc aagagaggcc caatctccgt ggccatcaat 1260
gcctttggca tgcagtttta ccgccacggg atctcccgcc ctctccggcc cctctgcagc 1320
ccttggctca ttgaccatgc ggtgttgctt gtgggctacg gcaaccgctc tgacgttccc 1380
ttttgggcca tcaagaacag ctggggcact gactggggtg agaagggtta ctactacttg 1440
catcgtgggt ccggggcctg tggcgtgaac accatggcca gctcggcggt ggtggactga 1500
agaggggccc cgaattc 1517

<210> 282
<211> 484
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina F

<400> 282

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

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

<210> 283
<211> 2002
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina B

<400> 283

```
aattccgcgg caaccgctcc ggcaacgcca accgctccgc tgcgcgcagg ctgggctgca 60
ggctctcggc tgcagcgctg ggctggtgtg cagtggtgcg accacggctc acggcagcct 120
cagccaccca gatgtaagcg atctggttcc cacctcagcc ttccgagtag tggatctagg 180
atctggcttc caacatgtgg cagctctggg cctccctctg ctgcctgctg gtgttggcca 240
atgcccggag caggccctct ttccatcccg tgtcggatga gctggtcaac tatgtcaaca 300
aacggaatac cacgtggcag gccgggcaca acttctacaa cgtggacatg agctacttga 360
agaggctatg tggtaccttc ctgggtgggc ccaagccacc ccagagagtt atgtttaccg 420
aggacctgaa gctgcctgca agcttcgatg cacgggaaca atggccacag tgtcccacca 480
tcaaagagat cagagaccag ggctcctgtg gctcctgctg ggccttcggg gctgtggaag 540
ccatctctga ccgcatctgc atccacacca atgcgcacgt cagcgtggag gtgtcggcgg 600
aggacctgct cacctgctgt ggcagcatgt gtggggacgg ctgtaatggt ggctatcctg 660
ctgaagcttg gaacttctgg acaagaaaag gcctggtttc tggtggcctc tatgaatccc 720
atgtagggtg cagaccgtac tccatccctc cctgtgagca ccacgtcaac ggctcccggc 780
ccccatgcac ggggggaggga gataccccca agtgtagcaa gatctgtgag cctggctaca 840
gcccgaccta caaacaggac aagcactacg gatacaattc ctacagcgtc tccaatagcg 900
agaaggacat catggccgag atctacaaaa acggccccgt ggagggagct ttctctgtgt 960
attcggactt cctgctctac aagtcaggag tgtaccaaca cgtcaccgga gagatgatgg 1020
gtggccatgc catccgcatc ctgggctggg gagtggagaa tggcacaccc tactggctgg 1080
ttgccaactc ctggaacact gactggggtg acaatggctt ctttaaaata ctcagaggac 1140
aggatcactg cggaatcgaa tcagaagtgg tggctggaat tccacgcacc gatcagtact 1200
gggaaaagat ctaatctgcc gtgggcctgt cgtgccagtc ctgggggcga gatcggggta 1260
gaaagtcatt ttattcttta agttcacgta agatacaagt ttcaggcagg gtctgaagga 1320
ctggattggc caaagtcctc caaggagacc aagtcctggc tacatcccag cctgtggtta 1380
cagtgcagac aggccatgtg agccaccgct gccagcacag agcgtccttc cccctgtaga 1440
ctagtgccgt gggagtacct gctgcccagc tgctgtggcc ccctccgtga tccatccatc 1500
tccagggagc aagacagaga cgcaggatgg aaagcggagt tcctaacagg atgaaagttc 1560
ccccatcagt tcccccagta cctccaagca agtagctttc cacatttgtc acagaaatca 1620
```

```
gaggagagat ggtgttggga gccctttgga gaacgccagt ctccaggtcc ccctgcatct 1680
atcgagtttg caatgtcaca acctctctga tcttgtgctc agcatgattc tttaatagaa 1740
gttttatttt tcgtgcactc tgctaatcat gtgggtgagc cagtggaaca gcgggagcct 1800
gtgctggttt gcagattgcc tcctaatgac gcggctcaaa aggaaaccaa gtggtcagga 1860
gttgtttctg acccactgat ctctactacc acaaggaaaa tagtttagga gaaaccagct 1920
tttactgttt ttgaaaaatt acagcttcac cctgtcaagt taacaaggaa tgcctgtgcc 1980
aataaaaggt ttctccaact tg                                          2002
```

<210> 284
<211> 339
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Catepsina B

<400> 284

```
Met Trp Gln Leu Trp Ala Ser Leu Cys Cys Leu Leu Val Leu Ala Asn
 1               5                  10                  15
Ala Arg Ser Arg Pro Ser Phe His Pro Leu Ser Asp Glu Leu Val Asn
            20                  25                  30
Tyr Val Asn Lys Arg Asn Thr Thr Trp Gln Ala Gly His Asn Phe Tyr
        35                  40                  45
Asn Val Asp Met Ser Tyr Leu Lys Arg Leu Cys Gly Thr Phe Leu Gly
    50                  55                  60
Gly Pro Lys Pro Pro Gln Arg Val Met Phe Thr Glu Asp Leu Lys Leu
65                  70                  75                  80
Pro Ala Ser Phe Asp Ala Arg Glu Gln Trp Pro Gln Cys Pro Thr Ile
                85                  90                  95
Lys Glu Ile Arg Asp Gln Gly Ser Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Gly
            100                 105                 110
Ala Val Glu Ala Ile Ser Asp Arg Ile Cys Ile His Thr Asn Ala His
        115                 120                 125
Val Ser Val Glu Val Ser Ala Glu Asp Leu Leu Thr Cys Cys Gly Ser
    130                 135                 140
Met Cys Gly Asp Gly Cys Asn Gly Gly Tyr Pro Ala Glu Ala Trp Asn
145                 150                 155                 160
Phe Trp Thr Arg Lys Gly Leu Val Ser Gly Gly Leu Tyr Glu Ser His
                165                 170                 175
Val Gly Cys Arg Pro Tyr Ser Ile Pro Pro Cys Glu His His Val Asn
            180                 185                 190
Gly Ser Arg Pro Pro Cys Thr Gly Glu Gly Asp Thr Pro Lys Cys Ser
        195                 200                 205
Lys Ile Cys Glu Pro Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Lys Gln Asp Lys His
    210                 215                 220
Tyr Gly Tyr Asn Ser Tyr Ser Val Ser Asn Ser Glu Lys Asp Ile Met
225                 230                 235                 240
Ala Glu Ile Tyr Lys Asn Gly Pro Val Glu Gly Ala Phe Ser Val Tyr
                245                 250                 255
Ser Asp Phe Leu Leu Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gln His Val Thr Gly
            260                 265                 270
Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu
        275                 280                 285
Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp
    290                 295                 300
Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly
305                 310                 315                 320
Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp
                325                 330                 335
Glu Lys Ile
```

<210> 285
<211> 1292
<212> ADN
<213> Carica papaya

<220>
<223> Papaína

<400> 285
atccattccc acttaagaag taaaaagata tagctagtgt cacaatggct atgatacctt 60
caatttcaaa gttgcttttt gttgcaatat gtcttttgt ttatatgggt ttgtcatttg 120
gtgatttttc tattgtgggt tattctcaaa atgacttgac atccactgaa agacttattc 180
agctatttga atcgtggatg ttgaagcaca ataagattta taagaatatt gatgaaaaaa 240
tctacagatt tgaaattttt aaagataatc ttaaatatat tgatgagaca aataagaaaa 300
ataacagtta ttggcttgga ttaaatgtgt ttgctgatat gagcaatgat gaattcaaag 360
aaaagtatac tggttctatt gctggaaatt atacaacaac cgaactatca tacgaagaag 420
tgcttaatga tggtgatgta aatatcccgg agtatgtcga ttggagacaa aaaggagctg 480
tcactcctgt aaaaaatcag ggttcttgtg gtagttgttg ggcattctca gctgttgtaa 540
ctatagaggg aataattaag attagaactg ggaacttaaa tgaatactca gagcaagaac 600
tgcttgactg cgacagacgt agctacgggt gcaatggagg ttacccttgg agtgcacttc 660
aattagtggc tcaatatggt attcactaca gaaatactta cccatatgag ggagtgcaac 720
gttattgtcg ctcaagggag aaaggtcctt atgcagccaa aaccgatggg gttcgacaag 780
tgcaaccata taatgaaggg gctctcttat attcaattgc aaaccaacct gtgagcgttg 840
tccttgaagc tgctggaaaa gatttccaat tatatagagg gggaatattt gtggggccat 900
gcggaaacaa agtagatcat gcagtcgcag cagttgggta tggaccaaat tacatactca 960
taaagaattc atggggtaca ggatggggtg aaaatggata tataagaatc aaaagaggca 1020
ctggaaactc ctatggagta tgtggacttt atacaagctc attctatcct gttaaaaact 1080
gatgagatca cggctttcat aaaatccctt atatatatat atatatatag aacttgtata 1140
ctcatcgtgt gttgaaataa taaatgagag gattaataat ttgtgtaatc ctatatatca 1200
cagtttgttg tgacaaactt ttgcatcgct tgttatatta tttgtaataa tgtttgtttt 1260
gattgaataa acttttacat atacttttat gc 1292

<210> 286
<211> 345
<212> PRT
<213> Carica papaya

<220>
<223> Papaína

<400> 286

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

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

<210> 287
<211> 1845
<212> ADN
<213> Trypanosoma cruzi

<220>
<223> Cruzaína (Cruzapaína)

<400> 287

```
atgtctggct gggcgcgtgc gctgttgctc gcggccgtcc tggtcgtcat ggcgtgcctc 60
gtccccgcgg cgacggcgag cctgcatgcg gaggagacgc tgacgtcgca attcgcagaa 120
ttcaagcaga agcatggcag ggtgtacgag agcgccgcgg aggaggcgtt ccgcctgagc 180
gtgttcaggg agaacctgtt tcttgcgagg ctgcacgccg cggcaaaccc acacgcgacc 240
ttcggcgtca cgcccttctc ggacctcacg cgcgaggaat tccggtcccg ctaccacaac 300
ggcgcggcgc actttgcggc ggcgcaggag cgcgcgagag tgccggtgaa ggtggaggta 360
gttggcgcgc ccgcggcagt ggattggcgt gcgagaggcg ccgtgacagc cgtcaaggac 420
cagggccaat gcggttcgtg ctgggccttc tccgccattg gcaacgttga gtgccagtgg 480
tttcttgccg gccacccgct gacgaacctg tcggagcaga tgctcgtgtc gtgcgacaaa 540
acggactctg gctgcagtgg tggcctgatg aacaacgcct ttgagtggat tgtgcaggag 600
aataacggcg ccgtgtacac ggaggacagc tacccttatg cgtcgggcga ggggatatcg 660
ccgccgtgca cgacgtcagg ccacacggtg ggtgccacga ttaccggtca cgttgaatta 720
cctcaggacg aggcccaaat agccgcatgg cttgcagtca atggcccggt tgccgttgcc 780
gtcgacgcca gcagctggat gacctacacg ggcggcgtta tgacgagctg cgtctccgag 840
cagctggatc acggcgttct tctcgtcggc tacaatgaca gcgccgcagt gccgtactgg 900
atcatcaaga actcgtggac cacgcagtgg ggcgaggaag gctacatccg cattgcaaag 960
ggctcgaacc agtgccttgt caaggaggag gcgagctccg cggtggtcgg tggtcccgga 1020
cccactcccg agccaaccac cacgacaacc acaagtgccc caggaccgtc cccatcgtac 1080
tttgtgcaga tgtcctgcac tgacgctgcg tgcattgtcg ggtgcgagaa cgtgacgtta 1140
ccgaccggtc agtgtctcct gaccaccagc ggcgtctctg ccattgtcac gtgcggtgct 1200
gagactctca cagaagaagt cttccttacg agtacgcact gcagcggccc atcggtgagg 1260
tcctctgttc ctctcaacaa atgcaaccgg cttttaagag gctccgttga gttcttctgc 1320
ggctccagct ccagtggccg actggccgac gtggacaggc agcgtcgcca tcagccatac 1380
cacagccgtc atcgccgcct ctgagggcac tctttgtttc tgatgctgcc ttttctctca 1440
```

```
ttttactttt ttattattat tgagcgagcg tcggtgctgc ggcacactgg gcaaataagt 1500
cccagtggag tggattgttt attgatttgc tccatgtatg tgttttcttt tttgtgcaca 1560
actgcaaata tgtgtccgcg atcgacgtct cagccacgcg tgtgtttttt ctattatatg 1620
cttctgttga gcgcccgagc attccccact gtggctgaac ccaccgccgt ccccgactgt 1680
cacccgacca tgcggggcgg ggtggcgtgg caacgctcct ttgccgcggc gtgcacatac 1740
acgcgcgcat gcttcttctc tccacgtcaa cgccgacacc accacagtct gaaggtgacg 1800
ctgttgaagg cacacaagga aggaaacaca cccacacaag cagta                 1845
```

<210> 288
<211> 467
<212> PRT
<213> Trypanosoma cruzi

<220>
<223> Cruzaína (Cruzapaína)

<400> 288

```
Met Ser Gly Trp Ala Arg Ala Leu Leu Leu Ala Ala Val Leu Val Val
 1               5                  10                  15
Met Ala Cys Leu Val Pro Ala Ala Thr Ala Ser Leu His Ala Glu Glu
            20                  25                  30
Thr Leu Thr Ser Gln Phe Ala Glu Phe Lys Gln Lys His Gly Arg Val
        35                  40                  45
Tyr Glu Ser Ala Ala Glu Glu Ala Phe Arg Leu Ser Val Phe Arg Glu
    50                  55                  60
Asn Leu Phe Leu Ala Arg Leu His Ala Ala Ala Asn Pro His Ala Thr
65                  70                  75                  80
Phe Gly Val Thr Pro Phe Ser Asp Leu Thr Arg Glu Glu Phe Arg Ser
                85                  90                  95
Arg Tyr His Asn Gly Ala Ala His Phe Ala Ala Ala Gln Glu Arg Ala
            100                 105                 110
Arg Val Pro Val Lys Val Glu Val Val Gly Ala Pro Ala Ala Val Asp
        115                 120                 125
Trp Arg Ala Arg Gly Ala Val Thr Ala Val Lys Asp Gln Gly Gln Cys
    130                 135                 140
Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Ile Gly Asn Val Glu Cys Gln Trp
145                 150                 155                 160
Phe Leu Ala Gly His Pro Leu Thr Asn Leu Ser Glu Gln Met Leu Val
                165                 170                 175
Ser Cys Asp Lys Thr Asp Ser Gly Cys Ser Gly Gly Leu Met Asn Asn
            180                 185                 190
Ala Phe Glu Trp Ile Val Gln Glu Asn Asn Gly Ala Val Tyr Thr Glu
        195                 200                 205
Asp Ser Tyr Pro Tyr Ala Ser Gly Glu Gly Ile Ser Pro Pro Cys Thr
    210                 215                 220
Thr Ser Gly His Thr Val Gly Ala Thr Ile Thr Gly His Val Glu Leu
225                 230                 235                 240
Pro Gln Asp Glu Ala Gln Ile Ala Ala Trp Leu Ala Val Asn Gly Pro
                245                 250                 255
Val Ala Val Ala Val Asp Ala Ser Ser Trp Met Thr Tyr Thr Gly Gly
            260                 265                 270
Val Met Thr Ser Cys Val Ser Glu Gln Leu Asp His Gly Val Leu Leu
        275                 280                 285
Val Gly Tyr Asn Asp Ser Ala Ala Val Pro Tyr Trp Ile Ile Lys Asn
    290                 295                 300
Ser Trp Thr Thr Gln Trp Gly Glu Glu Gly Tyr Ile Arg Ile Ala Lys
305                 310                 315                 320
Gly Ser Asn Gln Cys Leu Val Lys Glu Glu Ala Ser Ser Ala Val Val
                325                 330                 335
Gly Gly Pro Gly Pro Thr Pro Glu Pro Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ser
```

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

<210> 289
<211> 379
<212> PRT
<213> Bacillus licheniformis

<220>
<223> Precursor de subtilisina Carlsberg S08.001

<400> 289

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

```
Ala Lys Tyr Asp Ser Val Ile Ala Val Gly Ala Val Asp Ser Asn Ser
        275                 280                 285
Asn Arg Ala Ser Phe Ser Ser Val Gly Ala Glu Leu Glu Val Met Ala
    290                 295                 300
Pro Gly Ala Gly Val Tyr Ser Thr Tyr Pro Thr Ser Thr Tyr Ala Thr
305                 310                 315                 320
Leu Asn Gly Thr Ser Met Ala Ser Pro His Val Ala Gly Ala Ala Ala
                325                 330                 335
Leu Ile Leu Ser Lys His Pro Asn Leu Ser Ala Ser Gln Val Arg Asn
            340                 345                 350
Arg Leu Ser Ser Thr Ala Thr Tyr Leu Gly Ser Ser Phe Tyr Tyr Gly
        355                 360                 365
Lys Gly Leu Ile Asn Val Glu Ala Ala Ala Gln
    370                 375
```

<210> 290
<211> 1588
<212> ADN
<213> Bacillus licheniformis

<220>
<223> Precursor de subtilisina Carlsberg S08.001

<400> 290

```
gatcgacaag accgcaacct ccttcgacaa aaaatgatct cttaaaataa atgaatagta 60
ttttcataaa atgaatcaga tggagcaatc tcctgtcatt cgcggccctc gggacctctt 120
tccctgccag gctgaagcgg tctattcata ctttcgaact gaacattttt ctaaaacagt 180
tattaataac caaaaaattt taaattggtc ctccaaaaaa ataggcctac catataattc 240
attttttttc tataataaat taacagaata attggaatag attatattat ccttctattt 300
aaattattct gaataaagag gaggagagtg agtaatgatg aggaaaaaga gtttttggct 360
tgggatgctg acggccttca tgctcgtgtt cacgatggca ttcagcgatt ccgcttctgc 420
tgctcaaccg gcgaaaaatg ttgaaaagga ttatattgtc ggatttaagt caggagtgaa 480
aaccgcatct gtcaaaaagg acatcatcaa agagagcggc ggaaaagtgg acaagcagtt 540
tagaatcatc aacgcggcaa aagcgaagct agacaaagaa gcgcttaagg aagtcaaaaa 600
tgatccggat gtcgcttatg tggaagagga tcatgtggcc catgccttgg cgcaaaccgt 660
tccttacggc attcctctca ttaaagcgga caaagtgcag gctcaaggct ttaagggagc 720
gaatgtaaaa gtagccgtcc tggatacagg aatccaagct tctcatccgg acttgaacgt 780
agtcggcgga gcaagctttg tggctggcga agcttataac accgacggca acggacacgg 840
cacacatgtt gccggtacag tagctgcgct tgacaataca acgggtgtat taggcgttgc 900
gccaagcgta tccttgtacg cggttaaagt actgaattca agcggaagcg gaacttacag 960
cggcattgta agcggaatcg agtgggcgac gacaaacggc atggatgtta tcaacatgag 1020
tcttggagga ccatcaggct caacagcgat gaaacaggcg gttgacaatg catatgcaag 1080
aggggttgtc gttgtggcgg ctgctgggaa cagcggatct tcaggaaaca cgaatacaat 1140
cggctatcct gcgaaatacg actctgtcat cgcagttggc gcggtagact ctaacagcaa 1200
cagagcttca ttttccagcg tcggagcaga gcttgaagtc atggctcctg gcgcaggcgt 1260
gtacagcact tacccaacca gcacttatgc aacattgaac ggaacgtcaa tggcttctcc 1320
tcatgtagcg ggagcagcag ctttgatctt gtcaaaacat ccgaaccttt cagcttcaca 1380
agtccgcaac cgtctctcca gtacggcgac ttatttggga agctccttct actatggaaa 1440
aggtctgatc aatgtcgaag ctgccgctca ataacatatt ctaacaaatg gcatatagaa 1500
aaagctagtg tttttagcac tagctttttc ttcattcagt tgaagactgt tcaatatttt 1560
gaatccgttc cattatggtc ggatggcc                                    1588
```

<210> 291
<211> 275
<212> PRT
<213> Bacillus pumilus

<220>
<223> Subtilisina (mesentericopeptidasa alcalina) S08.002

<400> 291

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

<210> 292
<211> 269
<212> PRT
<213> Bacillus lentus

<220>
<223> Subtilisina savinasa (proteasa alcalina) S08.003

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

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

<210> 293
<211> 279
<212> PRT
<213> Thermoactinomyces vulgaris

<220>
<223> Termitasa S08.007

<400> 293

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

```
    210                 215                 220
Ser Met Ala Thr Pro His Val Ala Gly Val Ala Gly Leu Leu Ala Ser
225                 230                 235                 240
Gln Gly Arg Ser Ala Ser Asn Ile Arg Ala Ala Ile Glu Asn Thr Ala
                245                 250                 255
Asp Lys Ile Ser Gly Thr Gly Thr Tyr Trp Ala Lys Gly Arg Val Asn
            260                 265                 270
Ala Tyr Lys Ala Val Gln Tyr
        275
```

<210> 294
<211> 401
<212> PRT
<213> Bacillus sp. AK1

<220>
<223> Precursor termofilo de serina proteinasa (proteasa Ak.1) S08.009

<400> 294

```
 Met Lys Phe Lys Ala Ile Val Ser Leu Ser Leu Ala Val Ser Met Ser
  1               5                  10                  15
 Leu Phe Pro Phe Leu Val Glu Ala Ala Ser Asn Asp Gly Val Glu Ser
             20                  25                  30
 Pro Lys Thr Val Ser Glu Ile Asn Val Ser His Glu Lys Gly Ala Tyr
         35                  40                  45
 Val Gln Gly Glu Val Ile Val Gln Phe Lys Glu Gln Val Asn Ala Glu
     50                  55                  60
 Glu Lys Ala Lys Ala Leu Lys Glu Val Gly Ala Thr Ala Val Pro Asp
 65                  70                  75                  80
 Asn Asp Arg Val Lys Ser Lys Phe Asn Val Leu Lys Val Gly Asn Val
                 85                  90                  95
 Glu Ala Val Val Lys Ala Leu Asn Asn Asn Pro Leu Val Glu Tyr Ala
            100                 105                 110
 Glu Pro Asn Tyr Leu Phe Asn Ala Ala Trp Thr Pro Asn Asp Thr Tyr
        115                 120                 125
 Tyr Gln Gly Tyr Gln Tyr Gly Pro Gln Asn Thr Tyr Thr Asp Tyr Ala
    130                 135                 140
 Trp Asp Val Thr Lys Gly Ser Ser Gly Gln Glu Ile Ala Val Ile Asp
145                 150                 155                 160
 Thr Gly Val Asp Tyr Thr His Pro Asp Leu Asp Gly Lys Val Ile Lys
                165                 170                 175
 Gly Tyr Asp Phe Val Asp Asn Asp Tyr Asp Pro Met Asp Leu Asn Asn
            180                 185                 190
 His Gly Thr His Val Ala Gly Ile Ala Ala Ala Glu Thr Asn Asn Ala
        195                 200                 205
 Thr Gly Ile Ala Gly Met Ala Pro Asn Thr Arg Ile Leu Ala Val Arg
    210                 215                 220
 Ala Leu Asp Arg Asn Gly Ser Gly Thr Leu Ser Asp Ile Ala Asp Ala
225                 230                 235                 240
 Ile Ile Tyr Ala Ala Asp Ser Gly Ala Glu Val Ile Asn Leu Ser Leu
                245                 250                 255
 Gly Cys Asp Cys His Thr Thr Thr Leu Glu Asn Ala Val Asn Tyr Ala
            260                 265                 270
 Trp Asn Lys Gly Ser Val Val Val Ala Ala Ala Gly Asn Asn Gly Ser
        275                 280                 285
 Ser Thr Thr Phe Glu Pro Ala Ser Tyr Glu Asn Val Ile Ala Val Gly
    290                 295                 300
 Ala Val Asp Gln Tyr Asp Arg Leu Ala Ser Phe Ser Asn Tyr Gly Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Trp Val Asp Val Val Ala Pro Gly Val Asp Ile Val Ser Thr Ile Thr
                325                 330                 335
Gly Asn Arg Tyr Ala Tyr Met Ser Gly Thr Ser Met Ala Ser Pro His
            340                 345                 350
Val Ala Gly Leu Ala Ala Leu Leu Ala Ser Gln Gly Arg Asn Asn Ile
        355                 360                 365
Glu Ile Arg Gln Ala Ile Glu Gln Thr Ala Asp Lys Ile Ser Gly Thr
    370                 375                 380
Gly Thr Tyr Phe Lys Tyr Gly Arg Ile Asn Ser Tyr Asn Ala Val Thr
385                 390                 395                 400
Tyr
```

<210> 295
<211> 1591
<212> ADN
<213> Bacillus sp

<220>
<223> Precursor termofilo de serina proteinasa (proteasa Ak.1) S08.009

<400> 295

```
gcatgctacg attaaatatc taagaatccc caattaaata ccattatttt acaaaattat 60
attatattaa aataaatgtc gagatttttg agaaaaaatt tttcattcct ccccttcct 120
caacgtaaaa ttaataccgc aattccattt aaaggggaa tatttccatg aagtttaaag 180
cgattgtaag tttatccctc gctgtttcca tgtcactttt tccattcctt gtggaagcag 240
cctctaatga tggggtagaa tctccaaaaa ccgtttccga aattaacgtg tctcatgaaa 300
aaggagcata tgtccaggga gaagtcattg tccaattcaa agaacaagta aatgctgaag 360
aaaaggcaaa ggcattaaaa gaagttgggg caacggcggt tccagataat gatcgagtta 420
aatctaaatt taatgtacta aaagtaggaa atgtggaagc tgttgtgaaa gcattaaata 480
ataacccgtt agtagaatac gcagagccaa actatttatt taatgcagct tggactccaa 540
atgatacgta ctatcagggt tatcaatatg gtccacaaaa tacgtatacc gactatgctt 600
gggatgttac aaaaggcagt agcggtcaag agattgctgt tattgataca ggtgtagatt 660
atacacatcc tgatttagat ggaaaagtca tcaaaggata tgatttcgta gataatgatt 720
acgacccaat ggatttgaat aatcatggta cgcacgtagc tggaatagca gctgcggaaa 780
caaacaatgc tacaggtatt gccggcatgg ccccaaacac aagaattttg gctgtgcgcg 840
ctttagatcg aaatggcagt ggtactctaa gtgatattgc cgatgcgatc atttatgctg 900
ctgattcagg cgctgaagtc attaacctgt cacttggttg tgattgtcat acaaccacat 960
tggagaatgc tgtaaactat gcatggaata agggttctgt agtagttgcc gcagccggaa 1020
ataatggatc ctctacaaca tttgaaccgg cttcttatga aaatgtaatt gcagttggcg 1080
cagtagatca atatgatcgg ttagcatcat tctcgaacta tggaacatgg gtagatgtcg 1140
tagctccagg tgtagacatt gtctcaacta ttactggtaa ccgatatgcc tatatgtcgg 1200
gcacttccat ggcatcccct catgtagccg gtcttgcagc cttactagcg agtcaaggac 1260
ggaataacat agaaattcgt caagccatcg agcaaacagc agacaaaatc tccggaactg 1320
gaacatactt caaatatgga agaatcaatt cttataatgc tgtaacatat taaatagatt 1380
taaataacga caccgtgcca acgccaaggg cacggtgtct taattcaagc tttttggaaa 1440
atcacgacat acaaattatg taagaaagct tattctccca taggaattga agaggaaaac 1500
caatattatt cttttatctc agcaaaaata aaaaaactgc caaatggcag actctaacta 1560
actatttttt gcttccttct ttctgctgca g                                1591
```

<210> 296
<211> 1167
<212> PRT
<213> Streptococcus pyogenes

<220>
<223> Precursor de peptidasa C5a (SCP) S08.020

<400> 296

```
Met Arg Lys Lys Gln Lys Leu Pro Phe Asp Lys Leu Ala Ile Ala Leu
 1               5                  10                  15
Met Ser Thr Ser Ile Leu Leu Asn Ala Gln Ser Asp Ile Lys Ala Asn
            20                  25                  30
Thr Val Thr Glu Asp Thr Pro Val Thr Glu Gln Ala Val Glu Thr Pro
        35                  40                  45
Gln Pro Thr Ala Val Ser Glu Glu Val Pro Ser Ser Lys Glu Thr Lys
    50                  55                  60
Thr Pro Gln Thr Pro Asp Asp Ala Glu Glu Thr Ile Ala Asp Asp Ala
65                  70                  75                  80
Asn Asp Leu Ala Pro Gln Ala Pro Ala Lys Thr Ala Asp Thr Pro Ala
                85                  90                  95
Thr Ser Lys Ala Thr Ile Arg Asp Leu Asn Asp Pro Ser Gln Val Lys
            100                 105                 110
Thr Leu Gln Glu Lys Ala Gly Lys Gly Ala Gly Thr Val Val Ala Val
        115                 120                 125
Ile Asp Ala Gly Phe Asp Lys Asn His Glu Ala Trp Arg Leu Thr Asp
    130                 135                 140
Lys Thr Lys Ala Arg Tyr Gln Ser Lys Glu Asp Leu Glu Lys Ala Lys
145                 150                 155                 160
Lys Glu His Gly Ile Thr Tyr Gly Glu Trp Val Asn Asp Lys Val Ala
                165                 170                 175
Tyr Tyr His Asp Tyr Ser Lys Asp Gly Lys Thr Ala Val Asp Gln Glu
            180                 185                 190
His Gly Thr His Val Ser Gly Ile Leu Ser Gly Asn Ala Pro Ser Glu
        195                 200                 205
Thr Lys Glu Pro Tyr Arg Leu Glu Gly Ala Met Pro Glu Ala Gln Leu
    210                 215                 220
Leu Leu Met Arg Val Glu Ile Val Asn Gly Leu Ala Asp Tyr Ala Arg
225                 230                 235                 240
Asn Tyr Ala Gln Ala Ile Arg Asp Ala Val Asn Leu Gly Ala Lys Val
                245                 250                 255
Ile Asn Met Ser Phe Gly Asn Ala Ala Leu Ala Tyr Ala Asn Leu Pro
            260                 265                 270
Asp Glu Thr Lys Lys Ala Phe Asp Tyr Ala Lys Ser Lys Gly Val Ser
        275                 280                 285
Ile Val Thr Ser Ala Gly Asn Asp Ser Ser Phe Gly Gly Lys Thr Arg
    290                 295                 300
Leu Pro Leu Ala Asp His Pro Asp Tyr Gly Val Val Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320
Ala Ala Asp Ser Thr Leu Thr Val Ala Ser Tyr Ser Pro Asp Lys Gln
                325                 330                 335
Leu Thr Glu Thr Ala Met Val Lys Thr Asp Asp Gln Gln Asp Lys Glu
            340                 345                 350
Met Pro Val Leu Ser Thr Asn Arg Phe Glu Pro Asn Lys Ala Tyr Asp
        355                 360                 365
Tyr Ala Tyr Ala Asn Arg Gly Met Lys Glu Asp Asp Phe Lys Asp Val
    370                 375                 380
Lys Gly Lys Ile Ala Leu Ile Glu Arg Gly Asp Ile Asp Phe Lys Asp
385                 390                 395                 400
Lys Val Ala Asn Ala Lys Lys Ala Gly Ala Val Gly Val Leu Ile Tyr
                405                 410                 415
Asp Asn Gln Asp Lys Gly Phe Pro Ile Glu Leu Pro Asn Val Asp Gln
            420                 425                 430
Met Pro Ala Ala Phe Ile Ser Arg Lys Asp Gly Leu Leu Leu Lys Asp
        435                 440                 445
Asn Pro Gln Lys Thr Ile Thr Phe Asn Ala Thr Pro Lys Val Leu Pro
    450                 455                 460
Thr Ala Ser Gly Thr Lys Leu Ser Arg Phe Ser Ser Trp Gly Leu Thr
465                 470                 475                 480
Ala Asp Gly Asn Ile Lys Pro Asp Ile Ala Ala Pro Gly Gln Asp Ile
```

```
                485                 490                 495
Leu Ser Ser Val Ala Asn Asn Lys Tyr Ala Lys Leu Ser Gly Thr Ser
            500                 505                 510
Met Ser Ala Pro Leu Val Ala Gly Ile Met Gly Leu Leu Gln Lys Gln
        515                 520                 525
Tyr Glu Thr Gln Tyr Pro Asp Met Thr Pro Ser Glu Arg Leu Asp Leu
    530                 535                 540
Ala Lys Lys Val Leu Met Ser Ser Ala Thr Ala Leu Tyr Asp Glu Asp
545                 550                 555                 560
Glu Lys Ala Tyr Phe Ser Pro Arg Gln Gln Gly Ala Gly Ala Val Asp
                565                 570                 575
Ala Lys Lys Ala Ser Ala Ala Thr Met Tyr Val Thr Asp Lys Asp Asn
            580                 585                 590
Thr Ser Ser Lys Val His Leu Asn Asn Val Ser Asp Lys Phe Glu Val
        595                 600                 605
Thr Val Thr Val His Asn Lys Ser Asp Lys Pro Gln Glu Leu Tyr Tyr
    610                 615                 620
Gln Ala Thr Val Gln Thr Asp Lys Val Asp Gly Lys His Phe Ala Leu
625                 630                 635                 640
Ala Pro Lys Val Leu Tyr Glu Ala Ser Trp Gln Lys Ile Thr Ile Pro
                645                 650                 655
Ala Asn Ser Ser Lys Gln Val Thr Val Pro Ile Asp Ala Ser Arg Phe
            660                 665                 670
Ser Lys Asp Leu Leu Ala Gln Met Lys Asn Gly Tyr Phe Leu Glu Gly
        675                 680                 685
Phe Val Arg Phe Lys Gln Asp Pro Thr Lys Glu Glu Leu Met Ser Ile
    690                 695                 700
Pro Tyr Ile Gly Phe Arg Gly Asp Phe Gly Asn Leu Ser Ala Val Glu
705                 710                 715                 720
Lys Pro Ile Tyr Asp Ser Lys Asp Gly Ser Ser Tyr Tyr His Glu Ala
                725                 730                 735
Asn Ser Asp Ala Lys Asp Gln Leu Asp Gly Asp Gly Leu Gln Phe Tyr
            740                 745                 750
Ala Leu Lys Asn Asn Phe Thr Ala Leu Thr Thr Glu Ser Asn Pro Trp
        755                 760                 765
Thr Ile Ile Lys Ala Val Lys Glu Gly Val Glu Asn Ile Glu Asp Ile
    770                 775                 780
Glu Ser Ser Glu Ile Thr Glu Thr Ile Phe Ala Gly Thr Phe Ala Lys
785                 790                 795                 800
Gln Asp Asp Asp Ser His Tyr Tyr Ile His Arg His Ala Asn Gly Glu
                805                 810                 815
Pro Tyr Ala Ala Ile Ser Pro Asn Gly Asp Gly Asn Arg Asp Tyr Val
            820                 825                 830
Gln Phe Gln Gly Thr Phe Leu Arg Asn Ala Lys Asn Leu Val Ala Glu
        835                 840                 845
Val Leu Asp Lys Glu Gly Asn Val Val Trp Thr Ser Glu Val Thr Glu
    850                 855                 860
Gln Val Val Lys Asn Tyr Asn Asn Asp Leu Ala Ser Thr Leu Gly Ser
865                 870                 875                 880
Thr Arg Phe Glu Lys Thr Arg Trp Asp Gly Lys Asp Lys Asp Gly Lys
                885                 890                 895
Val Val Ala Asn Gly Thr Tyr Thr Tyr Arg Val Arg Tyr Thr Pro Ile
            900                 905                 910
Ser Ser Gly Ala Lys Glu Gln His Thr Asp Phe Asp Val Ile Val Asp
        915                 920                 925
Asn Thr Thr Pro Glu Val Ala Thr Ser Ala Thr Phe Ser Thr Glu Asp
    930                 935                 940
Arg Arg Leu Thr Leu Ala Ser Lys Pro Lys Thr Ser Gln Pro Val Tyr
945                 950                 955                 960
Arg Glu Arg Ile Ala Tyr Thr Tyr Met Asp Glu Asp Leu Pro Thr Thr
                965                 970                 975
```

```
Glu Tyr Ile Ser Pro Asn Glu Asp Gly Thr Phe Thr Leu Pro Glu Glu
            980                 985                 990
Ala Glu Thr Met Glu Gly Ala Thr Val Pro Leu Lys Met Ser Asp Phe
        995                 1000                1005
Thr Tyr Val Val Glu Asp Met Ala Gly Asn Ile Thr Tyr Thr Pro Val
    1010                1015                1020
Thr Lys Leu Leu Glu Gly His Ser Asn Lys Pro Glu Gln Asp Gly Ser
1025                1030                1035                1040
Gly Gln Thr Pro Asp Lys Lys Pro Glu Ala Lys Pro Glu Gln Asp Gly
                1045                1050                1055
Ser Asp Gln Ala Pro Asp Lys Lys Pro Glu Ala Lys Pro Glu Gln Asp
            1060                1065                1070
Gly Ser Gly Gln Thr Pro Asp Lys Lys Pro Glu Thr Lys Pro Glu Lys
        1075                1080                1085
Asp Ser Ser Gly Gln Thr Pro Gly Lys Thr Pro Gln Lys Gly Gln Pro
    1090                1095                1100
Ser Arg Thr Leu Glu Lys Arg Ser Ser Lys Arg Ala Leu Ala Thr Lys
1105                1110                1115                1120
Ala Ser Thr Arg Asp Gln Leu Pro Thr Thr Asn Asp Lys Asp Thr Asn
                1125                1130                1135
Arg Leu His Leu Leu Lys Leu Val Met Thr Thr Phe Phe Phe Gly Leu
            1140                1145                1150
Val Ala His Ile Phe Lys Thr Lys Arg Gln Lys Glu Thr Lys Lys
        1155                1160                1165
```

<210> 297
<211> 4637
<212> ADN
<213> Streptococcus pyogenes

<220>
<223> Precursor de peptidasa C5a (SCP) S08.020

<400> 297

```
cctgtattga tacatagccc aagaatatgc gtaaaaatag actcaatcaa gccttttttct 60
tgaaagcgac gggaataatt tttgccatag gttgtgaaat gtggcacctt gtcatccaaa 120
gtcaaaccta aaaaccagcg ataggcagta ttcacttcaa tatccttgat ggtctgacgc 180
atggaacgaa tgccataaaa gcactgaatc agagggattt taaccaacat gacaggatca 240
aggctagggc gaccattatc agacgaatag gtgtcttcta ctaggtcata gatgaagtcg 300
aagtcaatca cagcttccac ttagcgcagg aaatgttcat caggcactaa ctggtcaagg 360
gtatagaaac cgtactgatt gcggttatag tcaggttttt ctttgtgtaa cataggagaa 420
cctcacaagt ccttttttctt atattatact cctaaatatc atgaaaagcc cctagaaaag 480
cgattctaag gactttgtct tcagtctgaa gagagaaccg atcggttctc tcttttatgt 540
ctaaaagaat gaggataagg aggtcacaaa ctaaacaact cttaaaaagc tgacctttac 600
taataatcgt ctttttttta taataaagat gttagtaata taattgataa atgagataca 660
tttaatcatt atggcaaaag caagaaaaat agctgtatca tatgcaaata acccctgttt 720
gctctttaaa aaagatatta tccttatttc tccacgcaca gatggacagc taggagagaa 780
tcgtttgatt ctctcttttc ttaatggtca taaagacaaa gtctctcatc aggaaaggac 840
gacacattgc gtaaaaaaca aaaattacca tttgataaac ttgccattgc gctcatgtct 900
acgagcatct tgctcaatgc acaatcagac attaaagcaa atactgtgac agaagacact 960
cctgttaccg aacaagccgt agaaacccca caaccaacag cggtttctga ggaagtacca 1020
tcatcaaagg aaaccaaaac cccacaaact cctgatgacg cagaagaaac aatagcagat 1080
gacgctaatg atctagcccc tcaagctcct gctaaaactg ctgatacacc agcaacctca 1140
aaagcgacta ttagggattt gaacgaccct tctcaggtca aaaccctgca ggaaaaagca 1200
ggcaagggag ctgggactgt tgttgcagtg attgatgctg gttttgataa aaatcatgaa 1260
gcgtggcgct taacagacaa aaccaaagca cgttaccaat caaaagaaga tcttgaaaaa 1320
gctaaaaaag agcacggtat tacctatggc gagtgggtca atgataaggt tgcttattac 1380
cacgactata gcaaagatgg taaaaccgct gtcgatcaag agcacggcac acacgtgtca 1440
gggatcttgt caggaaatgc tccatctgaa acgaaagaac cttaccgcct agaaggtgcg 1500
```

atgcctgagg ctcaattgct tttgatgcgt gtcgaaattg taaatggact agcagactat 1560
gctcgtaact acgctcaagc tatcagagat gctgtcaact tgggagctaa ggtgattaat 1620
atgagctttg gtaatgctgc actagcctac gctaacctcc cagacgaaac caaaaaagcc 1680
tttgactatg ccaaatcaaa aggtgttagc attgtgacct cagctggtaa tgatagtagc 1740
tttgggggca agacccgtct acctctagca gatcatcctg attatggggt ggttgggaca 1800
cctgcagcgg cagactcaac attgacagtt gcttcttaca gcccagataa acagctcact 1860
gaaactgcta tggtcaaaac agacgatcag caagataaag aaatgcctgt tctttcaaca 1920
aaccgttttg agccaaacaa ggcttacgac tatgcttatg ctaatcgtgg gatgaaagag 1980
gatgatttta aggatgtcaa aggcaagatt gcccttattg aacgtggcga tattgatttc 2040
aaagataagg ttgcaaacgc taaaaaagct ggtgctgtag gggtcttgat ctatgacaat 2100
caggacaagg gcttcccgat tgaattgcca aatgttgatc agatgcctgc ggcctttatc 2160
agtcgaaaag acggtctctt attaaaagac aatccccaaa aaaccatcac cttcaatgcg 2220
acacctaagg tattgccaac agcaagtggc accaaactaa gccgcttctc aagctggggt 2280
ctgacagctg acggcaatat taagccagat attgcagcac ccggccaaga tattttgtca 2340
tcagtggcta acaacaagta tgccaaactt tctggaacta gtatgtctgc gccattagta 2400
gcgggtatca tgggactgtt gcaaaagcaa tatgagacac agtatcctga tatgacacca 2460
tcagagcgtc ttgatttagc taaaaaagta ttgatgagct cagcaactgc cttatatgat 2520
gaagatgaaa aagcttattt ttctcctcgc caacaaggag caggagcggt cgatgctaaa 2580
aaagcttcag cagcaacgat gtatgtgaca gataaggata atacctcaag caaggttcac 2640
ctgaacaatg tttctgataa atttgaagta acagtaactg ttcacaacaa atctgataaa 2700
cctcaagagt tgtattacca agcaactgtt caaacagata aagtagatgg aaaacacttt 2760
gccttggctc ctaaagtatt gtatgaggca tcatggcaaa aaatcacaat tccagccaat 2820
agcagcaaac aagtcaccgt tccaatcgat gctagtcgat ttagcaagga cttgcttgcc 2880
caaatgaaaa atggctattt cttagaaggt tttgttcgtt tcaaacaaga tcctacaaaa 2940
gaagagctta tgagcattcc atatattggt ttccgaggtg attttggcaa tctgtcagcc 3000
gtagaaaaac caatctatga tagcaaagac ggtagcagct actatcatga agcaaatagt 3060
gatgccaaag accaattaga tggtgatgga ttacagtttt acgctctgaa aaacaacttt 3120
acagcactta ccacagagtc taacccatgg acgattatta aggctgtcaa agaaggggtt 3180
gaaaacatag aggatatcga atcttcagag atcacagaaa ccatttttgc aggtactttt 3240
gcaaaacaag acgatgatag ccactactat atccaccgtc acgctaatgg cgagccatat 3300
gctgcgatct ctccaaatgg ggacggtaac agagattatg tccaattcca aggtactttc 3360
ttgcgtaatg ctaaaaacct tgtggctgaa gtcttggaca aagaaggaaa tgttgtttgg 3420
acaagtgagg taaccgagca agttgttaaa aactacaaca atgacttggc aagcacactt 3480
ggttcaaccc gttttgaaaa aactcgttgg gacggtaaag ataaagacgg caaagttgtt 3540
gctaacggaa cctacaccta tcgtgtccgc tacactccga ttagttcagg tgcaaaagaa 3600
caacacactg attttgatgt gattgtagac aatacgacac ctgaagtcgc aacatcggca 3660
acattctcaa cagaagatcg tcgtttgaca cttgcatcta aaccaaaaac cagccaaccg 3720
gtttaccgtg agcgtattgc ttacacttat atggatgagg atctgccaac aacagagtat 3780
atttctccaa atgaagatgg taccttttact cttcctgaag aggctgaaac aatggaaggc 3840
gctactgttc cattgaaaat gtcagacttt acttatgttg ttgaagatat ggctggtaat 3900
atcacttata caccagtgac taagctattg gagggccact ctaataagcc agaacaagac 3960
ggttcaggtc aaacaccaga taaaaaacca gaagctaaac cagaacaaga cggttcagat 4020
caagcaccag acaaaaaacc agaagctaaa ccagaacaag acggttcagg tcaaacacca 4080
gataaaaaac cagaaactaa accagaaaaa gatagttcag gtcaaacacc aggtaaaact 4140
cctcaaaaag gtcaaccttc tcgtactcta gagaaacgct cttctaagcg tgctttagct 4200
acaaaagcat caacaagaga tcagttacca acgactaatg acaaggatac aaatcgttta 4260
catctcctta agttagttat gaccactttc ttctttggat tagtagctca tatctttaaa 4320
acaaaacgcc aaaaagaaac taaaaaatag tattacttaa actgataaga gcttatttaa 4380
tagagggaac caatttggtt ctctctattt ttttagatgt gctgcctcat caaaaagaag 4440
ttaggacaaa tagctgtcaa caattgcctt ttgcttatct tttcagttgc tgtgataaaa 4500
gatggcacgc caaacgcatg aagaaacttt tgttttcaga aaactagatt cataatgaca 4560
aaatcaatca aagtagtaca ctatagatga ggtgactacg atgattgatt ttattatttc 4620
tcaaccattc tatttct 4637

<210> 298
<211> 699
<212> PRT
<213> Fervidobacteriura pennivorans

<220>

<223> Fervidolisina S08.020

<400> 298

```
Met Arg Lys Val Leu Leu Ile Ala Ser Ile Val Ala Leu Ile Leu Ala
 1               5                  10                  15
Leu Phe Ser Cys Ala Asn Pro Ser Phe Glu Pro Arg Ser Lys Ala Lys
            20                  25                  30
Asp Leu Ala Ser Leu Pro Glu Ile Lys Ser Gln Gly Tyr His Ile Leu
        35                  40                  45
Phe Gly Glu Leu Arg Asp Gly Glu Tyr Thr Glu Gly Lys Ile Leu Val
    50                  55                  60
Gly Tyr Asn Asp Arg Ser Glu Val Asp Lys Ile Val Lys Ala Val Asn
65                  70                  75                  80
Gly Lys Val Val Leu Glu Leu Pro Gln Ile Lys Val Val Ser Ile Lys
                85                  90                  95
Leu Asn Gly Met Thr Val Lys Gln Ala Tyr Asp Lys Ile Lys Ala Leu
            100                 105                 110
Ala Leu Lys Gly Ile Arg Tyr Val Glu Pro Ser Tyr Lys Arg Glu Leu
        115                 120                 125
Ile Lys Pro Thr Val Val Lys Pro Asn Pro Asp Met Tyr Lys Ile Arg
    130                 135                 140
Lys Pro Gly Leu Asn Ser Thr Ala Arg Asp Tyr Gly Glu Glu Leu Ser
145                 150                 155                 160
Asn Glu Leu Trp Gly Leu Glu Ala Ile Gly Val Thr Gln Gln Leu Trp
                165                 170                 175
Glu Glu Ala Ser Gly Thr Asn Ile Ile Val Ala Val Val Asp Thr Gly
            180                 185                 190
Val Asp Gly Thr His Pro Asp Leu Glu Gly Gln Val Ile Ala Gly Tyr
        195                 200                 205
Arg Pro Ala Phe Asp Glu Glu Leu Pro Ala Gly Thr Asp Ser Ser Tyr
    210                 215                 220
Gly Gly Ser His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Ile Ala Ala Lys Lys
225                 230                 235                 240
Asp Gly Lys Gly Ile Val Gly Val Ala Pro Gly Ala Lys Ile Met Pro
                245                 250                 255
Ile Val Ile Phe Asp Asp Pro Ala Leu Val Gly Gly Asn Gly Tyr Val
            260                 265                 270
Gly Asp Asp Tyr Val Ala Ala Gly Ile Ile Trp Ala Thr Asp His Gly
        275                 280                 285
Ala Lys Val Met Asn His Ser Trp Gly Gly Trp Gly Tyr Ser Tyr Thr
    290                 295                 300
Met Lys Glu Ala Phe Asp Tyr Ala Met Glu His Gly Val Val Met Val
305                 310                 315                 320
Val Ser Ala Gly Asn Asn Thr Ser Asp Ser His His Gln Tyr Pro Ala
                325                 330                 335
Gly Tyr Pro Gly Val Ile Gln Val Ala Ala Leu Asp Tyr Tyr Gly Gly
            340                 345                 350
Thr Phe Arg Val Ala Gly Phe Ser Ser Arg Ser Asp Gly Val Ser Val
        355                 360                 365
Gly Ala Pro Gly Val Thr Ile Leu Ser Thr Val Pro Gly Glu Asp Ser
    370                 375                 380
Ile Gly Tyr Glu Gly His Asn Glu Asn Val Pro Ala Thr Asn Gly Gly
385                 390                 395                 400
Thr Tyr Asp Tyr Tyr Gln Gly Thr Ser Met Ala Ala Pro His Val Thr
                405                 410                 415
Gly Val Val Ala Val Leu Leu Gln Lys Phe Pro Asn Ala Lys Pro Trp
            420                 425                 430
Gln Ile Arg Lys Leu Leu Glu Asn Thr Ala Phe Asp Phe Asn Gly Asn
        435                 440                 445
Gly Trp Asp His Asp Thr Gly Tyr Gly Leu Val Lys Leu Asp Ala Ala
    450                 455                 460
```

```
Leu Gln Gly Pro Leu Pro Thr Gln Gly Gly Val Glu Glu Phe Gln Val
465                 470                 475                 480
Val Val Thr Asp Ala Lys Gly Asn Phe Gly Val Pro Thr Val Phe Val
                485                 490                 495
Ser Met Met Arg Asp Asn Gly Ser Cys Tyr Tyr Ala Lys Thr Gly Pro
            500                 505                 510
Asp Gly Ile Ala Arg Phe Pro His Ile Asp Ser Gly Thr Tyr Asp Ile
        515                 520                 525
Phe Val Gly Gly Pro Asp His Trp Asp Arg Ala Leu Ala Pro Tyr Asp
    530                 535                 540
Gly Glu Ser Ile Pro Gly Gly Tyr Ala Ile Ala Leu Arg Met Ala Glu
545                 550                 555                 560
Glu Arg Gln Ala Ser Phe Val Gly Phe Gly Val Ser Pro Asp Ala Thr
                565                 570                 575
Gln Leu Asn Val Asn Phe Asn Ser Thr Leu Gln Val Lys Phe Ser Thr
            580                 585                 590
Asn Leu Ser Thr Leu Lys Asp Pro Gln Phe Val Val Val Asp Pro Leu
        595                 600                 605
Leu Arg Gly Val Tyr Gly Arg Val Ala Tyr Ala Arg Asn Gln Thr Tyr
    610                 615                 620
Asp Leu Ser Leu Leu Ser Gly Gln Ile Ser Phe Gly Ile Gln Thr Leu
625                 630                 635                 640
Leu Pro Ala Ala Thr Asp Ile Thr Ile Gln Gly Thr Val Thr Leu Asn
                645                 650                 655
Gly Glu Asp Ile Pro Val Tyr Gly Val Leu Lys Ala Gly Thr Thr Trp
            660                 665                 670
Thr Ile Ile Asp Asp Phe Gly Gly Leu Asn Leu Gly Thr Asp Ser Gln
        675                 680                 685
Pro Ile Tyr Val Trp Trp Thr Ile Phe Gly Gln
    690                 695
```

<210> 299
<211> 2227
<212> ADN
<213> Fervidobacterium pennivorans

<220>
<223> Fervidolisina S08.020

<400> 299

```
aaaacagaga tttaccacag atttgtaacc ggtgagaact aagaaagggg ggattgcgat 60
gagaaaagta ttgttgatag cttccattgt tgctcttatt ctcgcgctct tttcatgtgc 120
aaatccgagt tttgagccaa ggagcaaagc aaaagattta gcatcgttac cggagataaa 180
atctcagggt taccatatac tcttcggtga attgagggac ggggaatata ccgagggtaa 240
aatcctcgtt ggttacaacg ataggtcgga agtagataaa atagtcaaag cagttaacgg 300
taaagtagtg ctcgaattac cacagattaa agtggtctcc ataaaactca atggaatgac 360
ggttaaacaa gcatacgaca agataaaggc acttgcactt aaaggtatca ggtatgttga 420
accaagttac aagagggagc tcataaaacc aacagttgtg aagccaaatc ctgatatgta 480
caaaatcaga aaacctgggt tgaacagtac tgcaagagat tacggtgaag aactttccaa 540
cgaactctgg ggccttgagg caattggtgt aacacaacag ctttgggaag aagcatcggg 600
aacaaatatt atcgttgcgg ttgttgatac tggtgtcgac ggcacccatc cagatttgga 660
agggcaagtt atcgcaggat acagaccggc atttgatgaa gaactcccag caggaacaga 720
ttcatcctac ggtggttcac atggaacaca cgttgctgga acgattgcgg caaagaaaga 780
tggaaaaggt atcgttggtg ttgcacctgg tgcaaagata atgccgatag ttatattcga 840
tgacccagca cttgttggtg gaaatggtta cgttggcgac gattatgtcg cagcaggtat 900
aatttgggca acagaccatg gtgcaaaggt aatgaaccac tcttggggtg gctggggtta 960
cagctacaca atgaaagaag catttgatta tgcgatggag catggagttg tcatggttgt 1020
ctcagctggt aacaatacat cagattcaca ccatcaatat ccagcaggtt atcctggtgt 1080
tatccaagtt gctgctcttg actactacgg tggaacattt agagtggcag gtttttcaag 1140
```

```
cagaagcgat ggagtctcag ttggcgcacc tggagttacg attctctcga cggttcctgg 1200
cgaagatagt atcggatacg aagggcacaa cgaaaacgtt cctgcaacaa atggcggtac 1260
ttatgattac tatcaaggaa cctcaatggc tgcaccgcat gtaacaggtg ttgttgctgt 1320
attgctacaa aaattcccga acgcaaaacc atggcagata agaaaattac tcgaaaacac 1380
agcattcgat tttaacggaa atggttggga tcacgatacc ggttatggtc tggtaaagct 1440
cgatgcagca ttgcaaggtc ctcttccgac acaaggtgga gtcgaagagt tccaagtagt 1500
tgttacggat gctaaaggaa atttcggagt cccaacggtc tttgtatcaa tgatgagaga 1560
caatggttca tgctattatg cgaaaacagg tcctgatggt atagcaaggt tcccacacat 1620
cgacagcggc acttacgaca tatttgttgg tggaccagac cactgggata gagctctggc 1680
tccttacgat ggagaaagta ttcccggagg ttatgccatt gctttgagaa tggctgagga 1740
aaggcaagct tccttcgtcg gctttggagt ttctccagat gcaacacaac tcaatgtcaa 1800
ttttaattcg acactgcaag ttaaattcag cactaacctc tcaacactga aagacccaca 1860
atttgtggtt gttgatccgt tactaagagg agtttacggt cgtgtggcat acgcaagaaa 1920
tcaaacatac gatttgtcgt tactctcagg tcaaatttca tttggtatac aaacgctctt 1980
accagcagcg acagatatta caatccaagg aacagtaaca ttgaacggtg aagacatccc 2040
tgtttacgga gttctaaaag ctggaaccac atggactata attgatgact ttggtggatt 2100
gaatttgggc accgactcgc agccaatcta tgtctggtgg acaatcttcg gacagtgata 2160
gtttcatttt aacgtcaaag caaaccgatg gggtgttcag accccatcgg ttttttgttt 2220
tgccttt                                                          2227
```

<210> 300
<211> 381
<212> PRT
<213> Geobacillus stearothermophilus

<220>
<223> Precursor de subtilisina J S08.035

<400> 300

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

```
Ala Ala Ala Gly Asn Glu Gly Ser Ser Gly Ser Ser Ser Thr Val Gly
            260                 265                 270
Tyr Pro Ala Lys Tyr Pro Ser Thr Ile Ala Val Gly Ala Val Asn Ser
        275                 280                 285
Ser Asn Gln Arg Ala Ser Phe Ser Ser Ala Gly Ser Glu Leu Asp Val
    290                 295                 300
Met Ala Pro Gly Val Ser Ile Gln Ser Thr Leu Pro Gly Gly Thr Tyr
305                 310                 315                 320
Gly Ala Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Thr Pro His Val Ala Gly Ala
                325                 330                 335
Ala Ala Leu Ile Leu Ser Lys His Pro Thr Trp Thr Asn Ala Gln Val
            340                 345                 350
Arg Asp Arg Leu Glu Ser Thr Ala Thr Tyr Leu Gly Asn Ser Phe Tyr
        355                 360                 365
Tyr Gly Lys Gly Leu Ile Asn Val Gln Ala Ala Ala Gln
    370                 375                 380
```

<210> 301
<211> 2494
<212> ADN
<213> Geobacillus stearothermophilus

<220>
<223> Precursor de subtilisina J S08.035

<400> 301

```
gaattctcca ttttcttctg ctatcaaaat aacagactcg tgattttcca aacgagcttt 60
caaaaaagcc tctgcccctt gcaaatcgga tgcctgtcta taaaattccc gatattggtt 120
aaacaacggc gcaatggcgg ccgcatctga tgtctttgct tggcgaatgt tcatcttatt 180
tcttcctccc tctcaataat tttttcattc tatccctttt ctgtaaagtt tatttttcag 240
aatactttta tcatcatgct ttgaaaaaat atcacgataa tatccattgt tctcacggaa 300
gcacacgcag gtcatttgaa cgaatttttt cgacagaaat ttgccgggac tcaggagcat 360
ttaacctaaa aaagcatgac atttcagcat aatgaacatt tactcatgtc tattttcgtt 420
cttttctgta tgaaaatagt tatttcgagt ctctacggaa atagcgagag atgatatacc 480
taaatagaga taaaatcatc tcaaaaaaat gggtctacta aaatattatt ccatctatta 540
caataaattc acagaatagt cttttaagta agtctactct gaatttttct aaaaggagag 600
ggtaaagagt gagaagcaaa aaattgtgga tcagcttgtt gtttgcgtta acgttaatct 660
ttacgatggc gttcagcaac atgtctgtgc aggctgccgg aaaaagcagt acagaaaaga 720
aatacattgt cggatttaaa cagacaatga gtgccatgag ttccgccaag aaaaaggatg 780
ttatttctga aaaaggcgga aaggttcaaa agcaatttaa gtatgttaac gcggccgcag 840
caacattgga tgaaaaagct gtaaaagaat tgaaaaaaga tccgagcgtt gcatatgtgg 900
aagaagatca tattgcacat gaatatgcgc aatctgttcc ttatggcatt tctcaaatta 960
aagcgccggc tcttcactct caaggctaca caggctctaa cgtaaaagta gctgttatcg 1020
acagcggaat tgactcttct catcctgact taaacgtcag aggcggagca agcttcgtac 1080
cttctgaaac aaacccatac caggacggca gttctcacgg tacgcatgta gccggtacga 1140
ttgccgctct taataactca atcggtgttc tgggcgtcag cccaagcgca tcattatatg 1200
cagtaaaagt gcttgattca acaggaagcg gccaatatag ctggattatt aacggcattg 1260
aatgggccat ttccaacaat atggatgtta ttaacatgag ccttggcgga ccttctggtt 1320
ctacagcgct gaaaacagtc gttgataaag ccgtttccag cggtatcgtc gttgctgccg 1380
ctgccggaaa cgaaggttcg tccggaagct caagcacagt cggctaccct gcaaaatatc 1440
cttctactat tgcggtaggt gcggtaaaca gcagcaacca aagagcttca ttctcaagcg 1500
caggttctga gcttgatgtg atggctcctg gcgtatccat ccaaagcaca cttcctggag 1560
gcacttacgg tgcttacaac ggcacgtcca tggcgactcc tcacgttgcc ggagcagcag 1620
cgctaattct ttctaagcac ccgacttgga caaacgcgca agtccgtgat cgtttagaaa 1680
gcactgcaac atatcttgga aactctttct actatggaaa agggttaatc aacgtacaag 1740
cagctgcaca ataatagtaa aaagaagcag gttcctccat acctgcttct ttttatttgt 1800
cagcatcctg atgttccggc gcattctctt ctttctccgt atgttgaatc cgttccatga 1860
tcgaaggatg gctgcctctg aaaatcttca caagcaccgg aggatcaacc tggctcagcc 1920
ccgtcacggc caaatcctga aacgttttaa cagcggcttc tctgttctct gtcaactcga 1980
```

```
tcccatactg gtcagcctta ttctcctgat aacgcgagac agcattagaa aaaggcgtca 2040
ccgcaaagct caaaacagaa aacaaaagca ataacagcgg aagtgccgca agatcatgcc 2100
gcccttctaa atgaaacatg ctgcgggtta ggcgaaccgt ccgcttgtaa agcttatcaa 2160
tgacataaaa tccggcgagc gacacgagca aataaccagc cagaccgatg taaacgtgct 2220
tcatgacata atggcccatt tcgtggccca taataaacag gatttctgaa tcgtcaagtt 2280
tgttcagcgt cgtatcccac aatacaatcc gtttattggc cccaattcct gtaacatagg 2340
cattcagcgc atttgttttt tctgacatgt tcacttcata tacatggtca gccggaatat 2400
tggcttcatc tgccagctct aaaattttgc tttcaagctc tttgtttttc agcggataaa 2460
aatcattgta taaaggatcg actctagagg atcc                           2494
```

<210> 302
<211> 381
<212> PRT
<213> Bacillus subtilis

<220>
<223> Precursor de subtilisina E S08.036

<400> 302

```
Met Arg Ser Lys Lys Leu Trp Ile Ser Leu Leu Phe Ala Leu Thr Leu
 1               5                  10                  15
Ile Phe Thr Met Ala Phe Ser Asn Met Ser Val Gln Ala Ala Gly Lys
            20                  25                  30
Ser Ser Thr Glu Lys Lys Tyr Ile Val Gly Phe Lys Gln Thr Met Ser
        35                  40                  45
Ala Met Ser Ser Ala Lys Lys Lys Asp Val Ile Ser Glu Lys Gly Gly
    50                  55                  60
Lys Val Gln Lys Gln Phe Lys Tyr Val Asn Ala Ala Ala Ala Thr Leu
65                  70                  75                  80
Asp Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Lys Lys Asp Pro Ser Val Ala Tyr
                85                  90                  95
Val Glu Glu Asp His Ile Ala His Glu Tyr Ala Gln Ser Val Pro Tyr
            100                 105                 110
Gly Ile Ser Gln Ile Lys Ala Pro Ala Leu His Ser Gln Gly Tyr Thr
        115                 120                 125
Gly Ser Asn Val Lys Val Ala Val Ile Asp Ser Gly Ile Asp Ser Ser
    130                 135                 140
His Pro Asp Leu Asn Val Arg Gly Gly Ala Ser Phe Val Pro Ser Glu
145                 150                 155                 160
Thr Asn Pro Tyr Gln Asp Gly Ser Ser His Gly Thr His Val Ala Gly
                165                 170                 175
Thr Ile Ala Ala Leu Asn Asn Ser Ile Gly Val Leu Gly Val Ser Pro
            180                 185                 190
Ser Ala Ser Leu Tyr Ala Val Lys Val Leu Asp Ser Thr Gly Ser Gly
        195                 200                 205
Gln Tyr Ser Trp Ile Ile Asn Gly Ile Glu Trp Ala Ile Ser Asn Asn
    210                 215                 220
Met Asp Val Ile Asn Met Ser Leu Gly Gly Pro Thr Gly Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240
Leu Lys Thr Val Val Asp Lys Ala Val Ser Ser Gly Ile Val Val Ala
                245                 250                 255
Ala Ala Ala Gly Asn Glu Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Thr Val Gly
            260                 265                 270
Tyr Pro Ala Lys Tyr Pro Ser Thr Ile Ala Val Gly Ala Val Asn Ser
        275                 280                 285
Ser Asn Gln Arg Ala Ser Phe Ser Ser Ala Gly Ser Glu Leu Asp Val
    290                 295                 300
Met Ala Pro Gly Val Ser Ile Gln Ser Thr Leu Pro Gly Gly Thr Tyr
305                 310                 315                 320
Gly Ala Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Thr Pro His Val Ala Gly Ala
                325                 330                 335
```

```
Ala Ala Leu Ile Leu Ser Lys His Pro Thr Trp Thr Asn Ala Gln Val
            340                 345                 350
Arg Asp Arg Leu Glu Ser Thr Ala Thr Tyr Leu Gly Asn Ser Phe Tyr
        355                 360                 365
Tyr Gly Lys Gly Leu Ile Asn Val Gln Ala Ala Ala Gln
    370                 375                 380
```

<210> 303
<211> 1500
<212> ADN
<213> Bacillus subtilis

<220>
<223> Precursor de subtilisina E S08.036

<400> 303

```
gatataccta aatagagata aaatcatctc aaaaaaatgg gtctactaaa atattattcc 60
atctattaca ataaattcac agaatagtct tttaagtaag tctactctga atttttttaa 120
aaggagaggg taaagagtga gaagcaaaaa attgtggatc agcttgttgt ttgcgttaac 180
gttaatcttt acgatggcgt tcagcaacat gtctgcgcag gctgccggaa aaagcagtac 240
agaaaagaaa tacattgtcg gatttaaaca gacaatgagt gccatgagtt ccgccaagaa 300
aaaggatgtt atttctgaaa aaggcggaaa ggttcaaaag caatttaagt atgttaacgc 360
ggccgcagca acattggatg aaaaagctgt aaaagaattg aaaaaagatc cgagcgttgc 420
atatgtggaa gaagatcata ttgcacatga atatgcgcaa tctgttcctt atggcatttc 480
tcaaattaaa gcgccggctc ttcactctca aggctacaca ggctctaacg taaaagtagc 540
tgttatcgac agcggaattg actcttctca tcctgactta aacgtcagag gcggagcaag 600
cttcgtacct tctgaaacaa acccatacca ggacggcagt tctcacggta cgcatgtagc 660
cggtacgatt gccgctctta ataactcaat cggtgttctg ggcgttagcc caagcgcatc 720
attatatgca gtaaaagtgc ttgattcaac aggaagcggc caatatagct ggattattaa 780
cggcattgag tgggccattt ccaacaatat ggatgttatc aacatgagcc ttggcggacc 840
tactggttct acagcgctga aaacagtcgt tgacaaagcc gtttccagcg gtatcgtcgt 900
tgctgccgca gccggaaacg aaggttcatc cggaagcaca agcacagtcg gctaccctgc 960
aaaatatcct tctactattg cagtaggtgc ggtaaacagc agcaaccaaa gagcttcatt 1020
ctccagcgca ggttctgagc ttgatgtgat ggctcctggc gtgtccatcc aaagcacact 1080
tcctggaggc acttacggcg cttataacgg aacgtccatg gcgactcctc acgttgccgg 1140
agcagcagcg ttaattcttt ctaagcaccc gacttggaca aacgcgcaag tccgtgatcg 1200
tttagaaagc actgcaacat atcttggaaa ctctttctac tatggaaaag ggttaatcaa 1260
cgtacaagca gctgcacaat aatagtaaaa agaagcaggt tcctccatac ctgcttcttt 1320
ttatttgtca gcatcctgat gttccggcgc attctcttct ttctccgcat gttgaatccg 1380
ttccatgatc gacggatggc tgcctctgaa aatcttcaca agcaccggag gatcaacctg 1440
ctcagccccg tcacggccaa atcctgaaac gttttaacac tggcttctct gttctctgtc 1500
```

<210> 304
<211> 274
<212> PRT
<213> Bacillus licheniformis

<220>
<223> Subtilisina DY S08.037

<400> 304

```
Ala Gln Thr Val Pro Tyr Gly Ile Pro Leu Ile Lys Ala Asp Lys Val
 1               5                  10                  15
Gln Ala Gln Gly Tyr Lys Gly Ala Asn Val Lys Val Gly Ile Ile Asp
            20                  25                  30
Thr Gly Ile Ala Ala Ser His Thr Asp Leu Lys Val Val Gly Gly Ala
        35                  40                  45
```

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

<210> 305
<211> 384
<212> PRT
<213> Engyodontium album

<220>
<223> Precursor de proteinasa K S08.054

<400> 305

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

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

<210> 306
<211> 2347
<212> ADN
<213> Engyodontium album

<220>
<223> Precursor de proteinasa K S08.054

<400> 306

```
cgaacagtat aaagaaatag aggggaccta aactcatgtt caactctagg gccccgttga 60
atcattcccc caaagtggga acgccagtgg cgacaaatct gtatactgtt tcctgctttt 120
tctggtttgt caaggttctc attaccctct tggctttctc ctcttttcgc gacattgtgc 180
ttgtggtgtg cctatgtatg ttgtagtcaa tgctatatgt caatggtttt tgtcaaatgc 240
catggcctag tggctctatg ctggagctgc taattctggg cctttatcga ctcctccgac 300
tagtcctgat gaagaagttg caacactacc agcgtcacat tcgccccatt gatcacttct 360
tgatccttcg caataacctt cacggctgct cgaatgactt gacgtcacga tgggcctact 420
atccaacttc cagaacagga aagtcgagat agttctacat agaccatgga cgagttcatg 480
agatgttgga ttcaaggata aatagctggc catgtcgccg cttcgataca gtttgtttca 540
tctccatcat cagcatcaat cgcagcaata caaagcatcc tctcaaactc aacaaacttt 600
cttgattaag caccgctttc tcattcatca acaacagcca aaatgcgttt gtctgttctt 660
ctgagtcttc ttcccctcgc tctcggcgct cctgccgttg agcagcgctc cgaggctgct 720
cctctgatcg aggcccgcgg cgagatggtt gccaacaagt acattgtcaa gttcaaggag 780
ggtagcgctc tttctgctct cgatgctgcc atggagaaga tttctggcaa gcccgaccac 840
gtctacaaga acgtcttcag tggtttcgct gcgacccttg acgagaacat ggttcgggtt 900
ctccgcgccc atcccgatgt aagttttccc atctataatc tcttccccta aaaagtctct 960
cccttctaat atcgccgtca ggttgagtac attgagcagg atgctgttgt caccatcaac 1020
gctgcgcaga ccaacgctcc ctggggcctt gctcgcatct ccagcaccag ccccggtacc 1080
tctacttact actatgacga atctgccggc caaggctcct gcgtctacgt gattgacacc 1140
ggtatcgagg catcgcaccc cgagtttgag ggtcgtgccc agatggtcaa gacctactac 1200
tactccagtc gcgacggtaa cggtcacggc actcactgcg ctggtaccgt tggctcccga 1260
```

```
acctacggtg tcgccaagaa gacccagctc tttggtgtca aggtcctcga tgacaacggc 1320
agtggccagt actccaccat catcgccggt atggactttg ttgccagcga caagaacaac 1380
cgcaactgcc ccaaaggtgt cgttgcctcc ttgtcccttg gcggtggtta ctcctcctcc 1440
gtgaacagcg ccgctgccag gctccagagc tctggtgtca tggtcgccgt cgctgccggt 1500
aacaacaacg ctgacgcccg caactactcc cctgcttctg agccctcggt ctgcactgtc 1560
ggtgcttctg accgctacga cagacgctcc agcttctcca actacggcag cgttttggac 1620
atctttggcc ctggtaccag cattctctcc acctggatcg gcggcagcac ccgctccatc 1680
tctggaactt ccatggctac tccccacgtt gccggtctcg ctgcctacct catgactctt 1740
ggaaagacta ccgccgccag cgcttgccga tacattgccg acaccgccaa caagggcgac 1800
ttgagcaaca ttcccttcgg cactgtcaac ctgcttgcct acaacaacta ccaggcttaa 1860
gtccttcagt caacgccaaa agctcaagat atgaaacaag ttatgaatgc atctgtatat 1920
agacgagcat acttcatatc agtacataac catccttagt atatttaaaa aggcaacgaa 1980
tttgcagatt tagctgtcag acagttagat ttgcatgaat cagaagatat ttgctttcat 2040
aaattgcctc gtctcctttt tgcgcttcac ttattatctt tcttgacaaa ttgaaacagt 2100
ggcattaatt tcctttctaa ggaaatcgca tttaaatagt gaatgtaatc atatttgcac 2160
ttactagagg taggaccaaa ttatcgagga acagttggtc atcgggcggg ttcctcggct 2220
tctttctgtt ttagcaagtg tgtagtcctc gtgcatggcc gatgatgatt agtctgagag 2280
aacttgtgag ctaacaacgg catctcgagg aaacgttcaa ctatgagccg aaagacaagt 2340
acttaat                                                          2347
```

<210> 307
<211> 534
<212> PRT
<213> Vibrio alginolyticus

<220>
<223> Precursor de serina exoproteasa A alcalina S08.050

<400> 307

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

```
                245                 250                 255
Trp Val Ala Ala Asn Ala Ser Gly Pro Ser Val Ala Asn Met Ser Leu
            260                 265                 270
Gly Gly Gly Gln Ser Val Ala Leu Asp Ser Ala Val Gln Ser Ala Val
        275                 280                 285
Gln Ser Gly Val Ser Phe Met Leu Ala Ala Gly Asn Ser Asn Ala Asp
    290                 295                 300
Ala Cys Asn Tyr Ser Pro Ala Arg Val Ala Thr Gly Val Thr Val Gly
305                 310                 315                 320
Ser Thr Thr Ser Thr Asp Ala Arg Ser Ser Phe Ser Asn Trp Gly Ser
                325                 330                 335
Cys Val Asp Val Phe Ala Pro Gly Ser Gln Ile Lys Ser Ala Trp Tyr
            340                 345                 350
Asp Gly Gly Tyr Lys Thr Ile Ser Gly Thr Ser Met Ala Thr Pro His
        355                 360                 365
Val Ala Gly Val Ala Ala Leu Tyr Leu Gln Glu Asn Ser Ser Val Ser
    370                 375                 380
Pro Ser Gln Val Glu Ala Leu Ile Val Ser Arg Ala Ser Thr Gly Lys
385                 390                 395                 400
Val Thr Asp Thr Arg Gly Ser Val Asn Lys Leu Leu Tyr Ser Leu Thr
                405                 410                 415
Asp Ala Asp Cys Gly Gln Asp Cys Gly Gly Pro Asp Pro Thr Pro Asp
            420                 425                 430
Pro Glu Gly Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Val Ser Gly Leu Ser Gly
        435                 440                 445
Ser Ser Gly Gln Val Ala Tyr Tyr Tyr Val Asp Val Glu Ala Gly Gln
    450                 455                 460
Arg Leu Thr Val Gln Met Tyr Gly Gly Ser Gly Asp Ala Asp Leu Tyr
465                 470                 475                 480
Leu Arg Phe Gly Ala Lys Pro Thr Leu Asn Ala Trp Asp Cys Arg Pro
                485                 490                 495
Phe Lys Tyr Gly Asn Asn Glu Thr Cys Thr Val Ser Ala Thr Gln Ser
            500                 505                 510
Gly Arg Tyr His Val Met Ile Gln Gly Tyr Ser Asn Tyr Ser Gly Val
        515                 520                 525
Ser Ile Gln Ala Asn Tyr
    530
```

<210> 308
<211> 1856
<212> ADN
<213> Vibrio alginolyticus

<220>
<223> Precursor de serina exoproteasa A alcalina S08.050

<400> 308

```
ctgcagcacg tattgagcat accacgctga ttgtctgtgt tttcgtgttg acagtttggt 60
actaggtaaa atcaacaaga ctatgatttc aaggaacatt ttatgttaaa gaaactacta 120
agttgttgta tcacctccgc gctctgtttt cattcttctc tcgctttttc gcaacccaat 180
gagattgcgg acagtgcaga gttacaacaa gctcccgaca cattgcctgc cactttgatg 240
cttgcaccgg acgacatcgc cattgcagat cgatatatag tggtatttca acaaccgcaa 300
atgatggcga gcagctcacc ggaattcgag caattcacgc aacagtctgt agaccgcatg 360
tccggtttat attcgataca agtggagtcg gtttttgacc actcgatcag tggatttgtc 420
gctaacttga gtcctgagca actaaaagat ctgcgttctg atcctcgtgt ggactacatt 480
gagcaagaca gaatcctatc gcttgaccca atagtctcgg cagacgcaaa tcaaaccaat 540
gccatttggg gactagatcg aatcgaccaa cgtaacttgc cactcgataa caactacagt 600
gccaactttg atgggactgg tgtaacggct tatgttatcg atactggtgt gaacaatgca 660
catgttgagt ttggtgggcg ctcggtttct gggtatgact ttgtcgataa tgatgcagat 720
```

```
gcaagtgact gtaatggaca cggcacacac gtggcgggca ccattggcgg cagcttgtat 780
ggtgttgcga aaaacgtcaa ccttgtcggc gtgagagtat tgagctgtag cggatcgggg 840
tctacgtctg gtgttatcgc cggtgtggat tgggtggctg cgaacgcttc cggaccttca 900
gttgccaata tgagtttagg tggcggtcaa tctgtcgctc tcgatagtgc ggtgcaaagt 960
gcggttcaat caggtgtcag ctttatgctt gcagcaggta actccaatgc cgatgcgtgt 1020
aactactctc cagcgcgcgt tgctactggt gtaactgtcg gctcgaccac cagcacggat 1080
gcacgttcga gtttttcaaa ctggggcagt tgtgtggacg tgttcgcgcc aggctcacaa 1140
atcaaatctg cgtggtatga cggtggttac aaaaccatta gtggtacatc gatggcgacg 1200
ccacatgtag cgggtgtagc agcactgtat cttcaagaaa acagttccgt gtcgccaagc 1260
caagtagagg ccttgatcgt gagccgcgca agtaccggaa aggtgacgga cacaagaggc 1320
agcgtgaaca agctacttta tagcttaacg gatgcagatt gtggccaaga ctgcggtggc 1380
ccagatccaa caccggaccc agaaggcaag ttaacctcgg gcgtgccagt gagcggttta 1440
agtggctcaa gcggtcaagt agcgtattac tatgttgatg tagaagctgg gcagcgctta 1500
accgtacaaa tgtatggtgg cagcggtgat gcggatttgt atctccgttt tggtgcaaaa 1560
ccgacactga atgcatggga ctgccgacct ttcaaatacg gtaacaatga aacatgtacg 1620
gtcagcgcga cacaaagtgg acgctaccac gtcatgattc aaggttactc aaactatagc 1680
ggtgtcagca ttcaagctaa ctactagttg ttattctcgt tactaaaaga gaacaaagcc 1740
cgcttttcgg tgggctttgc tttcgggaat actaagttta ataggtggcg ttcgatgcta 1800
ttcaaacgca ccggcctttt tcttcaagaa ctcaactcga agcggcatcg aagctt     1856
```

<210> 309
<211> 461
<212> PRT
<213> Staphylococcus epidermidis

<220>
<223> Precursor de serina proteasa epiP procesadora de péptido conductor de epidermina S08.060

<400> 309

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

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

<210> 310
<211> 8700
<212> ADN
<213> Staphylococcus epidermidis

<220>
<223> Precursor de serina proteasa epiP procesadora de péptido conductor de epidermina S08.060

<400> 310

```
agatcttgtg ttatataact aaacaaattt ctccattcgt atttagaaaa ttgactttta 60
tcaagtttat ccaaatatat atttccagta tattctgtat ttaacccagc taatatattt 120
aataatgtac tttttccaca cccactttca cctataatat tgtagatata acctttatga 180
agatccaaac ttatagaatt tattatttgt ttattgtctt ttgtgaagtt caaatcattt 240
atttccattt tttgaacaaa gttattgtaa gttgttttaa tagttaatac ctcttctggt 300
tctttattta tttttaaaat tctatctgaa gatccaattg ctcgttgtac ttccgtccaa 360
taagatgtaa tagatactat tggattaata atttgaaata aatataaaac ataagcaaac 420
atatctccgc ttttcatcat attattttcc attaagtaat aacccaaaaa taaaatacca 480
aaaatgttaa taaatagaat taagttcata attggttcga aaaaagataa tactttgatc 540
ttatgtaact ctatatcgaa tatatttttt aatagggtat agttttttat tttttcgata 600
ttatatgtac ttaaagtttt tattaatttt attgtagata atctattact ataataagaa 660
gataatttag cagtagcttc ttgagattta cttgatactc ttttcattat atttcctata 720
ggtagtatta caattatcaa tataggtaat gtacacacta aatataatgt caaggttttg 780
ttaattatat ataaaaatat tagtgatact ataactgaaa ataaattcta cagaaaaaac 840
tctagttatg ttcatagtat cgtttactaa cctactagtt aagttacttg ctgagttttt 900
taagtgaaaa ctataaggta actttatcac tttattccat gtaacacttc taatgttttg 960
tattattttt tgacctatat atccaagaat ataagtagaa acaccagaaa atattaaagt 1020
cagaccaaaa catataataa tgattacaat tttatctgtt gataagctag atttgtttaa 1080
ggcatttcta attattaaag gaatgtataa tgaaaaacta gttccaatca aactaaatat 1140
tagtccaata cttaaaagta gagtgttagg tttggttatt ttccataaat catatagacc 1200
```

tttgataata tcatcacctt ttaaacttta tatcattaat ataatgttta ggaaaagtag 1260
aagaaaatta cacttttgta attttctgaa tatacatagt atttattttg ggggagtact 1320
aaaataataa ttgaaaaggg ttttataatc ctttttaata aatttttagg agtgtttaaa 1380
atggaagcag taaaagaaaa aaatgatctt tttaatcttg atgttaaagt taatgcaaaa 1440
gaatctaacg attcaggagc tgaaccaaga attgctagta aatttatatg tactcctgga 1500
tgtgcaaaaa caggtagttt taacagttat tgttgttaat tcagaagaat tagattggca 1560
gggcttcaat agaggctctg tcttaatttt gaggtgaaat agaattggat aatatatttg 1620
ttccatcgaa tatatatatg gtaagaactc ctatattttc aattgaatta tataatcaat 1680
tcttaaaatc tgacaatata gattatgact taattttaca aaacgatatt tttaaagaat 1740
ctataatgac aacgacatat aatctttatc aaagtattgg caaaatagac tgggaaaagg 1800
ataataaaaa aaccagaaat gtaaaagaaa gtttattaaa atatctcata agaatgagta 1860
ctagaagtac accatatgga atgctaagcg gtgtagcttt aggggaattt agtgaaaata 1920
ataatattaa aattaaggac tcttcgtttc ataaaaaaga tgtaaaaata gatgggcaat 1980
ggttatataa attagtccat tatttagaaa gcgattacac atattataaa gacagttttg 2040
tcatatggaa tcaacaaaat tatatttata acaatcgttt atatttagat aataattcat 2100
caatcactga aaataaaaga aatgatgtat tatctgtcaa atacaattct atattagtgt 2160
ttatacatga gaattctaaa aaaaatatta cttatgaaga acttgtacaa ttgatatcta 2220
gtaagtacag tatagaaaat aaagaagaag taaaagtatt tgttcaagaa ctcataaata 2280
aagaaattat attttctgat ttgagaccta cattagagaa taaaaatcct ttagattaca 2340
ttattaatag tttaaatcca aaaaatagtt tagttggaac acttattaat atttctaatg 2400
aaattacaaa atattctaaa atgcctttag gaaaaggaga atataaatat ttagatattg 2460
ttaatttaat gtcacaatta tttgtttcta aaaactattt gcaaatagat acctatatag 2520
attattcaag aaatgaatta aaacaaagtt tagctgataa tattagtgaa gcagcatata 2580
ttctctggtt attatctcct aatcattttg gtacaaaaac tattaggaat tatcacgaat 2640
tttttatgga taaatatgga tttgaacaac tagtaaattt aaagcaattg ctctcagata 2700
taaatggatt tggctatccc aaaaaagaca gttatagttt ttctaataac attgcatttt 2760
taaaagaaaa gtatttgctt gcaattcaaa ataacagcca tattgaaata acagaaaacg 2820
acgttaaaaa tttagaaaag aataatacag tttctaaaat caatgcgcct gtttcaactg 2880
aaatatatag tgagatatat tttggaaatt caataaaagg ttatgaggat tttgccgtga 2940
taagtccaat attaggatct tttaatgccg gtgcaacttt tggaaggttt acgggaaatt 3000
tcaatataaa gaaaaaaaat caattacaaa aagaaatagt gcatcattac aataattaca 3060
tgaatgaaaa tggtttagaa ataagccaat taaatgaagg tcctcttaac tcaagaaatg 3120
taaatatttt gaataataat agaatatata atacttgttt aaatttaaat ttacctaaaa 3180
gtgatataga tataaatgac atatttattg gagctacatt taacaaactt tatctatatt 3240
ctgaaaaaca tgattcaaga attgtattcg tatctaattc aatgtttaat tatgagtttg 3300
gatctgaatt atacaaattt ttaagagaaa tttcatttga aaaaacaaaa tttatacaac 3360
ctataactga agaaggcatt gactcattac ctttttgtcc aagaattatt tataaaaata 3420
ttattttaaa accagctact tggaaaataa attcagaaat gttttctgaa actgaaaatt 3480
ggttaaatag gttcgcaact attagagaaa aatggcatat tccaaaagat gtaattattg 3540
cttttggaga taatcgattg ctattaaatt tattaaatga caagcatctc attatactaa 3600
aaaaagaact aaaaaaacat ggtaggattc gaatattaga aagctttatc aatgaatcta 3660
ataatgagag aatgttagaa attgttacgc cattatataa aaaaactagt ttaaaagaac 3720
aatctttcat tatacctaaa aatagaaata agcacttcaa taatcttaaa gattggtttt 3780
caattcattt aagtattcct aaaacatacc aagataattt tattcaagat tatctattac 3840
catttataac ggaattaaaa gttaataatt ttattaataa atttttttac ataaaattta 3900
aagaagatga agattttata aaattaagat tattaagaga agatgaagat tattctcaaa 3960
tttattcttt cataaaaaat tggaaagatt attgcttatt aaatagtgaa ttatatgact 4020
attctatagt tgattatgtt cctgaagtat atagatatgg tggtccacac gtaattgaag 4080
atattgagaa ttttttttatg tatgatagtc tattatcaat aaatataata caatcagagt 4140
tcaaaattcc aaaagaattt atcgttgcta tatcaataga ttttttatta gattatttag 4200
aaattaataa aagtgagaaa gaagaaattt taattaataa tgcggaagat ttatatcgta 4260
gtaatgacat aagagaatat aaaaatttat tagctaaact taccaatcct aaaaatgact 4320
atgaaatttt aaaaaaagaa tttccgaatc ttcatgaatt tctatttaat aaaattagta 4380
ttttagaaaa tcttaaaaag acactacaaa aaagcttata tacttcacgt tctaggataa 4440
ttggcagttt tatacacatg cgttgtaata gaatattcgg tattaatcct gaaaaagaaa 4500
aatttgtttt atctatttttt aatgaaatta caaaaactaa aaaatattgg gatggttgtg 4560
attaatatta ataacattaa aaaaatttta gaaaataaaa tcacctttttt gtctgacatt 4620
gaaaaagcta catatattat agaaaatcaa agtgagtatt gggatcctta tactctatct 4680
catggttatc caggtataat actttttttta agcgcatcag aaaaagtatt tcataaagat 4740
ttagaaaaag taatacatca atatattaga aaactaggcc cttatttaga aagtggtatt 4800
gatggatttt cacttttttag tggtctttcc ggaattggat ttgcgctaga cattgcgtct 4860

gataaacagt actcttatca aagtatctta gaacaaattg ataatttact tgttcaatat 4920
gtttttgatt ttttaaataa cgatgcattg gaagtaaccc ctactaacta tgatataata 4980
caaggatttt ctggtatagg aaggtacttg ttaaatagaa tatcgtataa ttataatgca 5040
aaaaaagcat taaagcatat acttaattac ttcaaaacaa ttcattactc taaagacaat 5100
tggttagttt caaatgaaca tcaattttta gatatagata agcaaaattt tccgtcagga 5160
aatataaatt taggattagc gcatggtatt ttaggtcctc tatcattaac agctttgagt 5220
aaaatgaatg ggattgaaat cgaaggccat gaagagtttt tacaagactt cacttcattt 5280
ttgctcaaac ctgaattcaa aaataataat gaatggttcg atcgctatga tatattagaa 5340
aattatatac ctaattattc cgtcagaaac ggttggtgtt acggtgatac agggattatg 5400
aatacattac ttttgtctgg taaagcctta aataatgaag gcttaattaa aatgtctaaa 5460
aatattttaa ttaacataat agataagaat aatgatgatt taatcagtcc aaccttctgt 5520
cacggactag catcgcactt aaccattatt catcaagcga ataaattctt taatctatct 5580
caagtaagca catatatcga taccattgtc agaaaaatta ttagtcatta ttctgaagaa 5640
agtagtttta tgttccaaga catagagtac tcatacggac aaaaaattta taaaaacaaa 5700
gtgggaattc tagagggtga attaggtgtt cttttagctt tactagatta tattgataca 5760
caaaaccaat caaggaaaaa ttggaaaaat atgtttttaa taacataata ggaggaataa 5820
gatatgtatg gaaaattatt gatatgcgct acagcatcga taaatgtaat taatattaat 5880
cactacatag ttgagttaaa gcaacatttt gatgaagtta atatattatt tagtcctagt 5940
agtaaaaatt ttataaatac tgatgttctc aagttatttt gtgataactt gtacgatgaa 6000
attaaagatc ctcttttaaa tcatatcaat attgtagaaa atcatgaata tattttagta 6060
ttacctgcat cagcaaatac tattaataaa atagctaatg gtatatgtga taatctttta 6120
actactgtat gtttaaccgg atatcaaaaa ttatttatat ttccaaatat gaacataaga 6180
atgtggggaa atccatttct acaaaaaaat attgatttac ttaaaaataa tgatgtgaaa 6240
gtgtattccc ctgatatgaa taaatcattc gaaatatcta gtggccgtta caaaaacaat 6300
atcacaatgc ctaatattga aaatgtacta aattttgtat taaataacga aaaaagacct 6360
ttggattaac aaaggtcttt tctaattaaa attttatatc cgagtttacg ttcattaata 6420
atttctatct ctttacaatt ttttaaacta tcccttaatc gatggatata tacatttatt 6480
gtattagaat caacaaagtc ttctgtatcc cacactccct tttttaattc ctcttttgat 6540
acatatcttc caagattaat atataagcac cgtagaattt ttaattctat attagaaaga 6600
ttaactaagt aattattaaa cacaaattga tggttttcaa agtctataaa atcatcatta 6660
acatatttaa tatacttttt tatttcattt aaaattctac ataatattaa acttttgctt 6720
tcattatttt ttataatata taaatctatg cctaaactat aaaaataaca cttcctacta 6780
tagctagtat tacctgttat tataactatt ggaatttttc ctataaattc ttttaaaaac 6840
gtataatact catcaaactt ttcatacaca attataaaat ttgggtctat atttgaagaa 6900
ttaattgtaa ttcttctatc taattctaaa atactttcaa taagaataga atctacctca 6960
ccgacaatat taatagaaat cattttattc ccttcattct ttaagtaatt tgtatacgtc 7020
tagttttcca ttaccataat gtttttttatc catatatttt tctttttcta tccctttttt 7080
cttaaataac tctatagctg tttcgggttg gtcttttaat tgatacttat caatttctag 7140
tgctaaagct ccagaaacct tgggtgcagc aagtgatgtc cctgattgat atatgtatct 7200
tccattagaa gaagtactta aaacactttg tttttgcata tatccttttt ctaaccaagc 7260
atcttttcca tacttatcta aaagtttata agaacctcct atcgtcatta aatctataaa 7320
attatttcca taattagaaa actcagaaat ataatcatta tcatcgatgg atcctacagt 7380
cataacatta tttagatttg ctgggctatc atataccttt tttgatgttt tagaatttag 7440
atttcttttt ttatttattt cttttacttt ttttacattg ataccgtcat tacccacagc 7500
tgcaacaaca atactacctt ttttttgagc atagtttata gctttctgta gtgcatcgta 7560
atcaactttt tcatcatctc ttaatttttt tttattttga ttatctttaa ttaaataatt 7620
tcctaaacta acgttgatta catcattgtc atcatttgct gcatcaataa ttcctttaga 7680
tacccaaagc atttcacttt tctttgagcc aaatactcgg tatacattca tctctactcc 7740
agggtttaca ccttttaaat taccgtttgc tcctatttgt cctgctacta atgtaccatg 7800
attcaattta tcttcttcaa aatttttatt tcctgattca tcgttttcgc tacctctaaa 7860
accatttttа ggcacttcat taactatctt atttatactc tttaaatctg tatgactact 7920
attcacacca gaatctacta aagcaacttt tgctttttt ctatctggac ttagcttata 7980
acttttacct tcatttgtta tttttcgcat atcccattgt ctgtcaaata aatcatggct 8040
gccatttttt ttattattta aatttttttcc tgtctttaca gatttttcaa ctacacaagt 8100
ggaacaggta ggatttacaa acttgacgtt tttattactc tttattagtg aatttaattt 8160
tgatttgcta gttttaattt gtgctgtatg tagttcagga attttataag ttaactcgat 8220
atttttttgt ttaatggatt ctttaaaagt ttttgcatta tcatattcaa cactataata 8280
acttaattct tcatttagtg aacttccaaa agcatactca ttttgcaaaa aaactaatga 8340
caatattaaa aaaacaatga aaaatttaaa tttgttcata tagcacctct aacatattat 8400
ttatattaaa cattaattta acacttatgt ttttactttt ttatttatat tatctttaat 8460
aatgttctgt tgcaagatga aaaatacgag gtatcaaagt accgatacag cgagtattac 8520

actcaattaa ttaaaaataa aatatgttgt gattaaaatt tattttataa aagtatgggc 8580
aatttattat tattcaagtt aaaacaaaga gtccgggaca taaagtttca gcctcttcgt 8640
cctaattacc aaaaaactta ctccaaaatc ctttttttaga ttggtttttt ctaatttttt 8700

<210> 311
<211> 1052
<212> PRT
<213> Cricetulus griseus

<220>
<223> Proteasa sitio I (Isozima 1 subtilisina/kexina) S08.063

<400> 311

Met	Lys	Leu	Ile	Asn	Ile	Trp	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Cys
1				5					10					15	
Gly	Lys	Lys	His	Leu	Gly	Asp	Arg	Leu	Gly	Lys	Lys	Ala	Phe	Glu	Lys
			20					25					30		
Ala	Ser	Cys	Pro	Ser	Cys	Ser	His	Leu	Thr	Leu	Lys	Val	Glu	Phe	Ser
		35					40					45			
Ser	Thr	Val	Val	Glu	Tyr	Glu	Tyr	Ile	Val	Ala	Phe	Asn	Gly	Tyr	Phe
	50					55					60				
Thr	Ala	Lys	Ala	Arg	Asn	Ser	Phe	Ile	Ser	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser	Ser
65					70					75					80
Glu	Val	Asp	Asn	Trp	Arg	Ile	Ile	Pro	Arg	Asn	Asn	Pro	Ser	Ser	Asp
				85					90					95	
Tyr	Pro	Ser	Asp	Phe	Glu	Val	Ile	Gln	Ile	Lys	Glu	Lys	Gln	Lys	Ala
			100					105					110		
Gly	Leu	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	His	Pro	Asn	Ile	Lys	Arg	Val	Thr	Pro
		115					120					125			
Gln	Arg	Lys	Val	Phe	Arg	Ser	Leu	Lys	Phe	Ala	Glu	Ser	Asp	Pro	Ile
	130					135					140				
Val	Pro	Cys	Asn	Glu	Thr	Arg	Trp	Ser	Gln	Lys	Trp	Gln	Ser	Ser	Arg
145					150					155					160
Pro	Leu	Arg	Arg	Ala	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ser	Gly	Phe	Trp	His	Ala
				165					170					175	
Thr	Gly	Arg	His	Ser	Ser	Arg	Arg	Leu	Leu	Arg	Ala	Ile	Pro	Arg	Gln
			180					185					190		
Val	Ala	Gln	Thr	Leu	Gln	Ala	Asp	Val	Leu	Trp	Gln	Met	Gly	Tyr	Thr
		195					200					205			
Gly	Ala	Asn	Val	Arg	Val	Ala	Val	Phe	Asp	Thr	Gly	Leu	Ser	Glu	Lys
	210					215					220				
His	Pro	His	Phe	Lys	Asn	Val	Lys	Glu	Arg	Thr	Asn	Trp	Thr	Asn	Glu
225					230					235					240
Arg	Thr	Leu	Asp	Asp	Gly	Leu	Gly	His	Gly	Thr	Phe	Val	Ala	Gly	Val
				245					250					255	
Ile	Ala	Ser	Met	Arg	Glu	Cys	Gln	Gly	Phe	Ala	Pro	Asp	Ala	Glu	Leu
			260					265					270		
His	Ile	Phe	Arg	Val	Phe	Thr	Asn	Asn	Gln	Val	Ser	Tyr	Thr	Ser	Trp
		275					280					285			
Phe	Leu	Asp	Ala	Phe	Asn	Tyr	Ala	Ile	Leu	Lys	Lys	Ile	Asp	Val	Leu
	290					295					300				
Asn	Leu	Ser	Ile	Gly	Gly	Pro	Asp	Phe	Met	Asp	His	Pro	Phe	Val	Asp
305					310					315					320
Lys	Val	Trp	Glu	Leu	Thr	Ala	Asn	Asn	Val	Ile	Met	Val	Ser	Ala	Ile
				325					330					335	
Gly	Asn	Asp	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Thr	Leu	Asn	Asn	Pro	Ala	Asp	Gln
			340					345					350		
Met	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Gly	Gly	Ile	Asp	Phe	Glu	Asp	Asn	Ile	Ala
		355					360					365			

```
Arg Phe Ser Ser Arg Gly Met Thr Thr Trp Glu Leu Pro Gly Gly Tyr
    370                 375                 380
Gly Arg Val Lys Pro Asp Ile Val Thr Tyr Gly Ala Gly Val Arg Gly
385                 390                 395                 400
Ser Gly Val Lys Gly Gly Cys Arg Ala Leu Ser Gly Thr Ser Val Ala
                405                 410                 415
Ser Pro Val Val Ala Gly Ala Val Thr Leu Leu Val Ser Thr Val Gln
            420                 425                 430
Lys Arg Glu Leu Val Asn Pro Ala Ser Val Lys Gln Ala Leu Ile Ala
        435                 440                 445
Ser Ala Arg Arg Leu Pro Gly Val Asn Met Phe Glu Gln Gly His Gly
    450                 455                 460
Lys Leu Asp Leu Leu Arg Ala Tyr Gln Ile Leu Ser Ser Tyr Lys Pro
465                 470                 475                 480
Gln Ala Ser Leu Ser Pro Ser Tyr Ile Asp Leu Thr Glu Cys Pro Tyr
                485                 490                 495
Met Trp Pro Tyr Cys Ser Gln Pro Ile Tyr Tyr Gly Gly Met Pro Thr
            500                 505                 510
Ile Val Asn Val Thr Ile Leu Asn Gly Met Gly Val Thr Gly Arg Ile
        515                 520                 525
Val Asp Lys Pro Glu Trp Arg Pro Tyr Leu Pro Gln Asn Gly Asp Asn
    530                 535                 540
Ile Glu Val Ala Phe Ser Tyr Ser Ser Val Leu Trp Pro Trp Ser Gly
545                 550                 555                 560
Tyr Leu Ala Ile Ser Ile Ser Val Thr Lys Lys Ala Ala Ser Trp Glu
                565                 570                 575
Gly Ile Ala Gln Gly His Ile Met Ile Thr Val Ala Ser Pro Ala Glu
            580                 585                 590
Thr Glu Ala Lys Asn Gly Ala Glu His Thr Ser Thr Val Lys Leu Pro
        595                 600                 605
Ile Lys Val Lys Ile Ile Pro Thr Pro Pro Arg Ser Lys Arg Val Leu
    610                 615                 620
Trp Asp Gln Tyr His Asn Leu Arg Tyr Pro Pro Gly Tyr Phe Pro Arg
625                 630                 635                 640
Asp Asn Leu Arg Met Lys Asn Asp Pro Leu Asp Trp Asn Gly Asp His
                645                 650                 655
Val His Thr Asn Phe Arg Asp Met Tyr Gln His Leu Arg Ser Met Gly
            660                 665                 670
Tyr Phe Val Glu Val Leu Gly Ala Pro Phe Thr Cys Phe Asp Ala Thr
        675                 680                 685
Gln Tyr Gly Thr Leu Leu Met Val Asp Ser Glu Glu Glu Tyr Phe Pro
    690                 695                 700
Glu Glu Ile Ala Lys Leu Arg Arg Asp Val Asp Asn Gly Leu Ser Leu
705                 710                 715                 720
Val Ile Phe Ser Asp Trp Tyr Asn Thr Ser Val Met Arg Lys Val Lys
                725                 730                 735
Phe Tyr Asp Glu Asn Thr Arg Gln Trp Trp Met Pro Asp Thr Gly Gly
            740                 745                 750
Ala Asn Ile Pro Ala Leu Asn Glu Leu Leu Ser Val Trp Asn Met Gly
        755                 760                 765
Phe Ser Asp Gly Leu Tyr Glu Gly Glu Phe Ala Leu Ala Asn His Asp
    770                 775                 780
Met Tyr Tyr Ala Ser Gly Cys Ser Ile Ala Lys Phe Pro Glu Asp Gly
785                 790                 795                 800
Val Val Ile Thr Gln Thr Phe Lys Asp Gln Gly Leu Glu Val Leu Lys
                805                 810                 815
Gln Glu Thr Ala Val Val Glu Asn Val Pro Ile Leu Gly Leu Tyr Gln
            820                 825                 830
Ile Pro Ala Glu Gly Gly Gly Arg Ile Val Leu Tyr Gly Asp Ser Asn
        835                 840                 845
Cys Leu Asp Asp Ser His Arg Gln Lys Asp Cys Phe Trp Leu Leu Asp
```

```
    850                 855                 860
Ala Leu Leu Gln Tyr Thr Ser Tyr Gly Val Asn Pro Pro Ser Leu Ser
865                 870                 875                 880
His Ser Gly Asn Arg Gln Arg Pro Pro Ser Gly Ala Gly Leu Ala Pro
                885                 890                 895
Pro Glu Arg Met Glu Gly Asn His Leu His Arg Tyr Ser Lys Val Leu
            900                 905                 910
Glu Ala His Leu Gly Asp Pro Lys Pro Arg Pro Leu Pro Ala Cys Pro
        915                 920                 925
His Leu Ser Trp Ala Lys Pro Gln Pro Leu Asn Glu Thr Ala Pro Ser
    930                 935                 940
Asn Leu Trp Lys His Gln Lys Leu Leu Ser Ile Asp Leu Asp Lys Val
945                 950                 955                 960
Val Leu Pro Asn Phe Arg Ser Asn Arg Pro Gln Val Arg Pro Leu Ser
                965                 970                 975
Pro Gly Glu Ser Gly Ala Trp Asp Ile Pro Gly Gly Ile Met Pro Gly
            980                 985                 990
Arg Tyr Asn Gln Glu Val Gly Gln Thr Ile Pro Val Phe Ala Phe Leu
        995                 1000                1005
Gly Ala Met Val Ala Leu Ala Phe Phe Val Val Gln Ile Ser Lys Ala
    1010                1015                1020
Lys Ser Arg Pro Lys Arg Arg Arg Pro Arg Ala Lys Arg Pro Gln Leu
1025                1030                1035                1040
Thr Gln Gln Thr His Pro Pro Arg Thr Pro Ser Val
                1045                1050
```

<210> 312
<211> 4198
<212> ADN
<213> Cricetulus griseus

<220>
<223> Proteasa sitio I (Isozima 1 subtilisina/kexina) S08.063

<400> 312

```
tgttcgcggc agaggcgccg ttcccccggg cccgccgacc tcgagcctga ggcggacgca 60
ggtcggccct cagagtggtt tcttgggcat ccccactaga tttgggtctg tggtgcaaat 120
ggagtctagg actcagtcga ctctgcccta atgagagaag cccctgtcca agatggagaa 180
gaagcggaga aagaaatgaa agcctctttt tgggccaagc tgtgggtgac catgggactg 240
aggttttctt tacgttggac aagtctgtag gatggctgat cagtaaggtt gcagctttta 300
gccaaaacag aaattcactt ctgatcaagg aagaacctag tgcgatttga atttatgcaa 360
ttttatgacc atattcactt aggaccatga agctcatcaa catctggctt cttctgctgg 420
tggttttgct ctgtggaaag aagcatctgg gtgacaggct ggggaagaaa gcgtttgaaa 480
aggcatcatg ccctagctgt tcccacctga ctttgaaggt ggaattctcc tcaactgtgg 540
tggaatatga atatattgtg gctttcaacg gatacttcac agccaaagct agaaactcat 600
ttatttcaag tgctctgaaa agcagtgaag tagacaactg gagaattata cctcggaaca 660
acccatccag tgactaccct agtgattttg aggtgattca gataaaagag aagcagaagg 720
ccgggctgct cacacttgaa gatcatccaa acatcaagcg ggtgacacct caacgcaaag 780
tctttcgttc cttgaagttt gctgaatctg accccattgt gccatgtaat gaaactcggt 840
ggagccagaa gtggcagtca tcacgacccc tgagaagagc cagtctctcc ctgggctctg 900
gattctggca tgcaacagga agacattcaa gccggcgatt gctgagagcc attcctcgac 960
aggttgccca gacattgcag gcagatgtgc tgtggcagat gggatacaca ggtgctaatg 1020
tcagggttgc tgtttttgat actgggctca gtgagaagca tccacacttc aagaatgtga 1080
aggagagaac caactggacc aatgagcgga ccctggatga tgggctgggc catggcacat 1140
ttgtcgcagg tgtgattgcc agcatgaggg agtgccaggg atttgcccca gatgcagagc 1200
tgcacatctt ccgggtcttt accaacaatc aggtgtctta cacatcttgg tttttggacg 1260
ctttcaacta tgccatccta aagaagattg atgttctaaa ccttagcatc ggcgggcctg 1320
acttcatgga tcatcccttt gttgacaagg tgtgggaatt aacagctaac aatgtaatca 1380
```

```
tggtttctgc tatcggcaat gatggacctc tttatggcac tctgaataac ccagctgatc 1440
agatggatgt gattggagtg ggtggcattg actttgaaga taacatcgcc cgcttttctt 1500
ccaggggaat gactacctgg gaactaccag gaggctatgg tcgcgtgaaa cctgacattg 1560
tcacctatgg tgccggagtg cggggttccg gtgtgaaagg gggctgccgg gcactctcag 1620
ggaccagtgt cgcttcccca gtggttgctg gggctgtcac cttgttagta agcacagtgc 1680
agaagcggga gctagtgaat cctgccagtg tgaagcaagc cctgattgca tcagcccgga 1740
ggcttcctgg tgttaacatg ttcgagcaag gccatggcaa gctggatctg ctgcgagcct 1800
atcagatcct cagcagctac aaaccacagg cgagcttgag tcctagctac atcgacctga 1860
ctgagtgtcc ctacatgtgg ccttactgtt ctcagcccat ctactatgga ggaatgccaa 1920
caattgttaa tgtcaccatc ctcaatggca tgggagtcac aggaagaatt gtggataagc 1980
ctgagtggcg gccctattta ccacagaatg gagacaacat tgaagtggcc ttctcctact 2040
cctcagtgtt atggccttgg tcaggctacc tggccatctc catttctgtg accaagaagg 2100
cagcttcctg ggaaggcatt gcacagggtc acatcatgat cacggtggct tccccagcag 2160
agacggaagc aaaaaatggt gccgagcata cttccacagt gaagcttccc attaaggtga 2220
agatcattcc cacccctcct cggagcaaga gagtcctctg ggaccagtat cacaacctcc 2280
gctacccccc aggctacttt cccagggaca acttgcggat gaagaatgat cctttagact 2340
ggaatggcga ccatgtccac accaatttca gggacatgta ccagcacctg cgcagcatgg 2400
gctacttcgt ggaggtgctc ggtgccccat tcacgtgctt tgatgctaca cagtatggca 2460
ctttgctcat ggtggatagt gaagaagagt acttcccaga ggagattgcc aagctgagga 2520
gggacgtgga caatggcctt tccctcgtca tcttcagtga ctggtacaac acttctgtta 2580
tgagaaaagt gaagttttac gatgaaaaca caaggcagtg gtggatgcca gatactggag 2640
gagccaacat cccagctctg aacgagctgc tgtctgtgtg gaacatgggg ttcagcgatg 2700
gcctttatga aggggagttt gccctggcga atcatgacat gtattatgca tcgggatgca 2760
gcatcgccaa gtttccagaa gatggtgttg tgatcacaca gactttcaag gaccaaggat 2820
tggaggtctt aaaacaagag acagcagttg ttgaaaatgt tcccattttg gggctttatc 2880
agattccagc tgaaggtggg ggccggatcg tgttgtatgg agattccaat tgcttggatg 2940
acagtcacag acagaaggat tgcttttggc ttctggatgc actccttcag tacacatcat 3000
atggcgtgaa ccctcccagc ctcagccatt cagggaaccg gcagcgccca cccagtggag 3060
ctggcttggc ccctcctgaa aggatggaag gaaaccacct tcatcgatac tccaaggttc 3120
ttgaggccca tctgggagac ccaaaacctc ggcctcttcc agcctgtcca cacttgtcat 3180
gggccaagcc acagcctttg aatgagactg cgcccagtaa tctttggaaa catcagaagc 3240
tgctctccat tgacctggac aaagtagtgt tacccaactt tcgatcgaat cgccctcaag 3300
tgagaccttt gtcccctgga gaaagtggtg cctgggacat tcctggaggg atcatgcctg 3360
gccgctacaa ccaagaggtg ggccagacca tccctgtctt tgccttcctc ggagccatgg 3420
tggccctggc cttctttgtg gtacagatca gcaaggccaa aagccggccg aagcggagga 3480
ggcccagggc aaagcgtcca cagcttacac agcagaccca cccaccaagg accccgtcag 3540
tgtgatcatc acagtggcca gccacagaag ccaacaagcc ttggaccact ctgatggcca 3600
cacagggcat cagaagagca tcctgggagg tgcctatttc caagggaccc catctccagc 3660
ttgtggctgg gttagtgtgt tctccccagg catctctgag ttacatcctg aagtacctca 3720
ctgtgctggg ctcttgacag gaggtgctca gtagctcagc ctccagtggt gtcagcaggc 3780
ccagtgacag tgcaccaaag acacagagcc tggaagggct gtcgggacac actttctaca 3840
taaagcttac aatcctgacc aagcgaagaa atgcttgtta caggctattt tctatattta 3900
ttgtggggag agtcacttta aagacttgta ctgtttggaa gcaaagctgt tgtgtttgtc 3960
agttgagtgc agttttctgc agtgacatca taaggagtca gatcccatga ccttttgat 4020
gagaggacag actgaactga agggcatgtg cacagatctg ggaaatgcaa gccttcgctt 4080
tatttttata agtatcaact gccatcatgt tttgtaattt ggggtcttga tttcaccatt 4140
gttggtgaaa gaaattttca ataaatatgc ataaccttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa   4198
```

<210> 313
<211> 409
<212> PRT
<213> Hypocrea lixii

<220>
<223> Precursor de alcalina proteinasa (ALP) S08.066

<400> 313

```
Met Thr Ser Ile Arg Arg Leu Ala Leu Tyr Leu Gly Ala Leu Leu Pro
 1               5                  10                  15
Ala Val Leu Ala Ala Pro Ala Ala Leu His Lys Lys Pro Glu Ala Val
            20                  25                  30
```

```
Pro Asn Lys Phe Ile Val Thr Leu Lys Glu Gly Ala Ser Ile Asp Thr
        35                  40                  45
Asp Ser His Leu Ala Trp Val Thr Asp Ile His Thr Arg Ser Leu Thr
    50                  55                  60
Lys Arg Ser Thr Ala Gly Val Glu Lys Thr Tyr Asn Ile His Thr Trp
65                  70                  75                  80
Asn Ala Tyr Ala Gly Glu Phe Asp Glu Glu Thr Ile Glu Gln Ile Lys
                85                  90                  95
Ser Asn Pro Asp Val Ala Ser Val Glu Pro Asp Tyr Ile Met His Leu
            100                 105                 110
Ser Asp Ile Val Glu Asp Lys Arg Ala Leu Thr Thr Gln Ser Gly Ala
        115                 120                 125
Pro Trp Gly Leu Gly Thr Val Ser His Arg Thr Ser Gly Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Tyr Ile Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Ala Gly Thr Phe Ala Tyr Val Val
145                 150                 155                 160
Asp Ser Gly Ile Asn Thr Ser His Gln Gln Phe Gly Gly Arg Ala Ser
                165                 170                 175
Leu Gly Tyr Asn Ala Ala Gly Gly Gln His Val Asp Thr Leu Gly His
            180                 185                 190
Gly Thr His Val Ser Gly Thr Ile Gly Gly Ser Thr Tyr Gly Val Ala
        195                 200                 205
Lys Gln Ala Ser Leu Ile Ser Val Lys Val Phe Ala Gly Glu Ser Ala
    210                 215                 220
Ser Thr Ser Val Ile Leu Asp Gly Tyr Asn Trp Ala Val Asn Asp Ile
225                 230                 235                 240
Val Ser Lys Ser Arg Ala Ser Lys Ser Ala Ile Asn Met Ser Leu Gly
                245                 250                 255
Gly Pro Ala Ser Ser Thr Trp Thr Thr Ala Ile Asn Ala Ala Phe Asn
            260                 265                 270
Gln Gly Val Leu Thr Ile Val Ala Ala Gly Asn Gly Asp Ser Leu Gly
        275                 280                 285
Asn Pro Gln Pro Val Ser Gly Thr Ser Pro Ala Asn Val Pro Asn Ala
    290                 295                 300
Ile Thr Val Ala Ala Leu Asp Ile Asn Trp Arg Thr Ala Ser Phe Thr
305                 310                 315                 320
Asn Tyr Gly Ala Gly Val Asp Val Phe Ala Pro Gly Val Asn Ile Leu
                325                 330                 335
Ser Ser Trp Ile Gly Ser Asn Thr Ala Thr Asn Thr Ile Ser Gly Thr
            340                 345                 350
Ser Met Ala Thr Pro His Val Val Gly Leu Ala Leu Tyr Leu Gln Ser
        355                 360                 365
Leu Glu Gly Leu Thr Ser Pro Thr Ala Val Thr Asn Arg Ile Lys Ala
    370                 375                 380
Leu Ala Thr Ser Gly Arg Val Thr Gly Ser Leu Asn Gly Ser Pro Asn
385                 390                 395                 400
Val Ile Ile Phe Asn Gly Asn Ser Ser
                405
```

<210> 314
<211> 1458
<212> ADN
<213> Hypocrea lixii

<220>
<223> Precursor de alcalina proteinasa (ALP) S08.066

<400> 314
ctcctccact atacaaagca catcacagcc atgaccagca ttcgtcgtct cgctctctat 60

```
cttggagctt tgctcccggc tgtcctcgct gctcctgcag ctcttcacaa gaagcctgaa 120
gccgtaccca acaagttcat cgtcactctt aaagagggtg cttctattga taccgactct 180
catctcgcct gggtaacgga catccacacc cgttcgttga ccaagcgtag cactgctggt 240
gttgaaaaga cttataacat tcatacttgg aatgcttatg cgggcgagtt tgacgaggag 300
acaattgagc agatcaagtc caaccccgat gttgcgtctg ttgagccaga ctacatcatg 360
catctgtcgg acattgttga agacaagcgt gctctgacca cacaatctgg tgctccttgg 420
ggtctcggca ctgtgtccca tcgcacatct ggatccacaa gctacattta tgatagctca 480
gccggcgccg gcacctttgc ctatgtggtt gactctggta tcaacacttc tcatcagcaa 540
ttcggcgggc gtgccagcct tggctacaat gctgcaggag gacagcatgt cgatactctt 600
ggccatggta ctcatgtttc cggaacaatt ggtggatcta catacggtgt tgctaagcag 660
gcgagcctaa tctctgtcaa ggtctttgct ggtgaaagtg cttccacctc tgttatcctt 720
gacggctata actgggctgt aaacgacatc gtctcgaaaa gccgtgctag caagtctgct 780
attaacatgt cgcttggagg acctgcctca tctacctgga cgaccgccat taacgcagcc 840
tttaaccagg gcgtgcttac cattgtcgcc gctggtaatg gcgactctct gggaaacccc 900
cagccagtct ccggcacttc tcctgctaac gttcctaacg ccataaccgt tgccgcattg 960
gacatcaact ggcgcactgc ttccttcacc aactatggtg ctggcgttga tgtttttgcc 1020
cctggcgtca acattctgtc gtcatggatt ggatccaaca ctgctaccaa cacaatcagc 1080
ggtacttcca tggctacacc tcacgttgtt ggcctggccc tctatcttca atctctcgag 1140
ggtctcacct ctccgaccgc tgtcactaac cgaattaaag ctctggctac atctggtcgt 1200
gtaaccggaa gcctcaacgg cagccccaac gttatcatct tcaacggaaa cagttcttaa 1260
atcgttgatg gagcgaagga tgaagtgaaa tgttcatgga agggcagcac agctgttgct 1320
tggcttgctt agctcattta agaagctaat caccatgatg gagtgcgatg ggtatataag 1380
cttctacagc gttttcaact tagctagatg accctctata gatcgctaaa acaaaaagat 1440
atgacagata cctgtgct                                              1458
```

<210> 315
<211> 1045
<212> PRT
<213> Serratia marcescens

<220>
<223> Precursor de serina proteasa extracelular S08.094

<400> 315

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

```
    210                 215                 220
Ala Met Ser Thr Leu Leu Arg Ala Ala Arg His Gly Lys Leu Ile Val
225                 230                 235                 240
Phe Ser Ala Gly Asn Tyr Asn Asn Tyr Asn Ile Pro Glu Ala Gln Lys
                245                 250                 255
Ser Leu Pro Tyr Ala Phe Pro Asp Val Leu Asn Asn Tyr Leu Ile Val
            260                 265                 270
Thr Asn Leu Ser Asp Glu Asn Gln Leu Ser Val Ser Ser Thr Ser Cys
        275                 280                 285
Gly Gln Thr Ala Ser Tyr Cys Val Ser Ala Pro Gly Ser Asp Ile Tyr
    290                 295                 300
Ser Thr Val Gly Arg Leu Glu Ser Asn Thr Gly Gly Ala Val Asn Arg
305                 310                 315                 320
Glu Ala Tyr Asn Lys Gly Glu Leu Ser Leu Asn Pro Gly Tyr Gly Asn
                325                 330                 335
Lys Ser Gly Thr Ser Met Ala Ala Pro His Val Thr Gly Val Ala Ala
            340                 345                 350
Val Leu Met Gln Arg Phe Pro Tyr Met Ser Ala Asp Gln Ile Ser Ala
        355                 360                 365
Val Ile Lys Thr Thr Ala Thr Asp Leu Gly Val Ala Gly Ile Asp Asn
    370                 375                 380
Leu Phe Gly Trp Gly Arg Val Asn Leu Arg Asp Ala Ile Asn Gly Pro
385                 390                 395                 400
Lys Met Phe Ile Thr Lys Glu Asp Ile Pro Gln Glu Tyr Tyr Val Pro
                405                 410                 415
Gly Ser Tyr Ser Glu Lys Gln Phe Val Val Asn Ile Pro Gly Leu Gly
            420                 425                 430
Asn Ile Val Glu Pro Gly Thr Pro Val Glu Arg Arg Cys Thr Ser Ser
        435                 440                 445
Glu Cys Ser Phe Asp Ser Trp Ser Asn Asp Ile Ser Gly His Gly Gly
    450                 455                 460
Leu Thr Lys Thr Gly Ala Gly Thr Leu Ala Leu Leu Gly Asn Asn Thr
465                 470                 475                 480
Tyr Arg Gly Asp Thr Trp Val Lys Gln Gly Val Leu Ala Ile Asp Gly
                485                 490                 495
Ser Val Ala Ser Asn Val Tyr Ile Glu Asn Ser Gly Thr Leu Ser Gly
            500                 505                 510
Glu Gly Thr Val Gly Ala Phe Arg Ala Ala Arg Ser Gly Ser Val Ala
        515                 520                 525
Pro Gly Asn Gly Ile Gly Thr Leu His Val Leu His Asp Ala Ile Phe
    530                 535                 540
Asp Arg Gly Ser Gln Tyr Asn Val Glu Val Ala Asp Asn Gly Arg Ser
545                 550                 555                 560
Asp Lys Ile Ala Ala Arg Arg Ala Phe Leu Asn Gly Gly Ser Val Asn
                565                 570                 575
Val Ser Leu Glu Arg Ser Gln Asn Leu Leu Ser Gln Asn Glu Ala Gln
            580                 585                 590
Ser Leu Leu Gly Asn Lys Tyr Thr Ile Leu Thr Thr Thr Asp Gly Val
        595                 600                 605
Thr Gly Arg Phe Glu Asn Ala Asn Pro Ser Tyr Pro Phe Val Lys Val
    610                 615                 620
Ala Leu Asp Tyr Arg Gly Asn Asp Val Gly Leu Gly Ile Thr Arg Thr
625                 630                 635                 640
Asp Ala Ser Phe Asp Ser Leu Ala Ser Thr Glu Asn Glu Lys Ala Val
                645                 650                 655
Ala Arg Ala Val Glu Thr Leu Asn Ala Thr Glu Pro Val Thr Glu Thr
            660                 665                 670
Ala Lys Arg Ser Val Ala Ile Pro Ala Ala Glu Glu Ala Asn Leu Leu
        675                 680                 685
Gln Ser Asp Gly Gly Glu Ala Gln Ala Val Asn Glu Glu Ala Ser Ile
    690                 695                 700
```

```
Val Ala Gly His Pro Ile Tyr Glu Ser Phe Leu Gly Phe Thr Ser Ala
705                 710                 715                 720
Arg Glu Leu Gln Gln Ala Thr Arg Gln Leu Ser Gly Gln Ile His Ala
                725                 730                 735
Asp Met Ala Ser Ala Gln Ile Asn Glu Ser Arg Tyr Leu Arg Asp Thr
            740                 745                 750
Ala Thr Glu Arg Leu Arg Gln Ala Glu Gly Arg Arg Thr Ala Thr Asp
        755                 760                 765
Ile Lys Ala Asp Asp Asn Gly Ala Trp Ala Lys Leu Leu Gly Ser Trp
    770                 775                 780
Gly His Ala Ser Gly Asn Asp Asn Ala Thr Gly Tyr Gln Thr Ser Thr
785                 790                 795                 800
Tyr Gly Val Leu Leu Gly Leu Asp Ser Glu Leu Phe Gly Asp Gly Arg
                805                 810                 815
Leu Gly Met Met Thr Gly Tyr Thr Arg Thr Ser Leu Asp Gly Gly Tyr
            820                 825                 830
Gln Ser Asp Ala His Ser Asp Asn Tyr His Leu Gly Leu Tyr Gly Asp
        835                 840                 845
Lys Arg Phe Gly Ala Leu Ala Leu Arg Ala Gly Gly Thr Tyr Thr Trp
    850                 855                 860
His Arg Ile Asp Thr Ser Arg Ser Val Asn Tyr Gly Ala Gln Ser Asp
865                 870                 875                 880
Arg Glu Lys Ala Lys Tyr Asn Ala Arg Thr Gly Gln Leu Phe Ile Glu
                885                 890                 895
Ser Gly Tyr Asp Trp Thr Ser Asp Ala Val Asn Leu Glu Pro Phe Ala
            900                 905                 910
Asn Leu Ala Tyr Thr His Tyr Arg Asn Glu Glu Ile Asn Glu Gln Gly
        915                 920                 925
Gly Ala Ala Ala Leu Arg Gly Asp Lys Gln Ser Gln Ser Ala Thr Ala
    930                 935                 940
Ser Thr Leu Gly Leu Arg Ala Asp Thr Glu Trp Gln Thr Asp Ser Val
945                 950                 955                 960
Ala Ile Ala Leu Arg Gly Glu Leu Gly Trp Gln His Gln Tyr Gly Lys
                965                 970                 975
Leu Glu Arg Lys Thr Gln Leu Met Phe Lys Arg Thr Asp Ala Ala Phe
            980                 985                 990
Asp Val Asn Ser Val Pro Val Ser Arg Asp Gly Ala Ile Leu Lys Ala
        995                 1000                1005
Gly Val Asp Val Ser Ile Asn Lys Asn Ala Val Leu Ser Leu Gly Tyr
    1010                1015                1020
Gly Gly Gln Leu Ser Ser Asn His Gln Asp Asn Ser Val Asn Ala Gly
1025                1030                1035                104
Leu Thr Trp Arg Phe
                1045
```

<210> 316
<211> 3675
<212> ADN
<213> Serratia marcescens

<220>
<223> Precursor de serina proteasa extracelular S08.094

<400> 316

```
gatccttacg cccggtcccg atggtcggtc attccggcgc aacgggcgaa acgtacattc 60
gcctcctctc cagacgtcct gcgccatagc cgcggcgcga tggcatccct ttgtctgtcc 120
gcgcccattt gcatctctca gcatgtctgt tcgtgcggcc cgcgccgggt ccgcatgtgt 180
tatccgtcgt ttcacgatca taggaggttt cagcgcggtt aaaacgtaag ttttcttctg 240
ggtataaata aacatggagc gtaaaatgat acttaataaa agattgaagt tagcgtattg 300
```

cgtttttctg ggttgttatg gcttatccat tcattcttct cttgccgctt atcaggatcc 360
cggtcgattg ggcgcgcctg acagttggaa aaccgcggag tttaatcgcc aatgggggct 420
tgaagctatt tccgccgaat tcgcctatgc cagaggctat accggaaaag gtataaccat 480
cggcgttatc gataacgcta ttctttccca ttctgaattc tccggtaaac tgacgcgcct 540
ggataacggc agttataatt tctcgtatga taaacaagat aatatgtctt tcggcgatca 600
cggcacgcac gtagccggta tcgctgcggc taaaagagat ggcgcaggca tgcacggcgt 660
cgctttcgac gcggatatta tcggcaccaa attgaatgat tacggtaatc gcaacggccg 720
tgaagagctg attcagagcg cggctcgcgt catcaataac agctggggga tcgcgccgga 780
tatccggcga gacgccaaag gcgatatcat ctggttgccg aacggcaggc cggactacgt 840
ggcattcgta aaaagcgaag tgatcgccga gatgatgcgc agcaaatcca gcgtggaatg 900
gggcagcgaa caaccggtgc ccaccggcgg gcacagcgcc atgtcgacgc tgctgcgggc 960
ggccaggcac ggcaagctga tcgtcttctc ggcgggcaat tacaacaatt acaatattcc 1020
ggaagcgcaa aagtcactgc cttacgcttt cccggacgta ctgaataatt acctgattgt 1080
gaccaacctg agtgacgaaa atcagttaag cgtttcctcg accagctgcg ggcaaacggc 1140
cagctattgt gtttccgcgc cgggttctga tatttacagc accgtcggcc ggctggagtc 1200
caataccggc ggcgccgtga atcgcgaagc ttataataag ggcgagctgt cgcttaatcc 1260
tggttacggc aacaaatccg gcacctcaat ggcggcgccg catgtgaccg gcgtcgccgc 1320
cgtattgatg cagcgcttcc catatatgag cgccgatcaa atatctgcag tcattaaaac 1380
caccgccacc gatttaggcg ttgccggcat tgataattta ttcggctggg ggcgcgtcaa 1440
tttacgcgat gcgatcaacg gcccgaaaat gtttattacc aaagaggata tcccgcagga 1500
atattatgtg ccgggttcct acagtgagaa acagtttgtg gtgaatatcc ccggcctggg 1560
aaatatcgtc gaacccggca cgccggttga gcggcgctgc acgtcgagcg aatgcagttt 1620
cgattcgtgg agtaacgaca tcagcgggca cggcggcttg accaaaacgg gcgccggtac 1680
gctggcgctg ttgggtaata acacctatcg cggtgatacc tgggtgaaac agggcgtgtt 1740
ggcgatcgac ggttcggtgg catccaacgt ctatatcgaa aatagcggca cattgtccgg 1800
cgagggcacc gtaggcgcct tcagagcggc tcggagcggc agcgtcgcgc cgggcaacgg 1860
catcggcacg ctgcatgtgt tgcacgatgc catttttgat cgcggttcgc agtataacgt 1920
ggaagtggcg gacaatggcc gcagcgataa gatcgccgcg cggcgcgctt tcctcaacgg 1980
cggcagtgtg aatgtcagcc tggaacgcag ccaaaacctg ctgtcgcaga atgaggcgca 2040
gagtctgctg ggcaacaagt acaccatcct gaccacgacg gacggcgtta ccggtagatt 2100
cgaaaacgcc aacccatcgt atccgtttgt taaagtcgcg ctggattatc ggggcaatga 2160
cgtcggcctt ggcatcacgc gcaccgacgc cagctttgac agcctggcca gcactgagaa 2220
cgagaaagcg gtagctcgtg cggtggagac gctcaacgcg acggaaccgg tcacggaaac 2280
ggccaaacgc agcgtggcga tcccggcggc cgaagaggcc aacctgctgc aaagcgatgg 2340
gggcgaggcg caagccgtga acgaagaggc gagcatcgtg gcgggccatc cgatctatga 2400
aagcttcctc ggcttcacct cggccagaga attgcaacag gcgacccgtc aactgtccgg 2460
ccagatccac gcggatatgg cttccgccca gatcaacgaa agccgttacc tgcgcgatac 2520
cgccaccgag cgcttgcgcc aggcggaagg ccgccgcacc gctaccgaca ttaaagcgga 2580
tgacaacggc gcctgggcga aactgctggg tagctggggg catgcttccg gcaacgacaa 2640
cgccaccggt taccagacct ccacctatgg cgtgctgtta ggtctggaca gcgaactgtt 2700
tggcgacggc cggcttggca tgatgaccgg gtatacccgc acttcgctgg atggaggtta 2760
tcagtcagat gctcacagcg acaactacca tctggggctg tacggcgaca aacgcttcgg 2820
cgcgttggcg ctgcgagcgg gcggcaccta tacctggcat cgcatcgaca cctcgcgttc 2880
ggtgaactac ggcgcgcagt cggatcgcga gaaggccaag tataacgcgc gcaccggtca 2940
gctgttcatc gaaagcggct acgattggac gagcgatgcg gtcaaccttg agccgttcgc 3000
caacctggcg tatacccatt accgtaacga ggagatcaac gagcaaggcg gggcagcggc 3060
gctgcgcggc gacaaacaaa gtcagtccgc caccgcctcg acgttgggtc tgcgcgccga 3120
caccgagtgg caaaccgaca gcgtggcgat cgcgctgcgc ggcgagctgg gttggcagca 3180
tcagtacggc aagctggagc gtaaaacgca gctgatgttc aaacgcactg atgcggcgtt 3240
cgacgtgaac agcgtgcctg tttctcgcga tggcgcgatt ctgaaagcgg gcgtcgatgt 3300
atcgattaac aaaaacgccg tcctgtccct tggctacggc gggcagctgt cgtccaacca 3360
ccaggacaac agcgtcaacg ccggtctgac ctggcgcttc tgatcgcggt tgcatgcttt 3420
gctttattca gccctcatcg agacgatggg ggctttttt tcgcggccag ccggccttct 3480
gcggcatgag cgatactttc tccgcgacct attcccccgg ccggtgttcg ccgccgggtt 3540
aatcaatcag aggaaaacaa acgctgctgc caatagcgca attgcgtcag cgtgatcggc 3600
gcagcggcgg caatgaccgc gcgattttcc aacgcaatct cccgcgcacg ttgcaacggc 3660
tcggcgctga ggcct 3675

<210> 317

<211> 1441
<212> PRT
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Tripeptidil-peptidasa II (TPP-II) S08.090

<400> 317

```
Met Phe Asn Arg Phe Arg Leu Val His Lys Gln Leu Arg Leu Tyr Lys
 1               5                  10                  15
Asn Phe Gly Leu Leu Gly Gln Lys Ala Ser Val Gly Leu Thr Leu Pro
            20                  25                  30
Ile Ile Ser Leu Ser Arg Pro Tyr Met Ala Tyr Met Gly Thr Glu Arg
        35                  40                  45
Ser Val Val Met Ile Thr Ala Pro Ala Thr Lys Glu Phe Ala Glu Ser
    50                  55                  60
Ser Glu Arg Ser Asn Ser Ser Lys Lys Thr Thr Asn Lys Glu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Asp Lys Ser Ala Glu Ser Arg Met Ala Thr Ser Gly Ile Val Glu Ser
                85                  90                  95
Phe Pro Thr Gly Ala Leu Val Pro Lys Ala Glu Thr Gly Val Leu Asn
            100                 105                 110
Phe Leu Gln Lys Tyr Pro Glu Tyr Asp Gly Arg Asp Val Thr Ile Ala
        115                 120                 125
Ile Phe Asp Ser Gly Val Asp Pro Arg Ala Thr Gly Leu Glu Thr Leu
    130                 135                 140
Cys Asp Gly Lys Thr Val Lys Val Ile Glu Arg Tyr Asp Cys Ser Gly
145                 150                 155                 160
Cys Gly Asp Val Asp Met Lys Lys Lys Val Thr Pro Asp Glu Asn Gly
                165                 170                 175
Asn Ile Lys Gly Leu Ser Gly Asn Ser Leu Lys Leu Ser Pro Glu Leu
            180                 185                 190
Met Ala Leu Asn Thr Asp Pro Glu Lys Ala Val Arg Val Gly Leu Lys
        195                 200                 205
Ser Phe Ser Asp Leu Leu Pro Ser Lys Val Arg Asn Asn Ile Val Ala
    210                 215                 220
Gln Ala Lys Leu Lys His Trp Asp Lys Pro His Lys Thr Ala Thr Ala
225                 230                 235                 240
Asn Ala Ser Arg Lys Ile Val Glu Phe Glu Ser Gln Asn Pro Gly Glu
                245                 250                 255
Ala Ser Lys Leu Pro Trp Asp Lys Lys Ile Leu Lys Glu Asn Leu Asp
            260                 265                 270
Phe Glu Leu Glu Met Leu Asn Ser Tyr Glu Lys Val Tyr Gly Asp Ile
        275                 280                 285
Lys Thr Ser Tyr Asp Cys Ile Leu Phe Pro Thr Ala Asp Gly Trp Leu
    290                 295                 300
Thr Ile Val Asp Thr Thr Glu Gln Gly Asp Leu Asp Gln Ala Leu Arg
305                 310                 315                 320
Ile Gly Glu Tyr Ser Arg Thr His Glu Thr Arg Asn Val Asp Asp Phe
                325                 330                 335
Leu Ser Ile Ser Val Asn Val His Asp Glu Gly Asn Val Leu Glu Val
            340                 345                 350
Val Gly Met Ser Ser Pro His Gly Thr His Val Ser Ser Ile Ala Ser
        355                 360                 365
Gly Asn His Ser Ser Arg Asp Val Asp Gly Val Ala Pro Asn Ala Lys
    370                 375                 380
Ile Val Ser Met Thr Ile Gly Asp Gly Arg Leu Gly Ser Met Glu Thr
385                 390                 395                 400
Gly Thr Ala Leu Val Arg Ala Met Thr Lys Val Met Glu Leu Cys Arg
                405                 410                 415
Asp Gly Arg Arg Ile Asp Val Ile Asn Met Ser Tyr Gly Glu His Ala
            420                 425                 430
```

```
Asn Trp Ser Asn Ser Gly Arg Ile Gly Glu Leu Met Asn Glu Val Val
        435                 440                 445
Asn Lys Tyr Gly Val Val Trp Val Ala Ser Ala Gly Asn His Gly Pro
    450                 455                 460
Ala Leu Cys Thr Val Gly Thr Pro Pro Asp Ile Ser Gln Pro Ser Leu
465                 470                 475                 480
Ile Gly Val Gly Ala Tyr Val Ser Pro Gln Met Met Glu Ala Glu Tyr
                485                 490                 495
Ala Met Arg Glu Lys Leu Pro Gly Asn Val Tyr Thr Trp Thr Ser Arg
            500                 505                 510
Asp Pro Cys Ile Asp Gly Gly Gln Gly Val Thr Val Cys Ala Pro Gly
        515                 520                 525
Gly Ala Ile Ala Ser Val Pro Gln Phe Thr Met Ser Lys Ser Gln Leu
    530                 535                 540
Met Asn Gly Thr Ser Met Ala Ala Pro His Val Ala Gly Ala Val Ala
545                 550                 555                 560
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Lys Gln Gln Asn Ile Glu Tyr Ser Pro Tyr
                565                 570                 575
Ser Ile Lys Arg Ala Ile Ser Val Thr Ala Thr Lys Leu Gly Tyr Val
            580                 585                 590
Asp Pro Phe Ala Gln Gly His Gly Leu Leu Asn Val Glu Lys Ala Phe
        595                 600                 605
Glu His Leu Thr Glu His Arg Gln Ser Lys Asp Asn Met Leu Arg Phe
    610                 615                 620
Ser Val Arg Val Gly Asn Asn Ala Asp Lys Gly Ile His Leu Arg Gln
625                 630                 635                 640
Gly Val Gln Arg Asn Ser Ile Asp Tyr Asn Val Tyr Ile Glu Pro Ile
                645                 650                 655
Phe Tyr Asn Asp Lys Glu Ala Asp Pro Lys Asp Lys Phe Asn Phe Asn
            660                 665                 670
Val Arg Leu Asn Leu Ile Ala Ser Gln Pro Trp Val Gln Cys Gly Ala
        675                 680                 685
Phe Leu Asp Leu Ser Tyr Gly Thr Arg Ser Ile Ala Val Arg Val Asp
    690                 695                 700
Pro Thr Gly Leu Gln Pro Gly Val His Ser Ala Val Ile Arg Ala Tyr
705                 710                 715                 720
Asp Thr Asp Cys Val Gln Lys Gly Ser Leu Phe Glu Ile Pro Val Thr
                725                 730                 735
Val Val Gln Pro His Val Leu Glu Ser Asp Gln Asn Thr Pro Val Phe
            740                 745                 750
Glu Pro Ala Ser Ser Lys Gly Asp Asn Ser Val Glu Phe Gln Pro Asn
        755                 760                 765
Thr Ile Gln Arg Asp Phe Ile Leu Val Pro Glu Arg Ala Thr Trp Ala
    770                 775                 780
Glu Leu Arg Met Arg Ile Thr Asp Pro Asn Arg Gly Glu Asp Ile Gly
785                 790                 795                 800
Lys Phe Phe Val His Thr Asn Gln Leu Leu Pro Lys Gln Ser Cys Arg
                805                 810                 815
Lys Leu Glu Thr Met Lys Ile Val Ser Val Gly Ser Glu Asn Glu Ser
            820                 825                 830
Ile Met Ala Phe Lys Val Lys Ser Gly Arg Ile Leu Glu Leu Cys Ile
        835                 840                 845
Ala Lys Tyr Trp Ser Asn Tyr Gly Gln Ser His Leu Lys Tyr Ser Leu
    850                 855                 860
Arg Phe Arg Gly Val Glu Ala His Asn Pro Asn Ala Tyr Val Met His
865                 870                 875                 880
Ala Gly Arg Gly Ile His Lys Leu Glu Ile Glu Ala Leu Val Ala Glu
                885                 890                 895
Asp Val Gln Pro Gln Leu Gln Leu Lys Asn Ala Glu Val Val Leu Lys
            900                 905                 910
Pro Thr Glu Ala Lys Ile Ser Pro Leu Ser Ala Thr Arg Asp Val Ile
```

```
        915                 920                 925
Pro Asp Gly Arg Gln Val Tyr Gln Asn Leu Leu Ala Phe Asn Leu Asn
    930                 935                 940
Val Ala Lys Ala Ala Asp Val Ser Ile Tyr Ala Pro Ile Phe Asn Asp
945                 950                 955                 960
Leu Leu Tyr Glu Ala Glu Phe Glu Ser Gln Met Trp Met Leu Phe Asp
                965                 970                 975
Ala Asn Lys Ala Leu Val Ala Thr Gly Asp Ala His Ser His Thr Ser
            980                 985                 990
Phe Thr Lys Leu Asp Lys Gly Glu Tyr Thr Ile Arg Leu Gln Val Arg
        995                 1000                1005
His Glu Lys Arg Asp Leu Leu Glu Lys Ile Ser Glu Ala Asn Leu Val
    1010                1015                1020
Ala Ser Phe Lys Leu Thr Ser Pro Leu Thr Leu Asp Phe Tyr Glu Asn
1025                1030                1035                1040
Tyr Asn Gln Cys Ile Val Gly Gly Arg Lys Tyr Val Ser Ser Pro Leu
                1045                1050                1055
Arg Leu Ser Thr Arg Val Leu Tyr Ile Ala Pro Ile Thr Gln Glu Arg
            1060                1065                1070
Leu Thr Lys Ala Asn Leu Pro Ala Gln Cys Ala Trp Leu Ser Gly Asn
        1075                1080                1085
Leu Val Phe Pro Gln Asp Glu Val Gly Arg Arg Val Ala Gln His Pro
    1090                1095                1100
Phe Thr Tyr Ile Leu Asn Pro Ala Glu Lys Lys Ser His Thr Asn Gly
1105                1110                1115                1120
Ser Ser Asn Gly Ser Ser Ala Ala Gly Ser Thr Ala Thr Ala Ala Ala
                1125                1130                1135
Val Thr Thr Ala Asn Gly Ala Lys Pro Lys Ala Pro Ala Thr Pro Gln
            1140                1145                1150
Ala Ala Thr Ser Val Thr Asn Pro Ala Ala Gly Asp Gly Ile Ser Val
        1155                1160                1165
Gln Asn Asp Pro Pro Val Asp Ser Ser Gly Ser Pro Ala Ser Pro Lys
    1170                1175                1180
Lys Gly Lys Ala Asn Ala Asp Asp Tyr Ala Glu Ser Phe Arg Asp Phe
1185                1190                1195                1200
Gln Cys Ser Gln Ile Val Lys Cys Glu Leu Glu Met Ala Glu Lys Ile
                1205                1210                1215
Tyr Asn Asp Val Val Ala Ala His Pro Lys His Leu Gln Ala Asn Leu
            1220                1225                1230
Leu Leu Ile Gln Asn Ile Glu Ser Asn Gln Leu Lys Ser Gln Leu Pro
        1235                1240                1245
Leu Thr Phe Val Asn Ala Gln Lys Thr Ser Pro Pro Glu Ala Gly Glu
    1250                1255                1260
Ser Ala Asp Lys Gln Lys Glu Asp Gln Lys Lys Val Arg Ser Ala Leu
1265                1270                1275                1280
Glu Arg Ile Val Lys Leu Ala Asp Lys Val Ile Gln Glu Thr Asp Ser
                1285                1290                1295
Glu Ala Leu Leu Ser Tyr Tyr Gly Leu Lys Asn Asp Thr Arg Ala Asp
            1300                1305                1310
Ala Ala Lys Ile Lys Thr Asn Met Asp Lys Gln Lys Asn Thr Leu Ile
        1315                1320                1325
Glu Ala Leu Ser Lys Lys Gly Ile Ala Val Ala Lys Leu Ala Val Leu
    1330                1335                1340
Asp Asp Cys Ile Lys Asp Ser Leu Ala Glu Ile Asn Glu Leu Tyr Thr
1345                1350                1355                1360
Glu Ile Ile Lys Phe Val Asp Ala Asn Asp Ser Lys Ala Ile Gln Phe
                1365                1370                1375
Ala Leu Trp His Ala Tyr Ala His Gly His Tyr Gly Arg Met Tyr Lys
            1380                1385                1390
Tyr Val Val Lys Leu Ile Glu Glu Lys Arg Thr Arg Asp His Phe Val
        1395                1400                1405
```

```
Glu Leu Ala Ala Ile Asn Gly Ala Leu Gly His Glu His Ile Arg Thr
    1410                1415                1420
Val Ile Asn Arg Met Met Ile Thr Ala Phe Pro Ser Ser Phe Arg Leu
1425                1430                1435                1440
Phe
```

<210> 318
<211> 4309
<212> ADN
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Tripeptidil-peptidasa II (TPP-II) S08.090

<400> 318

```
ggcccgagta ccaatccgat tcttcattga acagctacga aggaattcgc agagagttct 60
gagcgcagca atagcagcaa gaagactacc aacaaagagc agagcgacaa atcagcggag 120
agcaggatgg ccaccagcgg tattgtcgag tcatttccca cgggcgcact ggtgcccaag 180
gcggagacgg gagtcctgaa ctttctgcag aagtacccgg agtacgatgg acgcgacgtc 240
accatagcca tcttcgattc cggcgtcgat ccccgggcaa cgggactgga gacgctgtgc 300
gatggaaaga ccgttaaagt aatagagcgg tacgactgtt ccggatgcgg cgacgtggac 360
atgaagaaga aggtgacgcc ggacgagaac ggcaacatta agggcctgtc cggaaactcg 420
ctcaagctga gtccggagct gatggctctg aacacagatc cggagaaggc ggtgcgggta 480
ggcctcaaga gcttcagcga tttgttgccc tccaaggtgc ggaacaacat tgtggcccag 540
gccaagctga agcactggga caagccgcac aagacggcca ctgcaaacgc cagtcgcaag 600
attgttgaat ttgagtcaca aaatccagga gaagcctcaa aactgccctg ggacaagaag 660
atattgaaag agaatctaga ctttgagcta gagatgttga atagctacga gaaggtgtac 720
ggcgacatta agacctccta cgattgcatc ctttttccca cggccgacgg atggctgaca 780
atcgtcgaca ccacggagca gggcgatctg gatcaggctc tgcgcattgg cgagtattcc 840
cgcacgcacg agacccgcaa tgtggacgac tttctttcca tatcggtaaa cgtccacgac 900
gagggcaacg tactggaggt ggtcggcatg agctcacccc acggcaccca cgtatcgtct 960
attgccagcg gcaaccatag ctcccgggac gtggatggcg tggcgccgaa tgctaagatc 1020
gtttctatga ccatcggtga tggtcgactt gggtctatgg agaccggcac ggcactagtg 1080
cgtgccatga ctaaggtgat ggaactatgt cgcgatggca gacgcatcga tgtgatcaac 1140
atgagctatg gcgagcatgc caattggtca aattccggcc gcattgggga gctcatgaac 1200
gaggttgtca acaagtatgg cgtggtgtgg gtggcatcgg ccggcaacca tggtccggca 1260
ctttgtactg tgggaactcc gccggacatc agccagccca gtttgatcgg cgtgggcgcg 1320
tacgtatcac cccaaatgat ggaggccgag tatgcgatgc gagaaaagct gcccgggaac 1380
gtgtacacct ggacatcgcg agatccctgc atcgacggag gtcaaggcgt taccgtatgc 1440
gctccgggcg gagccattgc gtccgtgcca cagtttacta tgagcaagtc ccagctgatg 1500
aacggtacca gcatggcggc acctcacgtc gccggcgcag tggcgctgct catctccggt 1560
ctgaagcaac agaacatcga gtattcgccg tacagtatta agcgagcgat cagcgtcact 1620
gccaccaaac tgggctatgt agatcccttt gctcagggcc atggcttgct caatgtcgag 1680
aaggcattcg agcatttgac ggagcaccgc cagtccaagg ataatatgct caggttctcc 1740
gtgcgcgtgg gcaacaacgc agacaagggc attcatttgc gtcagggcgt gcagcgtaac 1800
tccatcgatt acaacgttta tatagagccc atcttctaca atgacaagga ggcggatccc 1860
aaggacaagt ttaacttcaa tgtacggcta aatctgattg cctcgcagcc gtgggtgcag 1920
tgtggagctt tcttggatct cagctatggc acccgctcca ttgccgtgcg cgtcgatccc 1980
actggactcc agccaggcgt tcacagcgct gtgattcggg cttatgacac tgactgcgta 2040
cagaagggtt ctctctttga gattcctgtc acggtggtgc agccccatgt gctggagtcg 2100
gatcagaaca cgcccgtctt cgaacccgcc tcttccaagg gagacaacag cgtggagttt 2160
cagccaaaca ccattcaaag agacttcatc ctggtgccag aacgtgctac ttgggcggag 2220
ttgcgtatgc gtataaccga tcccaatcgt ggcgaggaca ttggaaagtt ctttgtacac 2280
acgaaccaac ttcttcccaa gcaatcctgt cgtaagcttg agaccatgaa gatcgtatcg 2340
gttggctcgg aaaacgaatc tataatggct tttaaagtta agtctggcag gattctggag 2400
ctatgcattg ccaagtactg gtccaactac ggccagagtc acctgaagta cagcttgcgt 2460
ttccgtggcg tggaagcgca caatcccaat gcctacgtca tgcatgcggg caggggaatt 2520
cataagctgg agattgaggc cctggttgcc gaggatgtgc agccccagct acagctaaag 2580
```

```
aatgccgaag tggtgctaaa accgaccgag gccaagatct cgccgctaag cgccacacga 2640
gacgtcatcc cagatggacg tcaggtgtat cagaacctgc tggcctttaa cttgaacgtg 2700
gccaaggccg cagatgtgtc gatatacgca ccgatcttta acgacttgtt gtatgaagcg 2760
gagtttgagt cacagatgtg gatgcttttt gatgcaaaca aggccctggt ggccaccggc 2820
gatgctcact cccacacttc cttcacaaag ctcgataagg gcgaatacac aatcagactg 2880
caggtgcgtc acgagaagcg cgacctgctg gagaagatct cggaggcaaa tctggtggcc 2940
tcattcaagc tgactagccc cctcaccctt gatttctatg agaactacaa tcagtgcatc 3000
gtgggaggtc gtaaatacgt ctcgagtccg ctaaggctgt ccactcgggt gctttatatc 3060
gctcctatta cccaagagcg acttaccaag gccaatctgc ccgctcaatg cgcctggctg 3120
agcggcaatc tggtattccc gcaagatgag gtcggacggc gagtggctca gcatccattt 3180
acttacatcc tcaatcccgc tgagaaaaag tcacacacga atggctcgag caacggttcc 3240
agcgctgcag gatccacagc tacggcagct gctgtcacca ctgctaatgg cgcaaaaccg 3300
aaagctccgg cgactccaca agcggccacc tcagtgacca atcctgcggc cggcgatgga 3360
atttctgttc agaacgaccc gcctgtggac agcagtggga gtcccgcctc acccaaaaag 3420
ggcaaggcca atgccgacga ttatgccgaa agttttcgcg actttcaatg ttcgcagatt 3480
gtcaagtgtg aactggaaat ggcagagaaa atctataatg atgtagtcgc tgcccatccc 3540
aagcatttgc aggcaaacct gctacttatc cagaacatcg agtccaatca gctgaagtcg 3600
caactgccgc tgactttcgt caatgctcaa aagacatcgc caccagaggc aggcgagagc 3660
gccgacaagc aaaaggagga tcaaaagaaa gtacgaagcg ccctggagcg aattgttaag 3720
ctggccgaca aggtgatcca ggagaccgat tccgaggcac tgctctccta ctacggtctg 3780
aagaacgaca ctcgtgccga tgcagccaag ataaagacca acatggacaa acagaaaaac 3840
actctcattg aggcgctaag caagaagggc attgctgtgg caaagctggc tgtattagac 3900
gactgtatca aggatagcct ggctgagatc aacgagctgt atacggagat tatcaagttc 3960
gtggacgcca acgactccaa ggccatccag ttcggtctgt ggcacgccta tgcccatggc 4020
cactacggtc gcatgtacaa gtatgtggtt aagctaatcg aggagaagcg aacccgcgat 4080
cacttcgtgg agctggccgc catcaacggc gccctgggtc acgagcacat ccgtactgtc 4140
atcaaccgta tgatgatcac tgcctttccc agcagcttcc gtttgttctg agcactttcc 4200
gacagaatac gcaacaaata ttcacgcttc gaagcgatca ttgttttgta taactaatgt 4260
aatccatatg tatatgaata aatgctatta actgaaaaaa aaaaaaaaa             4309
```

<210> 319
<211> 806
<212> PRT
<213> Bacillus subtilis

<220>
<223> Precursor vpr de la proteasa menor extracelular S08 .114

<400> 319

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

```
Met Asp Asp Ser Ala Pro Tyr Ile Gly Ala Asn Asp Ala Trp Asp Leu
                165                 170                 175
Gly Tyr Thr Gly Lys Gly Ile Lys Val Ala Ile Ile Asp Thr Gly Val
            180                 185                 190
Glu Tyr Asn His Pro Asp Leu Lys Lys Asn Phe Gly Gln Tyr Lys Gly
        195                 200                 205
Tyr Asp Phe Val Asp Asn Asp Tyr Asp Pro Lys Glu Thr Pro Thr Gly
    210                 215                 220
Asp Pro Arg Gly Glu Ala Thr Asp His Gly Thr His Val Ala Gly Thr
225                 230                 235                 240
Val Ala Ala Asn Gly Thr Ile Lys Gly Val Ala Pro Asp Ala Thr Leu
                245                 250                 255
Leu Ala Tyr Arg Val Leu Gly Pro Gly Gly Ser Gly Thr Thr Glu Asn
            260                 265                 270
Val Ile Ala Gly Val Glu Arg Ala Val Gln Asp Gly Ala Asp Val Met
        275                 280                 285
Asn Leu Ser Leu Gly Asn Ser Leu Asn Asn Pro Asp Trp Ala Thr Ser
    290                 295                 300
Thr Ala Leu Asp Trp Ala Met Ser Glu Gly Val Val Ala Val Thr Ser
305                 310                 315                 320
Asn Gly Asn Ser Gly Pro Asn Gly Trp Thr Val Gly Ser Pro Gly Thr
                325                 330                 335
Ser Arg Glu Ala Ile Ser Val Gly Ala Thr Gln Leu Pro Leu Asn Glu
            340                 345                 350
Tyr Ala Val Thr Phe Gly Ser Tyr Ser Ser Ala Lys Val Met Gly Tyr
        355                 360                 365
Asn Lys Glu Asp Asp Val Lys Ala Leu Asn Asn Lys Glu Val Glu Leu
    370                 375                 380
Val Glu Ala Gly Ile Gly Glu Ala Lys Asp Phe Glu Gly Lys Asp Leu
385                 390                 395                 400
Thr Gly Lys Val Ala Val Val Lys Arg Gly Ser Ile Ala Phe Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ala Asp Asn Ala Lys Lys Ala Gly Ala Ile Gly Met Val Val Tyr
            420                 425                 430
Asn Asn Leu Ser Gly Glu Ile Glu Ala Asn Val Pro Gly Met Ser Val
        435                 440                 445
Pro Thr Ile Lys Leu Ser Leu Glu Asp Gly Glu Lys Leu Val Ser Ala
    450                 455                 460
Leu Lys Ala Gly Glu Thr Lys Thr Thr Phe Lys Leu Thr Val Ser Lys
465                 470                 475                 480
Ala Leu Gly Glu Gln Val Ala Asp Phe Ser Ser Arg Gly Pro Val Met
                485                 490                 495
Asp Thr Trp Met Ile Lys Pro Asp Ile Ser Ala Pro Gly Val Asn Ile
            500                 505                 510
Val Ser Thr Ile Pro Thr His Asp Pro Asp His Pro Tyr Gly Tyr Gly
        515                 520                 525
Ser Lys Gln Gly Thr Ser Met Ala Ser Pro His Ile Ala Gly Ala Val
    530                 535                 540
Ala Val Ile Lys Gln Ala Lys Pro Lys Trp Ser Val Glu Gln Ile Lys
545                 550                 555                 560
Ala Ala Ile Met Asn Thr Ala Val Thr Leu Lys Asp Ser Asp Gly Glu
                565                 570                 575
Val Tyr Pro His Asn Ala Gln Gly Ala Gly Ser Ala Arg Ile Met Asn
            580                 585                 590
Ala Ile Lys Ala Asp Ser Leu Val Ser Pro Gly Ser Tyr Ser Tyr Gly
        595                 600                 605
Thr Phe Leu Lys Glu Asn Gly Asn Glu Thr Lys Asn Glu Thr Phe Thr
    610                 615                 620
Ile Glu Asn Gln Ser Ser Ile Arg Lys Ser Tyr Thr Leu Glu Tyr Ser
625                 630                 635                 640
Phe Asn Gly Ser Gly Ile Ser Thr Ser Gly Thr Ser Arg Val Val Ile
```

```
                645                 650                 655
Pro Ala His Gln Thr Gly Lys Ala Thr Ala Lys Val Lys Val Asn Thr
            660                 665                 670
Lys Lys Thr Lys Ala Gly Thr Tyr Glu Gly Thr Val Ile Val Arg Glu
        675                 680                 685
Gly Gly Lys Thr Val Ala Lys Val Pro Thr Leu Leu Ile Val Lys Glu
    690                 695                 700
Pro Asp Tyr Pro Arg Val Thr Ser Val Ser Val Ser Glu Gly Ser Val
705                 710                 715                 720
Gln Gly Thr Tyr Gln Ile Glu Thr Tyr Leu Pro Ala Gly Ala Glu Glu
                725                 730                 735
Leu Ala Phe Leu Val Tyr Asp Ser Asn Leu Asp Phe Ala Gly Gln Ala
            740                 745                 750
Gly Ile Tyr Lys Asn Gln Asp Lys Gly Tyr Gln Tyr Phe Asp Trp Asp
        755                 760                 765
Gly Thr Ile Asn Gly Gly Thr Lys Leu Pro Ala Gly Glu Tyr Tyr Leu
    770                 775                 780
Leu Ala Tyr Ala Ala Asn Lys Gly Lys Ser Ser Gln Val Leu Thr Glu
785                 790                 795                 800
Glu Pro Phe Thr Val Glu
                805
```

<210> 320
<211> 2931
<212> ADN
<213> Bacillus subtilis

<220>
<223> Precursor vpr de la proteasa menor extracelular S08.114

<400> 320

```
gagatatcca catgtccaca aactctatct atattttgta tacgaagtat attcctaact 60
atatatatac acaggtttat tcacttatac acagggttct gtgtataact ccttcgttat 120
acacaaacaa aatccaataa atggtccaaa tgacacaagg atttttttga attttcaaga 180
aatatatact agatctttca catttttct aaatacaaag ggggaaacac attgaaaaag 240
gggatcattc gctttctgct tgtaagtttc gtcttatttt ttgcgttatc cacaggcatt 300
acgggcgttc aggcagctcc ggcttcttca aaaacgtcgg ctgatctgga aaaagccgag 360
gtattcggtg atatcgatat gacgacaagc aaaaaaacaa ccgttatagt ggaattaaaa 420
gaaaaatcct tggcagaagc gaaggaagcg ggagaaagcc aatcgaaaag caagctgaaa 480
accgctcgca ccaaagcaaa aaacaaagca atcaaagcag tgaaaaacgg aaaagtaaac 540
cgggaatatg agcaggtatt ctcaggcttc tctatgaagc ttccagctaa tgagattcca 600
aaacttctag cggtaaaaga cgttaaggca gtgtacccga acgtcacata taaaacagac 660
aatatgaagg ataaagacgt cacaatctcc gaagacgccg tatctccgca aatggatgac 720
agtgcgcctt atatcggagc aaacgatgca tgggatttag gctacacagg aaaaggcatc 780
aaggtggcga ttattgacac tggggttgaa tacaatcacc cagatctgaa gaaaaacttt 840
ggacaatata aaggatacga ttttgtggac aatgattacg atccaaaaga aacaccaacc 900
ggcgatccga ggggcgaggc aactgaccat ggcacacacg tagccggaac tgtggctgca 960
aacggaacga ttaaaggcgt agcgcctgat gccacacttc ttgcttatcg tgtgttaggg 1020
cctggcggaa gcggcacaac ggaaaacgtc atcgcgggcg tggaacgtgc agtgcaggac 1080
ggggcagatg tgatgaacct gtctctcgga aactctttaa acaacccgga ctgggcgaca 1140
agcacagcgc ttgactgggc catgtcagaa ggcgttgtcg ctgttacctc aaacggcaac 1200
agcggaccga acggctggac agtcggatcg ccgggcacat caagagaagc gatttctgtc 1260
ggtgcgactc agctgccgct caatgaatac gccgtcactt tcggctccta ctcttcagca 1320
aaagtgatgg gctacaacaa agaggacgac gtcaaagcgc tcaataacaa agaagttgag 1380
cttgtcgaag cgggaatcgg cgaagcaaag gattttgaag ggaaagacct gacaggcaaa 1440
gtcgccgttg tcaaacgagg cagcattgca tttgtggata aagcggataa cgctaaaaaa 1500
gccggtgcaa tcggcatggt tgtgtataac aacctctctg gagaaattga agccaatgtg 1560
ccaggcatgt ctgtcccaac gattaagctt tcattagaag acggcgaaaa actcgtcagc 1620
gccctgaaag ctggtgagac aaaaacaaca ttcaagttga cggtctcaaa agcgctcggt 1680
```

```
gaacaagtcg ctgatttctc atcacgcggc cctgttatgg atacgtggat gattaagcct 1740
gatatttccg cgccaggggt caatatcgtg agcacgatcc caacacacga tcctgaccat 1800
ccatacggct acggatcaaa acaaggaaca agcatggcat cgcctcatat tgccggagcg 1860
gttgccgtta ttaaacaagc caaaccaaag tggagcgttg aacagattaa agccgccatc 1920
atgaataccg ctgtcacttt aaaggatagc gatggggaag tatatccgca taacgctcaa 1980
ggcgcaggca gcgcaagaat tatgaacgca atcaaagccg attcgctcgt ctcacctgga 2040
agctattcat acggcacgtt cttgaaggaa aacggaaacg aaacaaaaaa tgaaacgttt 2100
acgattgaaa atcaatcttc cattagaaag tcatacacac ttgaatactc atttaatggc 2160
agcggcattt ccacatccgg cacaagccgt gttgtgattc cggcacatca aaccgggaaa 2220
gccactgcaa aagtaaaggt caatacgaag aaaacaaaag ctggcaccta tgaaggaacg 2280
gttatcgtca gagaaggcgg aaaaacggtc gctaaggtac ctacattgct gattgtgaaa 2340
gagcccgatt atccgagagt cacatctgtc tctgtcagcg aagggtctgt acaaggtacc 2400
tatcaaattg aaacctacct tcctgcggga gcggaagagc tggcgttcct cgtctatgac 2460
agcaaccttg atttcgcagg ccaagccggc atttataaaa accaagataa aggttaccag 2520
tactttgact gggacggcac gattaatggc ggaaccaaac ttccggccgg agagtattac 2580
ttgctcgcat atgccgcgaa caaaggcaag tcaagccagg ttttgaccga agaacctttc 2640
actgttgaat aagaaaaagc cctgccgatt cggcagggct ttttaaagat cagtcagcaa 2700
acgcctcctg caataagcga tacgatcgga gcttatcttc aaaatgatgc gtgatggtca 2760
ccaccatgat ttcctctgtt tcatacgcgt tactcaaagc taacagccgc tccttaacct 2820
gttctttcgt accaacaatc attcgatttc gattatcagc aattcgtctc tgttcataag 2880
gagaatacgt attttccgaa cagcttcata cgaggactcc tctaaggata c          2931
```

<210> 321
<211> 1902
<212> PRT
<213> Lactococcus lactis subsp. eremoris

<220>
<223> Precursor de proteinasa de tipo PIII (Lactocepina) S08 .116

<400> 321

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

```
225                 230                 235                 240
Asp Val Glu Lys Phe Thr Asp Thr Val Lys His Gly Arg Tyr Phe Asn
                245                 250                 255
Ser Lys Val Pro Tyr Gly Phe Asn Tyr Ala Asp Asn Asn Asp Thr Ile
            260                 265                 270
Thr Asp Asp Lys Val Asp Glu Gln His Gly Met His Val Ala Gly Ile
        275                 280                 285
Ile Gly Ala Asn Gly Thr Gly Asp Asp Pro Ala Lys Ser Val Val Gly
    290                 295                 300
Val Ala Pro Glu Ala Gln Leu Leu Ala Met Lys Val Phe Ser Asn Ser
305                 310                 315                 320
Asp Thr Ser Ala Lys Thr Gly Ser Ala Thr Val Val Ser Ala Ile Glu
                325                 330                 335
Asp Ser Ala Lys Ile Gly Ala Asp Val Leu Asn Met Ser Leu Gly Ser
            340                 345                 350
Asn Ser Gly Asn Gln Thr Leu Glu Asp Pro Glu Leu Ala Ala Val Gln
        355                 360                 365
Asn Ala Asn Glu Ser Gly Thr Ala Ala Val Ile Ser Ala Gly Asn Ser
    370                 375                 380
Gly Thr Ser Gly Ser Ala Thr Glu Gly Val Asn Lys Asp Tyr Tyr Gly
385                 390                 395                 400
Leu Gln Asp Asn Glu Met Val Gly Ser Pro Gly Thr Ser Arg Gly Ala
                405                 410                 415
Thr Thr Val Ala Ser Ala Glu Asn Thr Asp Val Ile Thr Gln Ala Val
            420                 425                 430
Thr Ile Thr Asp Gly Thr Gly Leu Gln Leu Gly Pro Glu Thr Ile Gln
        435                 440                 445
Leu Ser Ser His Asp Phe Thr Gly Ser Phe Asp Gln Lys Lys Phe Tyr
    450                 455                 460
Ile Val Lys Asp Ala Ser Gly Asn Leu Ser Lys Gly Ala Leu Ala Asp
465                 470                 475                 480
Tyr Thr Ala Asp Ala Lys Gly Lys Ile Ala Ile Val Lys Arg Gly Glu
                485                 490                 495
Phe Ser Phe Asp Asp Lys Gln Lys Tyr Ala Gln Ala Ala Gly Ala Ala
            500                 505                 510
Gly Leu Ile Ile Val Asn Thr Asp Gly Thr Ala Thr Pro Met Thr Ser
        515                 520                 525
Ile Ala Leu Thr Thr Thr Phe Pro Thr Phe Gly Leu Ser Ser Val Thr
    530                 535                 540
Gly Gln Lys Leu Val Asp Trp Val Thr Ala His Pro Asp Asp Ser Leu
545                 550                 555                 560
Gly Val Lys Ile Thr Leu Ala Met Leu Pro Asn Gln Lys Tyr Thr Glu
                565                 570                 575
Asp Lys Met Ser Asp Phe Thr Ser Tyr Gly Pro Val Ser Asn Leu Ser
            580                 585                 590
Phe Lys Pro Asp Ile Thr Ala Pro Gly Gly Asn Ile Trp Ser Thr Gln
        595                 600                 605
Asn Asn Asn Gly Tyr Thr Asn Met Ser Gly Thr Ser Met Ala Ser Pro
    610                 615                 620
Phe Ile Ala Gly Ser Gln Ala Leu Leu Lys Gln Ala Leu Asn Asn Lys
625                 630                 635                 640
Asn Asn Pro Phe Tyr Ala Tyr Tyr Lys Gln Leu Lys Gly Thr Ala Leu
                645                 650                 655
Thr Asp Phe Leu Lys Thr Val Glu Met Asn Thr Ala Gln Pro Ile Asn
            660                 665                 670
Asp Ile Asn Tyr Asn Asn Val Ile Val Ser Pro Arg Arg Gln Gly Ala
        675                 680                 685
Gly Leu Val Asp Val Lys Ala Ala Ile Asp Ala Leu Glu Lys Asn Pro
    690                 695                 700
Ser Thr Val Val Ala Glu Asn Gly Tyr Pro Ala Val Glu Leu Lys Asp
705                 710                 715                 720
```

```
Phe Thr Ser Thr Asp Lys Thr Phe Lys Leu Thr Phe Thr Asn Arg Thr
                725                 730                 735
Thr His Glu Leu Thr Tyr Gln Met Asp Ser Asn Thr Asp Thr Asn Ala
            740                 745                 750
Val Tyr Thr Ser Ala Thr Asp Pro Asn Ser Gly Val Leu Tyr Asp Lys
        755                 760                 765
Lys Ile Asp Gly Ala Ala Ile Lys Ala Gly Ser Asn Ile Thr Val Pro
    770                 775                 780
Ala Gly Lys Thr Ala Gln Ile Glu Phe Thr Leu Ser Leu Pro Lys Ser
785                 790                 795                 800
Phe Asp Gln Gln Gln Phe Val Glu Gly Phe Leu Asn Phe Lys Gly Ser
                805                 810                 815
Asp Gly Ser Arg Leu Asn Leu Pro Tyr Met Gly Phe Phe Gly Asp Trp
            820                 825                 830
Asn Asp Gly Lys Ile Val Asp Ser Leu Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Pro
        835                 840                 845
Ala Gly Gly Asn Phe Gly Thr Val Pro Leu Leu Lys Asn Lys Asn Thr
    850                 855                 860
Gly Thr Gln Tyr Tyr Gly Gly Met Val Thr Asp Ala Asp Gly Asn Lys
865                 870                 875                 880
Thr Val Asp Asp Gln Ala Ile Ala Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ala Leu
                885                 890                 895
Tyr Asn Asp Ile Ser Met Lys Tyr Tyr Leu Leu Arg Asn Ile Ser Asn
            900                 905                 910
Val Gln Val Asp Ile Leu Asp Gly Gln Gly Asn Lys Val Thr Thr Leu
        915                 920                 925
Ser Ser Ser Thr Asn Arg Lys Lys Thr Tyr Tyr Asn Ala His Ser Gln
    930                 935                 940
Gln Tyr Ile Tyr Tyr Asn Ala Pro Ala Trp Asp Gly Thr Tyr Tyr Asp
945                 950                 955                 960
Gln Arg Asp Gly Asn Ile Lys Thr Ala Asp Asp Gly Ser Tyr Thr Tyr
                965                 970                 975
Arg Ile Ser Gly Val Pro Glu Gly Gly Asp Lys Arg Gln Val Phe Asp
            980                 985                 990
Val Pro Phe Lys Leu Asp Ser Lys Ala Pro Thr Val Arg His Val Ala
        995                 1000                1005
Leu Ser Ala Lys Thr Glu Asn Gly Lys Thr Gln Tyr Tyr Leu Thr Ala
    1010                1015                1020
Glu Ala Lys Asp Asp Leu Ser Gly Leu Asp Ala Thr Lys Ser Val Lys
1025                1030                1035                1040
Thr Glu Ile Asn Glu Val Thr Asn Leu Asp Ala Thr Phe Thr Asp Ala
                1045                1050                1055
Gly Thr Thr Ala Asp Gly Tyr Thr Lys Ile Glu Thr Pro Leu Ser Asp
            1060                1065                1070
Glu Gln Ala Gln Ala Leu Gly Asn Gly Asp Asn Ser Ala Glu Leu Tyr
        1075                1080                1085
Leu Thr Asp Asn Ala Ser Asn Ala Thr Asp Gln Asp Ala Ser Val Gln
    1090                1095                1100
Lys Pro Gly Ser Thr Ser Phe Asp Leu Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile
1105                1110                1115                1120
Pro Asp Lys Ile Ser Ser Thr Thr Thr Gly Tyr Glu Ala Asn Thr Gln
                1125                1130                1135
Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Ser Gly Thr Tyr Pro Ala Ala Val Asp
            1140                1145                1150
Gly Thr Tyr Thr Asp Ala Gln Gly Lys Lys His Asp Leu Asn Thr Thr
        1155                1160                1165
Tyr Asp Ala Ala Thr Asn Ser Phe Thr Ala Ser Met Pro Val Thr Asn
    1170                1175                1180
Ala Asp Tyr Ala Ala Gln Val Asp Leu Tyr Ala Asp Lys Ala His Thr
1185                1190                1195                1200
Gln Leu Leu Lys His Phe Asp Thr Lys Val Arg Leu Met Ala Pro Thr
```

```
                1205                1210                1215
Phe Thr Asp Leu Lys Phe Asn Asn Gly Ser Asp Gln Thr Ser Glu Ala
            1220                1225                1230
Thr Ile Lys Val Thr Gly Thr Val Ser Ala Asp Thr Lys Thr Val Asn
        1235                1240                1245
Val Gly His Thr Val Ala Ala Leu Asp Ala Gln His His Phe Ser Val
    1250                1255                1260
Asp Val Pro Val Asn Tyr Gly Asp Asn Thr Ile Lys Val Thr Ala Thr
1265                1270                1275                1280
Asp Lys Asp Gly Asn Thr Thr Thr Glu Gln Lys Thr Ile Thr Ser Ser
                1285                1290                1295
Tyr Asp Pro Asp Met Leu Lys Lys Ser Val Thr Phe Asp Gln Gly Val
            1300                1305                1310
Lys Phe Gly Thr Asn Lys Phe Asn Ala Thr Ser Ala Lys Phe Tyr Asp
        1315                1320                1325
Pro Lys Thr Gly Ile Ala Thr Ile Thr Gly Lys Val Lys His Pro Thr
    1330                1335                1340
Thr Thr Leu Gln Val Asp Gly Lys Gln Ile Pro Ile Lys Asp Asp Leu
1345                1350                1355                1360
Thr Phe Ser Phe Thr Leu Asp Leu Gly Thr Leu Gly Gln Lys Pro Phe
                1365                1370                1375
Gly Val Val Val Gly Asp Thr Thr Gln Asn Lys Thr Phe Gln Glu Ala
            1380                1385                1390
Leu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Val Ala Pro Thr Leu Ser Leu Asp Ser
        1395                1400                1405
Ser Thr Asp Ala Pro Val Tyr Thr Asn Asp Pro Asn Phe Gln Ile Thr
    1410                1415                1420
Gly Thr Ala Thr Asp Asn Ala Gln Tyr Leu Ser Leu Ser Ile Asn Gly
1425                1430                1435                1440
Ser Ser Val Ala Ser Gln Tyr Glu Asp Ile Asn Ile Asn Ser Gly Lys
                1445                1450                1455
Pro Gly His Met Ala Ile Asp Gln Pro Val Lys Leu Leu Glu Gly Lys
            1460                1465                1470
Asn Val Leu Thr Val Ala Val Thr Asp Ser Glu Asp Asn Thr Thr Thr
        1475                1480                1485
Lys Asn Ile Thr Val Tyr Tyr Glu Pro Lys Lys Thr Leu Ala Ala Pro
    1490                1495                1500
Thr Val Thr Pro Ser Thr Thr Glu Pro Ala Gln Thr Val Thr Leu Thr
1505                1510                1515                1520
Ala Asn Ala Ala Ala Thr Gly Glu Thr Val Gln Tyr Ser Ala Asp Gly
                1525                1530                1535
Gly Lys Thr Tyr Gln Asp Val Pro Ala Ala Gly Val Thr Ile Thr Ala
            1540                1545                1550
Asn Gly Thr Phe Lys Phe Lys Ser Thr Asp Leu Tyr Gly Asn Glu Ser
        1555                1560                1565
Pro Ala Val Asp Tyr Val Val Thr Asn Ile Lys Ala Asp Asp Pro Ala
    1570                1575                1580
Gln Leu Gln Ala Ala Lys Gln Glu Leu Thr Asn Leu Ile Ala Ser Ala
1585                1590                1595                1600
Lys Thr Leu Ser Ala Ser Gly Lys Tyr Asp Asp Ala Thr Thr Thr Ala
                1605                1610                1615
Leu Ala Ala Ala Thr Gln Lys Ala Gln Thr Ala Leu Asp Gln Thr Asn
            1620                1625                1630
Ala Ser Val Asp Ser Leu Thr Gly Ala Asn Arg Asp Leu Gln Thr Ala
        1635                1640                1645
Ile Asn Gln Leu Ala Ala Lys Leu Pro Ala Asp Lys Lys Thr Ser Leu
    1650                1655                1660
Leu Asn Gln Leu Gln Ser Val Lys Asp Ala Leu Gly Thr Asp Leu Gly
1665                1670                1675                1680
Asn Gln Thr Asp Pro Ser Thr Gly Lys Thr Phe Thr Ala Ala Leu Asp
                1685                1690                1695
```

```
Asp Leu Val Ala Gln Ala Gln Ala Gly Thr Gln Thr Asp Asp Gln Leu
            1700                1705                1710
Gln Ala Thr Leu Ala Lys Ile Leu Asp Glu Val Leu Ala Lys Leu Ala
        1715                1720                1725
Glu Gly Ile Lys Ala Ala Thr Pro Ala Glu Val Gly Asn Ala Lys Asp
    1730                1735                1740
Ala Ala Thr Gly Lys Thr Trp Tyr Ala Asp Ile Ala Asp Thr Leu Thr
1745                1750                1755                1760
Ser Gly Gln Ala Ser Ala Asp Ala Ser Asp Lys Leu Ala His Leu Gln
                1765                1770                1775
Ala Leu Gln Ser Leu Lys Thr Lys Val Ala Ala Ala Val Glu Ala Ala
            1780                1785                1790
Lys Thr Val Gly Lys Gly Asp Gly Thr Thr Gly Thr Ser Asp Lys Gly
        1795                1800                1805
Gly Gly Gln Gly Thr Pro Ala Pro Ala Pro Gly Asp Thr Gly Lys Asp
    1810                1815                1820
Lys Gly Asp Glu Gly Ser Gln Pro Ser Ser Gly Gly Asn Ile Pro Thr
1825                1830                1835                1840
Lys Pro Ala Thr Thr Thr Ser Thr Thr Thr Asp Asp Thr Thr Asp Arg
                1845                1850                1855
Asn Gly Gln Leu Thr Ser Gly Lys Gly Ala Leu Pro Lys Thr Gly Glu
            1860                1865                1870
Thr Thr Glu Arg Pro Ala Phe Gly Phe Leu Gly Val Ile Val Val Ser
        1875                1880                1885
Leu Met Gly Val Leu Gly Leu Lys Arg Lys Gln Arg Glu Glu
    1890                1895                1900
```

<210> 322
<211> 8115
<212> ADN
<213> Lactococcus lactis

<220>
<223> Precursor de proteinasa de tipo PIII (Lactoeepin) S08.116

<400> 322

```
ttttgaattg tttgccttta aaacgattca ttactctgtc ctctctgtct tttttctcaa 60
ttttacacta aaatagattt tttggaaaac tttgcaacag aaccagatct atcaactcta 120
cttgacgaag agccaatttc taaaagaact ggctgttatt tcatcttact cggttaagcc 180
ttaattcgtt gtcgcaagct tcttataact atctagcgca tccgcaagat ccttgtcttt 240
aatcgtcaca tgctgattct tcaatacctg actgataacg cgttgcatga tgcttgaatc 300
gcgagaccat ttagcgtaaa cgctggcagt tagcgccttt ttactgctag taaaggtgcc 360
tttggcggga tggttaatca ttttaataac ttcatacccg tctgtcactt tgactggggt 420
ctgcgtgtag tcaccatttt ttaatttgta ggcagcatcc ttaaatgtgg catcgagcgt 480
tttattgttt aattcaaaac taatcttccc gccgttatct ttagtcgcag tatcaatgga 540
atcagttttc gcaagcatgg caaaatcctt gccagctgct aaatcactga taacttgctt 600
agcagtgtcc tcgtcgctag ttagaatatg ttggacagtc actttgggct gataggtctt 660
ccaagcggcc ttgagctggc tttcagaaac ctttttttaac tttttcagtg caacttcact 720
taaaaagttg gttcgtaggc tttccttgaa gctactgcga ctgaaaccgt tttgacttaa 780
gaaagcatcg aaattttcgc cgtattgttg tttgtagcta tcataggcat cattaactgt 840
tttagtgcta accgattttc cataggcatg attcaatgca cgataaatga gcatgttagc 900
aagcatggtc tttgtcgttg gtgactgttt gagttccttg tacaagctac tttcagtcac 960
cttgccacct gaataggtcg caactgtttg gtcggtctga tttgactgac aaccgcttag 1020
cagcagtaaa gcagttgcgg tacttgccaa taatacttta aggcgcattt ttttcttcat 1080
cgattcggtc tcctctgaaa tgcttacagt aaacgttgtg tatttattct agcgatggca 1140
attgagaatt tcaattcaaa tactcatttt ctaataagtg ctaaaaattt caaaacatct 1200
tagtctgtaa acggctaaat aataacgcta aaagttaatt tacagataaa aaaattaata 1260
agaagattaa aattttcgtt gaatttgttc ttcaatagta tataatataa tagtatataa 1320
```

attatattat ataatataat cttaactaca tcaagcgtag gctttgattt ggttatgaaa 1380
acttttggaa agtggaggat attggatgca aaggaaaaag aaagggctat cgatcttgtt 1440
acagtaaacg ttgtgtattt attctagcga tggcaattga gaatttcaat tcaaatactc 1500
attttctaat aaytgctaaa aatttcaaaa catctatagt ctgtaaacgg ctaaataata 1560
acgctaaaag ttaatttaca gataaaaaaa ttaatagaag attaaaattt tcgttgaatt 1620
tgttcttcaa tagtatataa tataatagta tataatatta tattatataa tataatctta 1680
actacatcaa gcgtaggctt tgatttggtt atgaaacttt tggaaagtgg aggatattgg 1740
atgcaaagga aaaagaaagg gctatcgatc ttgttagccg gtacagtcgc tttaggggcg 1800
ctggctgtct tgccagtcgg cgaaatccaa gcaaaggcgg ctatctcgca gcaaactaag 1860
ggatcatcac tcgcaaatac ggtgacggct gcgactgcta agcaagcggc cactgacaca 1920
actgcagcga caacgaatca agcgattgct acacagttgg cggctaaagg tattgattac 1980
aataagctga ataaagttca gcagcaagat atttatgttg acgtcattgt tcaaatgagc 2040
gcagcgcctg cctctgaaaa cggcatttta agaactgatt actccagcac ggcggagatt 2100
cagcaggaga ccaataaagt gatcgcggct caggcaagcg ttaaagcagc tgttgaacaa 2160
gtcacccaac aaactgccgg tgaaagttat ggctatgtcg ttaacggctt ttcaactaaa 2220
gttagggttg ttgatatccc taaactgaaa caaattgccg gagttaaaac agtcacattg 2280
gcgaaagttt attatccgac tgatgctaag gcaaactcga tggcgaatgt gcaagccgta 2340
tggtccaatt acaaatataa aggtgaaggc acagttgtct cggttattga cagtggcatt 2400
gatccaacac ataaagacat gcggctaagc gatgataaag acgttaaact aaccaaatct 2460
gatgttgaaa aattcactga taccgttaag catggccgct attttaattc aaaagtgcca 2520
tatgggttta attacgctga taataacgac accattacag atgataaggt tgacgaacaa 2580
cacggcatgc atgttgctgg gatcatcggt gctaacggga caggtgacga tccagccaag 2640
tctgttgtcg gagttgcacc agaagcacag ctactggcaa tgaaagtttt cagcaactct 2700
gacacttctg caaaaaccgg gtcagctacc gtggtttctg ccattgaaga ctcggcaaaa 2760
atcggtgccg atgtcctcaa catgtcctta ggatctaatt caggcaacca aaccttggag 2820
gatccagaac ttgctgcggt gcaaaatgct aacgaatcag gaacagccgc cgtcatttct 2880
gctgggaact caggaacatc cggttcagca actgaaggcg tcaacaaaga ttattacggt 2940
ttgcaagaca atgaaatggt gggatcgcca gggacatcac gaggagcgac cacagttgct 3000
tccgctgaaa acacggatgt catcactcag gcagtgacca ttacagatgg tacaggttta 3060
cagcttggac cggaaaccat tcagctttca agccacgatt tcactggtag ctttgaccaa 3120
aagaagtttt atattgttaa agatgctagt ggcaacctca gcaaaggggc attagccgac 3180
tatactgctg acgctaaagg caaaattgcc atcgttaaac gtggcgaatt tagctttgat 3240
gacaaacaaa aatacgccca agccgctggt gctgctggct tgatcattgt caacaccgat 3300
ggcacagcaa caccgatgac ttctattgcg ttaaccacca ccttcccaac atttgggctc 3360
tccagtgtaa ccggtcaaaa gctggttgac tgggtcacag cacacccgga tgatagtctc 3420
ggtgtcaaga ttaccctggc gatgttacca aatcagaaat atactgaaga caagatgtct 3480
gacttcacat cctatgggcc agtttccaat ctttccttca aaccagatat taccgcacca 3540
ggcggcaaca tctggtcaac gcaaaacaac aatggctaca caaatatgtc tggtacgtca 3600
atggcctcgc catttattgc cggttcacaa gcattgttga aacaagcatt gaataacaaa 3660
aacaacccat tttatgctta ctacaaacaa cttaaaggga cagcgctcac cgattttctt 3720
aagacagttg agatgaatac tgcccagcca atcaacgata ttaactacaa taatgttatc 3780
gtatcgccgc ggcggcaagg ggccggtctg gttgatgtga aggcagccat tgatgcatta 3840
gaaaagaatc cgtcaacggt tgtcgccgaa aacggctacc cggcagttga attgaaagac 3900
ttcacgagta cggacaagac ctttaaactc accttcacga atcgcacgac ccatgaacta 3960
acctatcaaa tggacagtaa tacggatact aatgccgttt atacatcagc gactgaccct 4020
aattctgggg ttttgtatga caagaagatt gatggagcag ccattaaagc tggcagtaac 4080
ataactgtgc ctgctgggaa aacggcgcag attgaattca cactatcttt gccgaagtct 4140
tttgaccaac agcaatttgt tgaaggtttt ctgaacttta agggtagcga tggatcgcgc 4200
ttgaacttgc catacatggg ctttttttggt gactggaatg acggtaagat tgtcgatagt 4260
ctcaatggga tcacttatag tcctgctggt ggtaattttg gcaccgtgcc actattgaaa 4320
aacaaaaata caggcactca atattatggc ggcatggtca cagacgctga tggcaacaag 4380
acagttgacg atcaggcgat tgctttttcg agtgacaaga atgccttata taatgacatc 4440
agcatgaagt attatctatt gcgcaatatc agcaacgtcc aagttgatat tcttgatggt 4500
cagggcaata aagttacgac tctcagcagt tccaccaatc ggaagaagac ctattataat 4560
gctcattcgc agcagtacat ctactacaat gctccagcgt gggatggcac ctattatgat 4620
caacgtgatg gcaacatcaa gacggctgat gatggcagtt atacttatcg tatttccggt 4680
gtaccggaag gcggcgacaa acgtcaagtg tttgatgtgc ctttcaagct cgactctaag 4740
gcgccgacag ttcgtcatgt cgctttgtca gccaaaacgg aaaatgggaa aacccagtat 4800
tatttgacag ctgaagccaa ggatgatttg agtggtcttg atgccaccaa gagcgttaaa 4860
actgaaatta atgaagtgac gaatcttgat gctaccttta ccgatgctgg gacaacggct 4920
gatgggtaca ccaaaattga aacgccatta tctgatgaac aggcccaagc acttggcaat 4980

ggcgacaatt cggctgagct gtacttgact gataatgcat ccaatgccac tgatcaagat 5040
gccagcgttc agaagccggg gtctacatcg tttgatttaa ttgtgaacgg cggcggtatc 5100
ccagacaaga tctcaagtac cacaaccggc tacgaagcca atactcaagg tggcgggacg 5160
tatacgttta gtggaacgta tccagcagcg gttgacggta cttacactga tgcacaagga 5220
aagaaacatg atttgaacac aacctacgat gctgcgacta acagtttcac tgcctcaatg 5280
ccggtcacga atgctgatta cgccgcgcaa gtggatctat atgccgataa ggcgcatacc 5340
cagttgctta aacattttga caccaaagtt cggctgatgg cgccaacctt tactgatttg 5400
aaattcaaca atggctcgga tcagacctct gaagcgacca tcaaggttac agggacggtt 5460
agtgctgaca ccaagacagt taatgttggc cacaccgtag cagcacttga tgcacaacat 5520
cactttagtg ttgatgtacc ggttaattat ggtgacaata ccatcaaggt gaccgccacc 5580
gacaaagatg gcaacaccac gacggagcaa aagacgatta cctcgtctta tgatcctgat 5640
atgttgaaga agtctgtgac gttcgatcaa ggtgtgaaat ttggtaccaa taaattcaat 5700
gccacctcgg ctaagttcta tgaccctaag accgggattg cgacgattac tggtaaggtc 5760
aagcacccaa cgacaacgtt gcaggttgat ggtaagcaaa ttccaatcaa ggatgatctg 5820
actttcagtt tcactttaga tttaggtact cttggacaaa aaccgtttgg ggttgttgtg 5880
ggtgacacca ctcaaaacaa aaccttccaa gaagcgttgt ccttcatttt ggatgcagtg 5940
gctccaacat tgtcattgga tagctcgaca gatgcaccgg tttataccaa cgatccaaac 6000
ttccagatta ccggaacggc cactgacaat gcgcaatatc tgagtctgtc aattaacggc 6060
agttctgtcg ccagccaata cgaagacatc aacatcaata gcggcaaacc aggtcatatg 6120
gctattgatc agcccgttaa attgctcgaa ggcaaaaacg tgctgactgt tgctgttaca 6180
gatagcgaag acaacaccac gaccaagaac atcacagttt actacgaacc aaagaaaaca 6240
ctggcagcac caactgtgac gccaagtacc actgaaccag cccaaacggt gactctgacg 6300
gcaaacgctg ccgcaacggg cgaaacggtt cagtatagtg ctgatggtgg caagacatat 6360
caggatgttc cggcagccgg tgtcacgatc acggcaaatg gcaccttcaa gtttaagtcg 6420
actgatttat acggtaatga atcaccagcc gtcgactatg ttgtcaccaa tatcaaggcc 6480
gatgatcctg cacaattgca ggcagctaag caggaactga ctaatctgat tgcttccgcc 6540
aaaacgctaa gtgccagcgg taagtatgat gatgccacaa cgactgcttt agcagcggca 6600
acgcagaagg cacaaacggc gcttgatcag acgaacgcct cagttgattc acttactggt 6660
gccaatcgag acctgcaaac tgcgatcaat caattagctg ccaagttacc tgcagataag 6720
aagacttcgc tgcttaacca gttgcaatct gtgaaggatg cgctgggaac ggacttgggc 6780
aatcaaactg atccaagcac tggcaaaaca tttacggcag cgttagacga cctagtggca 6840
caagctcaag caggcacgca aacggacgac cagcttcaag caactcttgc caagatactt 6900
gatgaagtat tagcaaaact tgcggagggt attaaagcgg caacaccggc tgaggttggc 6960
aatgctaaag atgctgcaac tggcaaaact tggtatgccg acattgctga cacattgacg 7020
tctggtcaag ccagtgctga tgcgtctgac aagcttgcac atttacaagc tttgcaaagt 7080
ctgaaaacga aggtggcagc tgccgttgaa gcggccaaga cagttggtaa aggcgacggt 7140
acaaccggta ctagcgacaa aggcggcggt caaggtaccc cggcgcccgc tccaggcgac 7200
acaggtaagg acaaaggaga tgagggcagc cagcctagtt ctggcggtaa tatcccaaca 7260
aagccagcca caacgacgtc aacgaccacg gatgatacga ctgatcgtaa tggtcaactt 7320
acatccggta ctagcgacaa aggcggcggt caaggtaccc cggcgcccgc tccaggcgac 7380
ataggtaagg acaaaggcga tgagggcagc cagcctagtt ctggcggtaa tatcccaaca 7440
aatccagcca caacgacgtc aacgaccacg gatgatacga ctgatcgtaa tggtcaactt 7500
acatccggta agggagcatt acccaagaca ggagagacaa ctgagcggcc agcgtttggc 7560
ttcttgggtg tcattgtggt cagtctgatg ggggtattag gattgaaacg gaaacaacgt 7620
gaagaatagc ctgtccatgc gttgcgttta gggcagcagc gtatcgacaa aaagaaaagg 7680
gcgctacgat atttggagtt gaggttcaaa gtcaaatggt actgatgacc ggtaaaattt 7740
aatattttga accttgctta ggcagctgac ttcacattgt tgagatcagc tgcctttgc 7800
ttatagttca ttgagtagaa acggttctgt tgcgaagttt gaaaatcaaa cgcgcccgct 7860
ctgaactcca aatatcttag gctgttattc ccattaatac cttgatttca gtagacaccg 7920
aaaagccgaa gagcgttcca tttcttcggt tatttttata tattcctcga agggtctcca 7980
tgcccttaat cgtggaagag gctgtacgga gactttgata aaatttaatc cgtcgtttaa 8040
taggtcgatg gtcttgttct attaaattgt taagatactt cacagttcgg tgctctgtct 8100
tagtatataa accca 8115

<210> 323
<211> 1101
<212> PRT
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Precursor de la isoforma I-CRR, proteasa 1 similar a furina

(Furina-I) S08.048

<400> 323

```
Met Lys Asn Asp Val Val Arg Trp Ser Arg Gln Pro Thr Ser Asn Thr
 1               5                  10                  15
Thr Asn Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Asp Ser Asn Ser Thr His Lys
            20                  25                  30
His Arg Ser Lys Ser Asn Lys Leu Asn Ala Arg Gln Leu Gly Ser Asn
        35                  40                  45
Ala Ala Arg Ser Cys Gln Gln Arg Ser Ser Val Ala Thr Thr Leu Glu
    50                  55                  60
Asp Glu Gln Gln Thr Ile Ile Glu Cys Asp Ile Gly Asn Phe Asn Phe
65                  70                  75                  80
Asp Cys Asn Leu Phe Lys Thr Ser Phe Leu Thr Gln His Lys Gln Lys
                85                  90                  95
Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ser Lys Ser Lys Ser Asn Arg Ser Arg Pro
            100                 105                 110
Leu Ala Lys Thr Lys Ala Val Phe Leu Leu Ala Leu Gln Phe Ser Ala
        115                 120                 125
Val Val Phe Leu Cys Asn Ile Asn Val Gly Phe Val Ala Gly Ser Val
    130                 135                 140
Ala Thr Ala Ala Ser Ser Ala Gly Gly Ser Ser Pro Ala Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160
Ser Ala Pro Ser Ser Pro Pro Thr Val Ala Val Pro Pro Pro Pro Pro
                165                 170                 175
Pro Ser Ser Ala Leu Lys Val Asp Pro Asn Gly Gln Ser Pro Val Leu
            180                 185                 190
Pro Pro Tyr Val Leu Asp Tyr Glu Thr Gly Gly Lys Ala Lys Leu Thr
        195                 200                 205
Pro Asn Asn Gly Lys Phe Gly Gln Ser Gly Ser Ser Gly Ser Asn Asn
    210                 215                 220
Asn His Ile Val Gly His Tyr Thr His Thr Trp Ala Val His Ile Pro
225                 230                 235                 240
Asn Gly Asp Asn Gly Met Ala Asp Ala Val Ala Lys Asp His Gly Phe
                245                 250                 255
Val Asn Leu Gly Lys Ile Phe Asp Asp His Tyr His Phe Ala His His
            260                 265                 270
Lys Val Ser Lys Arg Ser Leu Ser Pro Ala Thr His His Gln Thr Arg
        275                 280                 285
Leu Asp Asp Asp Asp Arg Val His Trp Ala Lys Gln Gln Arg Ala Lys
    290                 295                 300
Ser Arg Ser Lys Arg Asp Phe Ile Arg Met Arg Pro Ser Arg Thr Ser
305                 310                 315                 320
Ser Arg Ala Met Ser Met Val Asp Ala Met Ser Phe Asn Asp Ser Lys
                325                 330                 335
Trp Pro Gln Met Trp Tyr Leu Asn Arg Gly Gly Gly Leu Asp Met Asn
            340                 345                 350
Val Ile Pro Ala Trp Lys Met Gly Ile Thr Gly Lys Gly Val Val Val
        355                 360                 365
Thr Ile Leu Asp Asp Gly Leu Glu Ser Asp His Pro Asp Ile Gln Asp
    370                 375                 380
Asn Tyr Asp Pro Lys Ala Ser Tyr Asp Val Asn Ser His Asp Asp Asp
385                 390                 395                 400
Pro Met Pro His Tyr Asp Met Thr Asp Ser Asn Arg His Gly Thr Arg
                405                 410                 415
Cys Ala Gly Glu Val Ala Ala Thr Ala Asn Asn Ser Phe Cys Ala Val
            420                 425                 430
Gly Ile Ala Tyr Gly Ala Ser Val Gly Gly Val Arg Met Leu Asp Gly
        435                 440                 445
Asp Val Thr Asp Ala Val Glu Ala Arg Ser Leu Ser Leu Asn Pro Gln
    450                 455                 460
```

```
His Ile Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Asp Asp Asp Gly Lys
465                 470                 475                 480
Thr Val Asp Gly Pro Gly Glu Leu Ala Ser Arg Ala Phe Ile Glu Gly
                485                 490                 495
Thr Thr Lys Gly Arg Gly Gly Lys Gly Ser Ile Phe Ile Trp Ala Ser
            500                 505                 510
Gly Asn Gly Gly Arg Glu Gln Asp Asn Cys Asn Cys Asp Gly Tyr Thr
        515                 520                 525
Asn Ser Ile Trp Thr Leu Ser Ile Ser Ser Ala Thr Glu Glu Gly His
    530                 535                 540
Val Pro Trp Tyr Ser Glu Lys Cys Ser Ser Thr Leu Ala Thr Thr Tyr
545                 550                 555                 560
Ser Ser Gly Gly Gln Gly Glu Lys Gln Val Val Thr Thr Asp Leu His
                565                 570                 575
His Ser Cys Thr Val Ser His Thr Gly Thr Ser Ala Ser Ala Pro Leu
            580                 585                 590
Ala Ala Gly Ile Ala Ala Leu Val Leu Gln Ser Asn Gln Asn Leu Thr
        595                 600                 605
Trp Arg Asp Leu Gln His Ile Val Val Arg Thr Ala Lys Pro Ala Asn
    610                 615                 620
Leu Lys Asp Pro Ser Trp Ser Arg Asn Gly Val Gly Arg Arg Val Ser
625                 630                 635                 640
His Ser Phe Gly Tyr Gly Leu Met Asp Ala Ala Glu Met Val Arg Val
                645                 650                 655
Ala Arg Asn Trp Lys Ala Val Pro Glu Gln Gln Arg Cys Glu Ile Asn
            660                 665                 670
Ala Pro His Val Asp Lys Val Ile Pro Pro Arg Thr His Ile Thr Leu
        675                 680                 685
Gln Leu Thr Val Asn His Cys Arg Ser Val Asn Tyr Leu Glu His Val
    690                 695                 700
Gln Ala Lys Ile Thr Leu Thr Ser Gln Arg Arg Gly Asp Ile Gln Leu
705                 710                 715                 720
Phe Leu Arg Ser Pro Ala Asn Thr Ser Val Thr Leu Leu Thr Pro Arg
                725                 730                 735
Ile His Asp Asn Ser Arg Ser Gly Phe Asn Gln Trp Pro Phe Met Ser
            740                 745                 750
Val His Thr Trp Gly Glu Ser Pro Gln Gly Asn Trp Gln Leu Glu Ile
        755                 760                 765
His Asn Glu Gly Arg Tyr Met Ala Gln Ile Thr Gln Trp Asp Met Ile
    770                 775                 780
Phe Tyr Gly Thr Glu Thr Pro Ala Gln Pro Asp Asp Val Ala Asn Pro
785                 790                 795                 800
Ser Gln Ser Asn Gln Phe Asn Leu Tyr Gly Asn Asp Met Ala His Asn
                805                 810                 815
Asp Val Glu Tyr Asp Ser Thr Gly Gln Trp Arg Asn Met Gln Gln Val
            820                 825                 830
Gly Glu Val Gly Met Thr Arg Asp His Ser Asn Thr Ala Ala Cys Leu
        835                 840                 845
Lys Trp Ser Asp Arg Lys Cys Leu Glu Cys Asn Asp Ser Ala Tyr Met
    850                 855                 860
Phe Glu Asp Gln Cys Tyr Asp Val Cys Pro Val His Thr Tyr Pro Leu
865                 870                 875                 880
Asp Lys Phe Gln Ala Glu Glu Asp Glu Gln Asp Asp Glu Val Thr Arg
                885                 890                 895
Gly Pro Val Asn Pro Tyr Ser Ser Ser Pro Met Asp His Ser Leu Leu
            900                 905                 910
Met Ser Asn Ser Leu Asp Asp Lys Gln Asp Pro Leu Gln Ala Glu Asp
        915                 920                 925
Arg Arg Arg Arg Ser Ser Leu Thr Gln Leu Val Glu Val Pro Ser Arg
    930                 935                 940
Val Cys Ala Ala Cys Asp Arg Ser Cys Leu Glu Cys Tyr Gly Ala Leu
```

```
945                 950                 955                 960
Ala Ser Gln Cys Ser Thr Cys Ser Pro Gly Ser Gln Leu Arg Lys Ile
                965                 970                 975
Leu Asn Glu Thr Phe Cys Tyr Ala Tyr Val Val Arg Ser Thr Gly Met
            980                 985                 990
Ala Ser Val Val Asp Ile Ser Lys Met Asp Asp Arg Asp Thr Gln Gln
        995                 1000                1005
Tyr Met Thr Gly Thr Thr Val Leu Leu Leu Val Ser Val Ile Phe Thr
    1010                1015                1020
Leu Met Gly Val Ala Val Ala Gly Gly Ile Val Tyr His Arg Arg Ala
1025                1030                1035                1040
Met Ala Arg Ser Asn Glu Leu Tyr Ser Arg Val Ser Leu Val Pro Gly
                1045                1050                1055
Asp Glu Ser Asp Ser Asp Glu Asp Glu Leu Phe Thr Ala His Phe Pro
            1060                1065                1070
Ala Arg Lys Ser Gly Val Asn Ile Tyr Arg Asp Glu Ala Pro Ser Glu
        1075                1080                1085
Lys Ile Phe Glu Glu Asp Glu Ile Ser His Leu Val Pro
    1090                1095                1100
```

<210> 324
<211> 3781
<212> ADN
<213> Drosophila melanogaster
<220>
<223> Precursor de la isoforma I-CRR, proteasa 1 similar a furina (Furina-I) S08.048

<400> 324

```
gacaacaaca aatttaaatt gagattttcc atattatcaa aagttacagg cgcctatttt 60
gcagttatca gtctgaagtc ggtgtgaagt gctatcctgg acttttcgtt ttagtcaccc 120
cttggcctca tctaacatcc acttaattga aatagaacat ttgcatctca gcctcacaac 180
caatatcccg agcaacgtgc acaaaaacta ttggaaaaat cctaacccac aatgaaaaac 240
gacgtcgtgc gatggagcag gcagccaact agcaacacca ctaacagcag cagcagcagt 300
agaagcgata gcaacagcac tcataagcac agaagcaaaa gcaacaaatt aaatgctcga 360
caattagggt caaatgctgc cagaagttgt cagcaaagat cctctgtggc aacaacacta 420
gaagatgaac aacaaacaat cattgaatgt gatataggaa atttcaattt cgattgcaat 480
ttattcaaaa ctagtttttt aacgcaacac aaacagaaac gtagtggcaa gagcagcagc 540
aaaagtaaga gcaacagaag tagaccccta gcgaaaacga aagcggtgtt tctattagct 600
ctgcaattta gtgccgtagt ttttttatgt aatattaatg tcggtttcgt ggccggaagt 660
gtggcaactg cggcatcatc ggcaggcggc tcatcgccgg cagctccatc atctgcgccc 720
tcatccccgc ccacagttgc tgtaccaccg ccgccgccac cttcgtcggc actcaaagtg 780
gatccaaatg gtcagtcacc agtgctgccg ccctacgttc tcgattatga gacgggggc 840
aaggccaagc taacgccaaa caatggcaag ttcggccaat cgggcagttc cgggagcaat 900
aacaaccaca tcgtcggaca ctatacccac acctgggcgg tgcacatacc aaacggcgat 960
aatggcatgg ccgatgcggt tgccaaggat cacggattcg tcaatttggg caagatcttc 1020
gatgatcact accacttcgc acatcacaag gtctcgaagc ggtcgctctc ccccgccacg 1080
catcaccaaa ctcgcctgga tgacgacgat cgcgtccact gggcgaagca gcagcgggcc 1140
aagtcgcgat ccaaacggga ctttatccgc atgcgaccct cacggacctc ctcgcgagcc 1200
atgtcgatgg tggacgccat gtcctttaac gactccaagt ggccgcagat gtggtatctg 1260
aatcgtggtg gtggcctgga catgaatgtg atacccgcct ggaagatggg cataaccggc 1320
aagggcgtgg tggtgacaat tctggatgat ggcctggaat ccgatcatcc ggacatacag 1380
gataactacg atcccaaagc ctcgtacgat gtgaatagcc acgacgacga tccgatgccg 1440
cattacgata tgacggactc gaaccgccat ggaactcgct gtgccggcga ggtggcagcc 1500
accgccaaca attcgttctg cgcggtgggt attgcctacg gcgccagtgt gggcggagtc 1560
aggatgctgg acggagacgt cacggatgcg gttgaggcac ggtcgctgtc gctgaatccg 1620
cagcacattg acatatacag tgcctcctgg ggacccgatg acgatggcaa gacggtggac 1680
ggacccggcg aactggcatc gcgcgccttt atcgagggca caactaaggg acgcggcggc 1740
```

```
aagggcagca tcttcatatg ggcatcgggc aatggtgggc gggagcagga taactgcaac 1800
tgcgacggct acacgaactc catctggacg ctgtccatct ccagtgccac ggaggagggc 1860
catgtgccct ggtactcgga gaagtgcagc tccacgctgg ccaccaccta cagcagcggc 1920
gggcagggcg agaagcaggt ggtcaccacg gacctgcacc actcgtgcac tgtctcccac 1980
acgggcacct cggcgtcggc cccgctcgcc gctggcatag ccgccctggt gctgcagtcc 2040
aaccagaatc tcacctggcg cgatctgcag cacattgttg tgcgcaccgc caagccggcg 2100
aaccttaagg accccagctg gtcacgcaat ggggtggggc ggcgggtgag ccactccttt 2160
ggctacggat tgatggacgc cgccgagatg gtgcgcgtgg cccgcaactg gaaggcggtg 2220
ccggagcagc agcggtgcga gattaacgct ccccatgtcg acaaggtcat tccacctcgt 2280
acccatatca ccctgcaact gacggttaat cactgtcgat cggtcaatta cctggagcac 2340
gtccaggcca agattacgct aacgtcgcag agacgaggag acattcagct ctttttgagg 2400
tctcccgcaa acaccagtgt cacgctccta acgcctagga tacatgacaa ctctcgttcc 2460
ggattcaatc aatggccctt catgtctgtg cacacctggg gagagtcgcc gcaaggaaac 2520
tggcagctgg agatccacaa cgagggtcgc tatatggcac aaatcacaca atgggatatg 2580
atattctacg gcaccgaaac gcccgcccaa cccgatgacg tggccaatcc cagccagtcg 2640
aaccagttca atctgtacgg caacgatatg gcccacaatg acgtcgagta cgattccacc 2700
ggccagtgga ggaatatgca gcaggtgggc gaggtgggca tgacccgaga tcacagcaac 2760
accgccgcgt gccttaagtg gagcgatcgc aagtgcttag agtgcaatga ctccgcctat 2820
atgttcgagg accagtgcta cgatgtctgc ccggtgcaca catatccatt ggacaagttc 2880
caagcagagg aggatgagca ggatgacgag gtgacaaggg gtccggttaa tccctacagc 2940
agctccccca tggatcattc cctgttgatg tccaacagct tggatgacaa gcaagatcct 3000
ctgcaggcgg aggatcgacg tcgtcgtagt tcactcaccc aactggtgga ggtgccttct 3060
cgggtctgtg ccgcctgcga tcggagctgc ttggagtgct acggtgccct ggcctcccag 3120
tgcagcacct gctccccggg cagccaactg cgtaagatcc tgaacgagac cttctgctat 3180
gcctatgtgg tgcgtagcac gggaatggcc agtgtggtgg acatttccaa aatggacgat 3240
agagataccc agcaatatat gactggcaca attgtgctcc ttttggtttc ggtgattttc 3300
accctgatgg gcgtagcagt ggccggtggc atcgtgtatc atcgaagggc aatggctcga 3360
tccaacgaac tatactcccg agtttcccta gtccccggtg acgaaagtga ctctgacgag 3420
gatgaactgt ttacggccca cttcccagcg agaaagagtg gtgttaatat atatcgcgat 3480
gaagcgccca gcgaaaagat attcgaggaa gatgagatca gccacttggt accctaaata 3540
atcaaaacaa gttattagtt aggtcatgca tttagccatc ctcataacca ccagaaatat 3600
atctatatgt taagcaaccg acaaacgcat ttttggtcta tattttgtta cattcgacgg 3660
cattacagct cctttatttc aagccaaaat agattaaagt attaaatgta aaagaaaaaa 3720
aatcaaaact aattatttgt aatatttatg ccttaataaa atgattttaa ctgaaaaaaa 3780
a                                                                  3781
```

<210> 325
<211> 814
<212> PRT
<213> Saccharomyces cerevisiae

<220>
<223> Precursor de kexina (proteasa KEX2) S08.048

<400> 325

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

```
Asp Lys Leu Ser Ile Asn Asp Pro Leu Phe Glu Arg Gln Trp His Leu
    130                 135                 140
Val Asn Pro Ser Phe Pro Gly Ser Asp Ile Asn Val Leu Asp Leu Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Asn Asn Ile Thr Gly Ala Gly Val Val Ala Ala Ile Val Asp Asp
                165                 170                 175
Gly Leu Asp Tyr Glu Asn Glu Asp Leu Lys Asp Asn Phe Cys Ala Glu
            180                 185                 190
Gly Ser Trp Asp Phe Asn Asp Asn Thr Asn Leu Pro Lys Pro Arg Leu
        195                 200                 205
Ser Asp Asp Tyr His Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Ile Ala Ala Lys
    210                 215                 220
Lys Gly Asn Asn Phe Cys Gly Val Gly Val Gly Tyr Asn Ala Lys Ile
225                 230                 235                 240
Ser Gly Ile Arg Ile Leu Ser Gly Asp Ile Thr Thr Glu Asp Glu Ala
                245                 250                 255
Ala Ser Leu Ile Tyr Gly Leu Asp Val Asn Asp Ile Tyr Ser Cys Ser
            260                 265                 270
Trp Gly Pro Ala Asp Asp Gly Arg His Leu Gln Gly Pro Ser Asp Leu
        275                 280                 285
Val Lys Lys Ala Leu Val Lys Gly Val Thr Glu Gly Arg Asp Ser Lys
    290                 295                 300
Gly Ala Ile Tyr Val Phe Ala Ser Gly Asn Gly Gly Thr Arg Gly Asp
305                 310                 315                 320
Asn Cys Asn Tyr Asp Gly Tyr Thr Asn Ser Ile Tyr Ser Ile Thr Ile
                325                 330                 335
Gly Ala Ile Asp His Lys Asp Leu His Pro Pro Tyr Ser Glu Gly Cys
            340                 345                 350
Ser Ala Val Met Ala Val Thr Tyr Ser Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Ile
        355                 360                 365
His Ser Ser Asp Ile Asn Gly Arg Cys Ser Asn Ser His Gly Gly Thr
    370                 375                 380
Ser Ala Ala Ala Pro Leu Ala Ala Gly Val Tyr Thr Leu Leu Leu Glu
385                 390                 395                 400
Ala Asn Pro Asn Leu Thr Trp Arg Asp Val Gln Tyr Leu Ser Ile Leu
                405                 410                 415
Ser Ala Val Gly Leu Glu Lys Asn Ala Asp Gly Asp Trp Arg Asp Ser
            420                 425                 430
Ala Met Gly Lys Lys Tyr Ser His Arg Tyr Gly Phe Gly Lys Ile Asp
        435                 440                 445
Ala His Lys Leu Ile Glu Met Ser Lys Thr Trp Glu Asn Val Asn Ala
    450                 455                 460
Gln Thr Trp Phe Tyr Leu Pro Thr Leu Tyr Val Ser Gln Ser Thr Asn
465                 470                 475                 480
Ser Thr Glu Glu Thr Leu Glu Ser Val Ile Thr Ile Ser Glu Lys Ser
                485                 490                 495
Leu Gln Asp Ala Asn Phe Lys Arg Ile Glu His Val Thr Val Thr Val
            500                 505                 510
Asp Ile Asp Thr Glu Ile Arg Gly Thr Thr Thr Val Asp Leu Ile Ser
        515                 520                 525
Pro Ala Gly Ile Ile Ser Asn Leu Gly Val Val Arg Pro Arg Asp Val
    530                 535                 540
Ser Ser Glu Gly Phe Lys Asp Trp Thr Phe Met Ser Val Ala His Trp
545                 550                 555                 560
Gly Glu Asn Gly Val Gly Asp Trp Lys Ile Lys Val Lys Thr Thr Glu
                565                 570                 575
Asn Gly His Arg Ile Asp Phe His Ser Trp Arg Leu Lys Leu Phe Gly
            580                 585                 590
Glu Ser Ile Asp Ser Ser Lys Thr Glu Thr Phe Val Phe Gly Asn Asp
        595                 600                 605
Lys Glu Glu Val Glu Pro Ala Ala Thr Glu Ser Thr Val Ser Gln Tyr
```

```
    610                 615                 620
Ser Ala Ser Ser Thr Ser Ile Ser Ile Ser Ala Thr Ser Thr Ser Ser
625                 630                 635                 640
Ile Ser Ile Gly Val Glu Thr Ser Ala Ile Pro Gln Thr Thr Thr Ala
                645                 650                 655
Ser Thr Asp Pro Asp Ser Asp Pro Asn Thr Pro Lys Lys Leu Ser Ser
            660                 665                 670
Pro Arg Gln Ala Met His Tyr Phe Leu Thr Ile Phe Leu Ile Gly Ala
        675                 680                 685
Thr Phe Leu Val Leu Tyr Phe Met Phe Phe Met Lys Ser Arg Arg Arg
    690                 695                 700
Ile Arg Arg Ser Arg Ala Glu Thr Tyr Glu Phe Asp Ile Ile Asp Thr
705                 710                 715                 720
Asp Ser Glu Tyr Asp Ser Thr Leu Asp Asn Gly Thr Ser Gly Ile Thr
                725                 730                 735
Glu Pro Glu Glu Val Glu Asp Phe Asp Phe Asp Leu Ser Asp Glu Asp
            740                 745                 750
His Leu Ala Ser Leu Ser Ser Ser Glu Asn Gly Asp Ala Glu His Thr
        755                 760                 765
Ile Asp Ser Val Leu Thr Asn Glu Asn Pro Phe Ser Asp Pro Ile Lys
    770                 775                 780
Gln Lys Phe Pro Asn Asp Ala Asn Ala Glu Ser Ala Ser Asn Lys Leu
785                 790                 795                 800
Gln Glu Leu Gln Pro Asp Val Pro Pro Ser Ser Gly Arg Ser
                805                 810
```

<210> 326
<211> 2848
<212> ADN
<213> Saccharomyces cerevisiae

<220>
<223> Precursor de kexina (proteasa KEX2) S08.048

<400> 326

```
tgcataattc tgtcataagc ctgttctttt tcctggctta aacatcccgt tttgtaaaag 60
agaaatctat tccacatatt tcattcattc ggctaccata ctaaggataa actaatcccg 120
ttgttttttg gcctcgtcac ataattataa actactaacc cattatcaga tgaaagtgag 180
gaaatatatt actttatgct tttggtgggc cttttcaaca tccgctcttg tatcatcaca 240
acaaattcca ttgaaggacc atacgtcacg acagtatttt gctgtagaaa gcaatgaaac 300
attatcccgc ttggaggaaa tgcatccaaa ttggaaatat gaacatgatg ttcgagggct 360
accaaaccat tatgtttttt caaaagagtt gctaaaattg ggcaaaagat catcattaga 420
agagttacag ggggataaca acgaccacat attatctgtc catgatttat tcccgcgtaa 480
cgacctattt aagagactac cggtgcctgc tccaccaatg gactcaagct tgttaccggt 540
aaaagaagct gaggataaac tcagcataaa tgatccgctt tttgagaggc agtggcactt 600
ggtcaatcca agttttcctg gcagtgatat aaatgttctt gatctgtggt acaataatat 660
tacaggcgca ggggtcgtgg ctgccattgt tgatgatggc cttgactacg aaaatgaaga 720
cttgaaggat aatttttgcg ctgaaggttc ttgggatttc aacgacaata ccaatttacc 780
taaaccaaga ttatctgatg actaccatgg tacgagatgt gcaggtgaaa tagctgccaa 840
aaaaggtaac aatttttgcg gtgtcggggt aggttacaac gctaaaatct caggcataag 900
aatcttatcc ggtgatatca ctacggaaga tgaagctgcg tccttgattt atggtctaga 960
cgtaaacgat atatattcat gctcatgggg tcccgctgat gacggaagac atttacaagg 1020
ccctagtgac ctggtgaaaa aggctttagt aaaaggtgtt actgagggaa gagattccaa 1080
aggagcgatt tacgtttttg ccagtggaaa tggtggaact cgtggtgata attgcaatta 1140
cgacggctat actaattcca tatattctat tactattggg gctattgatc acaaagatct 1200
acatcctcct tattccgaag gttgttccgc cgtcatggca gtcacgtatt cttcaggttc 1260
aggcgaatat attcattcga gtgatatcaa cggcagatgc agtaatagcc acggtggaac 1320
gtctgcggct gctccattag ctgccggtgt ttacactttg ttactagaag ccaacccaaa 1380
cctaacttgg agagacgtac agtatttatc aatcttgtct gcggtagggt tagaaaagaa 1440
```

```
cgctgacgga gattggagag atagcgccat ggggaagaaa tactctcatc gctatggctt 1500
tggtaaaatc gatgcccata agttaattga aatgtccaag acctgggaga atgttaacgc 1560
acaaacctgg ttttacctgc caacattgta tgtttcccag tccacaaact ccacggaaga 1620
gacattagaa tccgtcataa ccatatcaga aaaaagtctt caagatgcta acttcaagag 1680
aattgagcac gtcacggtaa ctgtagatat tgatacagaa attaggggaa ctacgactgt 1740
cgatttaata tcaccagcgg ggataatttc aaaccttggc gttgtaagac caagagatgt 1800
ttcatcagag ggattcaaag actggacatt catgtctgta gcacattggg gtgagaacgg 1860
cgtaggtgat tggaaaatca aggttaagac aacagaaaat ggacacagga ttgacttcca 1920
cagttggagg ctgaagctct ttggggaatc cattgattca tctaaaacag aaactttcgt 1980
ctttggaaac gataaagagg aggttgaacc agctgctaca gaaagtaccg tatcacaata 2040
ttctgccagt tcaacttcta tttccatcag cgctacttct acatcttcta tctcaattgg 2100
tgtggaaacg tcggccattc cccaaacgac tactgcgagt accgatcctg attctgatcc 2160
aaacactcct aaaaaacttt cctctcctag gcaagccatg cattattttt taacaatatt 2220
tttgattggc gccacatttt tggtgttata cttcatgttt tttatgaaat caaggagaag 2280
gatcagaagg tcaagagcgg aaacgtatga attcgatatc attgatacag actctgagta 2340
cgattctact ttggacaatg gaacttccgg aattactgag cccgaagagg ttgaggactt 2400
cgattttgat ttgtccgatg aagaccatct tgcaagtttg tcttcatcag aaaacggtga 2460
tgctgaacat acaattgata gtgtactaac aaacgaaaat ccatttagtg acccctataaa 2520
gcaaaagttc ccaaatgacg ccaacgcaga atctgcttcc aataaattac aagaattaca 2580
gcctgatgtt cctccatctt ccggacgatc gtgattcgat atgtacagaa agcttcaaat 2640
tacaaaatag catttttttc ttatagatta taatactctc tcatacgtat acgtatatgt 2700
gtatatgata tataaacaaa cattaatatc ctattccttc cgtttgaaat ccctatgatg 2760
tactttgcat tgtttgcacc cgcgaataaa atgaaaactc cgaaccgata tatcaagcac 2820
ataaaagggg agggtccaat taatgcat                                    2848
```

<210> 327
<211> 794
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de furina S08.071

<400> 327

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

```
    210                 215                 220
Arg Met Leu Asp Gly Glu Val Thr Asp Ala Val Glu Ala Arg Ser Leu
225                 230                 235                 240
Gly Leu Asn Pro Asn His Ile His Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro
                245                 250                 255
Glu Asp Asp Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro Ala Arg Leu Ala Glu Glu
            260                 265                 270
Ala Phe Phe Arg Gly Val Ser Gln Gly Arg Gly Gly Leu Gly Ser Ile
        275                 280                 285
Phe Val Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Glu His Asp Ser Cys Asn
    290                 295                 300
Cys Asp Gly Tyr Thr Asn Ser Ile Tyr Thr Leu Ser Ile Ser Ser Ala
305                 310                 315                 320
Thr Gln Phe Gly Asn Val Pro Trp Tyr Ser Glu Ala Cys Ser Ser Thr
                325                 330                 335
Leu Ala Thr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Gln Asn Glu Lys Gln Ile Val
            340                 345                 350
Thr Thr Asp Leu Arg Gln Lys Cys Thr Glu Ser His Thr Gly Thr Ser
        355                 360                 365
Ala Ser Ala Pro Leu Ala Ala Gly Ile Ile Ala Leu Thr Leu Glu Ala
    370                 375                 380
Asn Lys Asn Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Val Val Gln Thr
385                 390                 395                 400
Ser Lys Pro Ala His Leu Asn Ala Asn Asp Trp Ala Thr Asn Gly Val
                405                 410                 415
Gly Arg Lys Val Ser His Ser Tyr Gly Tyr Gly Leu Leu Asp Ala Gly
            420                 425                 430
Ala Met Val Ala Leu Ala Gln Asn Trp Thr Thr Val Ala Pro Gln Arg
        435                 440                 445
Lys Cys Ile Ile Asp Ile Leu Thr Glu Pro Lys Asp Ile Gly Lys Arg
    450                 455                 460
Leu Glu Val Arg Lys Thr Val Thr Ala Cys Leu Gly Glu Pro Asn His
465                 470                 475                 480
Ile Thr Arg Leu Glu His Ala Gln Ala Arg Leu Thr Leu Ser Tyr Asn
                485                 490                 495
Arg Arg Gly Asp Leu Ala Ile His Leu Val Ser Pro Met Gly Thr Arg
            500                 505                 510
Ser Thr Leu Leu Ala Ala Arg Pro His Asp Tyr Ser Ala Asp Gly Phe
        515                 520                 525
Asn Asp Trp Ala Phe Met Thr Thr His Ser Trp Asp Glu Asp Pro Ser
    530                 535                 540
Gly Glu Trp Val Leu Glu Ile Glu Asn Thr Ser Glu Ala Asn Asn Tyr
545                 550                 555                 560
Gly Thr Leu Thr Lys Phe Thr Leu Val Leu Tyr Gly Thr Ala Pro Glu
                565                 570                 575
Gly Leu Pro Val Pro Pro Glu Ser Ser Gly Cys Lys Thr Leu Thr Ser
            580                 585                 590
Ser Gln Ala Cys Val Val Cys Glu Glu Gly Phe Ser Leu His Gln Lys
        595                 600                 605
Ser Cys Val Gln His Cys Pro Pro Gly Phe Ala Pro Gln Val Leu Asp
    610                 615                 620
Thr His Tyr Ser Thr Glu Asn Asp Val Glu Thr Ile Arg Ala Ser Val
625                 630                 635                 640
Cys Ala Pro Cys His Ala Ser Cys Ala Thr Cys Gln Gly Pro Ala Leu
                645                 650                 655
Thr Asp Cys Leu Ser Cys Pro Ser His Ala Ser Leu Asp Pro Val Glu
            660                 665                 670
Gln Thr Cys Ser Arg Gln Ser Gln Ser Ser Arg Glu Ser Pro Pro Gln
        675                 680                 685
Gln Gln Pro Pro Arg Leu Pro Pro Glu Val Glu Ala Gly Gln Arg Leu
    690                 695                 700
```

```
Arg Ala Gly Leu Leu Pro Ser His Leu Pro Glu Val Val Ala Gly Leu
705                 710                 715                 720
Ser Cys Ala Phe Ile Val Leu Val Phe Val Thr Val Phe Leu Val Leu
                725                 730                 735
Gln Leu Arg Ser Gly Phe Ser Phe Arg Gly Val Lys Val Tyr Thr Met
            740                 745                 750
Asp Arg Gly Leu Ile Ser Tyr Lys Gly Leu Pro Pro Glu Ala Trp Gln
        755                 760                 765
Glu Glu Cys Pro Ser Asp Ser Glu Glu Asp Glu Gly Arg Gly Glu Arg
    770                 775                 780
Thr Ala Phe Ile Lys Asp Gln Ser Ala Leu
785                 790
```

<210> 328
<211> 4180
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de furina S08.071

<400> 328

```
gcggggaagc agcagcggcc aggatgaatc ccaggtgctc tggagctgga tggtgaaggt 60
cggcactctt caccctcccg agccctgccc gtctcggccc catgccccca ccagtcagcc 120
ccgggccaca ggcagtgagc aggcacctgg gagccgaggc cctatgacca ggccaaggag 180
acgggcgctc cagggtccca gccacctgtc ccccccatgg agctgaggcc ctggttgcta 240
tgggtggtag cagcaacagg aaccttggtc ctgctagcag ctgatgctca gggccagaag 300
gtcttcacca acacgtgggc tgtgcgcatc cctggaggcc cagcggtggc caacagtgtg 360
gcacggaagc atgggttcct caacctgggc cagatcttcg gggactatta ccacttctgg 420
catcgaggag tgacgaagcg gtccctgtcg cctcaccgcc cgcggcacag ccggctgcag 480
agggagcctc aagtacagtg gctggaacag caggtggcaa agcgacggac taaacgggac 540
gtgtaccagg agcccacaga ccccaagttt cctcagcagt ggtacctgtc tggtgtcact 600
cagcgggacc tgaatgtgaa ggcggcctgg gcgcagggct acacagggca cggcattgtg 660
gtctccattc tggacgatgg catcgagaag aaccacccgg acttggcagg caattatgat 720
cctggggcca gttttgatgt caatgaccag gaccctgacc cccagcctcg gtacacacag 780
atgaatgaca acaggcacgg cacacggtgt gcgggggaag tggctgcggt ggccaacaac 840
ggtgtctgtg gtgtaggtgt ggcctacaac gcccgcattg gaggggtgcg catgctggat 900
ggcgaggtga cagatgcagt ggaggcacgc tcgctgggcc tgaaccccaa ccacatccac 960
atctacagtg ccagctgggg ccccgaggat gacggcaaga cagtggatgg gccagcccgc 1020
ctcgccgagg aggccttctt ccgtggggtt agccagggcc gaggggggct gggctccatc 1080
tttgtctggg cctcggggaa cgggggccgg gaacatgaca gctgcaactg cgacggctac 1140
accaacagta tctacacgct gtccatcagc agcgccacgc agtttggcaa cgtgccgtgg 1200
tacagcgagg cctgctcgtc cacactggcc acgacctaca gcagtggcaa ccagaatgag 1260
aagcagatcg tgacgactga cttgcggcag aagtgcacgg agtctcacac gggcacctca 1320
gcctctgccc ccttagcagc cggcatcatt gctctcaccc tggaggccaa taagaacctc 1380
acatggcggg acatgcaaca cctggtggta cagacctcga agccagccca cctcaatgcc 1440
aacgactggg ccaccaatgg tgtgggccgg aaagtgagcc actcatatgg ctacgggctt 1500
ttggacgcag gcgccatggt ggccctggcc cagaattgga ccacagtggc cccccagcgg 1560
aagtgcatca tcgacatcct caccgagccc aaagacatcg ggaaacggct cgaggtgcgg 1620
aagaccgtga ccgcgtgcct gggcgagccc aaccacatca ctcggctgga gcacgctcag 1680
gcgcggctca ccctgtccta taatcgccgt ggcgacctgg ccatccacct ggtcagcccc 1740
atgggcaccc gctccaccct gctggcagcc aggccacatg actactccgc agatgggttt 1800
aatgactggg ccttcatgac aactcattcc tgggatgagg atccctctgg cgagtgggtc 1860
ctagagattg aaaacaccag cgaagccaac aactatggga cgctgaccaa gttcaccctc 1920
gtactctatg gcaccgcccc tgaggggctg cccgtacctc cagaaagcag tggctgcaag 1980
accctcacgt ccagtcaggc ctgtgtggtg tgcgaggaag gcttctccct gcaccagaag 2040
agctgtgtcc agcactgccc tccaggcttc gccccccaag tcctcgatac gcactatagc 2100
accgagaatg acgtggagac catccgggcc agcgtctgcg ccccctgcca cgcctcatgt 2160
gccacatgcc aggggccggc cctgacagac tgcctcagct gccccagcca cgcctccttg 2220
```

```
gaccctgtgg agcagacttg ctcccggcaa agccagagca gccgagagtc cccgccacag 2280
cagcagccac ctcggctgcc cccggaggtg gaggcggggc aacggctgcg ggcagggctg 2340
ctgccctcac acctgcctga ggtggtggcc ggcctcagct gcgccttcat cgtgctggtc 2400
ttcgtcactg tcttcctggt cctgcagctg cgctctggct ttagttttcg gggggtgaag 2460
gtgtacacca tggaccgtgg cctcatctcc tacaaggggc tgccccctga agcctggcag 2520
gaggagtgcc cgtctgactc agaagaggac gagggccggg gcgagaggac cgcctttatc 2580
aaagaccaga gcgccctctg atgagcccac tgcccacccc ctcaagccaa tcccctcctt 2640
gggcactttt taattcacca aagtattttt ttatcttggg actgggtttg gaccccagct 2700
gggaggcaag aggggtggag actgtttccc atcctaccct cgggcccacc tggccacctg 2760
aggtgggccc aggaccagct ggggcgtggg gagggccgta ccccaccctc agcacccctt 2820
ccatgtggag aaaggagtga aacctttagg gcagcttgcc ccggccccgg ccccagccag 2880
agttcctgcg gagtgaagag gggcagccct tgcttgttgg gattcctgac ccaggccgca 2940
gctcttgccc ttccctgtcc ctctaaagca ataatggtcc catccaggca gtcgggggct 3000
ggcctaggag atatctgagg gaggaggcca cctctccaag ggcttctgca ccctccaccc 3060
tgtcccccag ctctggtgag tcttggcggc agcagccatc ataggaaggg accaaggcaa 3120
ggcaggtgcc tccaggtgtg cacgtggcat gtggcctgtg gcctgtgtcc catgacccac 3180
ccctgtgctc cgtgcctcca ccaccactgg ccaccaggct ggcgcagcca aggccgaagc 3240
tctggctgaa ccctgtgctg gtgtcctgac caccctcccc tctcttgcac ccgcctctcc 3300
cgtcagggcc caagtccctg ttttctgagc ccgggctgcc tgggctgttg gcactcacag 3360
acctggagcc cctgggtggg tggtggggag gggcgctggc ccagccggcc tctctggcct 3420
cccacccgat gctgctttcc cctgtgggga tctcaggggc tgtttgagga tatattttca 3480
ctttgtgatt atttcacttt agatgctgat gatttgtttt tgtatttta atgggggtag 3540
cagctggact acccacgttc tcacacccac cgtccgccct gctcctccct ggctgccctg 3600
gccctgaggt gtgggggctg cagcatgttg ctgaggagtg aggaatagtt gagccccaag 3660
tcctgaagag gcgggccagc caggcgggct caaggaaagg gggtcccagt gggaggggca 3720
ggctgacatc tgtgtttcaa gtggggctcg ccatgccggg ggttcatagg tcactggctc 3780
tccaagtgcc agaggtgggc aggtggtggc actgagcccc cccaacactg tgccctggtg 3840
gagaaagcac tgacctgtca tgccccccctc aaacctcctc ttctgacgtg ccttttgcac 3900
ccctcccatt aggacaatca gtcccctccc atctgggagt ccccttttct tttctaccct 3960
agccattcct ggtacccagc catctgccca ggggtgcccc ctcctctccc atccccctgc 4020
cctcgtggcc agcccggctg gttttgtaag atactgggtt ggtgcacagt gatttttttc 4080
ttgtaattta aacaggccca gcattgctgg ttctatttaa tggacatgag ataatgttag 4140
aggttttaaa gtgattaaac gtgcagacta tgcaaaccag                       4180
```

<210> 329
<211> 969
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteasa PACE4 similar a subtilisina/kexina S08.075

<400> 329

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

```
Arg Arg Val Lys Arg Gln Val Arg Ser Asp Pro Gln Ala Leu Tyr Phe
145                 150                 155                 160
Asn Asp Pro Ile Trp Ser Asn Met Trp Tyr Leu His Cys Gly Asp Lys
                165                 170                 175
Asn Ser Arg Cys Arg Ser Glu Met Asn Val Gln Ala Ala Trp Lys Arg
            180                 185                 190
Gly Tyr Thr Gly Lys Asn Val Val Val Thr Ile Leu Asp Asp Gly Ile
        195                 200                 205
Glu Arg Asn His Pro Asp Leu Ala Pro Asn Tyr Asp Ser Tyr Ala Ser
    210                 215                 220
Tyr Asp Val Asn Gly Asn Asp Tyr Asp Pro Ser Pro Arg Tyr Asp Ala
225                 230                 235                 240
Ser Asn Glu Asn Lys His Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Val Ala Ala
                245                 250                 255
Ser Ala Asn Asn Ser Tyr Cys Ile Val Gly Ile Ala Tyr Asn Ala Lys
            260                 265                 270
Ile Gly Gly Ile Arg Met Leu Asp Gly Asp Val Thr Asp Val Val Glu
        275                 280                 285
Ala Lys Ser Leu Gly Ile Arg Pro Asn Tyr Ile Asp Ile Tyr Ser Ala
    290                 295                 300
Ser Trp Gly Pro Asp Asp Asp Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro Gly Arg
305                 310                 315                 320
Leu Ala Lys Gln Ala Phe Glu Tyr Gly Ile Lys Lys Gly Arg Gln Gly
                325                 330                 335
Leu Gly Ser Ile Phe Val Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Glu Gly
            340                 345                 350
Asp Tyr Cys Ser Cys Asp Gly Tyr Thr Asn Ser Ile Tyr Thr Ile Ser
        355                 360                 365
Val Ser Ser Ala Thr Glu Asn Gly Tyr Lys Pro Trp Tyr Leu Glu Glu
    370                 375                 380
Cys Ala Ser Thr Leu Ala Thr Thr Tyr Ser Ser Gly Ala Phe Tyr Glu
385                 390                 395                 400
Arg Lys Ile Val Thr Thr Asp Leu Arg Gln Arg Cys Thr Asp Gly His
                405                 410                 415
Thr Gly Thr Ser Val Ser Ala Pro Met Val Ala Gly Ile Ile Ala Leu
            420                 425                 430
Ala Leu Glu Ala Asn Ser Gln Leu Thr Trp Arg Asp Val Gln His Leu
        435                 440                 445
Leu Val Lys Thr Ser Arg Pro Ala His Leu Lys Ala Ser Asp Trp Lys
    450                 455                 460
Val Asn Gly Ala Gly His Lys Val Ser His Phe Tyr Gly Phe Gly Leu
465                 470                 475                 480
Val Asp Ala Glu Ala Leu Val Val Glu Ala Lys Lys Trp Thr Ala Val
                485                 490                 495
Pro Ser Gln His Met Cys Val Ala Ala Ser Asp Lys Arg Pro Arg Ser
            500                 505                 510
Ile Pro Leu Val Gln Val Leu Arg Thr Thr Ala Leu Thr Ser Ala Cys
        515                 520                 525
Ala Glu His Ser Asp Gln Arg Val Val Tyr Leu Glu His Val Val Val
    530                 535                 540
Arg Thr Ser Ile Ser His Pro Arg Arg Gly Asp Leu Gln Ile Tyr Leu
545                 550                 555                 560
Val Ser Pro Ser Gly Thr Lys Ser Gln Leu Leu Ala Lys Arg Leu Leu
                565                 570                 575
Asp Leu Ser Asn Glu Gly Phe Thr Asn Trp Glu Phe Met Thr Val His
            580                 585                 590
Cys Trp Gly Glu Lys Ala Glu Gly Gln Trp Thr Leu Glu Ile Gln Asp
        595                 600                 605
Leu Pro Ser Gln Val Arg Asn Pro Glu Lys Gln Gly Lys Leu Lys Glu
    610                 615                 620
Trp Ser Leu Ile Leu Tyr Gly Thr Ala Glu His Pro Tyr His Thr Phe
```

```
625                 630                 635                 640
Ser Ala His Gln Ser Arg Ser Arg Met Leu Glu Leu Ser Ala Pro Glu
                645                 650                 655
Leu Glu Pro Pro Lys Ala Ala Leu Ser Pro Ser Gln Val Glu Val Pro
            660                 665                 670
Glu Asp Glu Glu Asp Tyr Thr Ala Gln Ser Thr Pro Gly Ser Ala Asn
        675                 680                 685
Ile Leu Gln Thr Ser Val Cys His Pro Glu Cys Gly Asp Lys Gly Cys
    690                 695                 700
Asp Gly Pro Asn Ala Asp Gln Cys Leu Asn Cys Val His Phe Ser Leu
705                 710                 715                 720
Gly Ser Val Lys Thr Ser Arg Lys Cys Val Ser Val Cys Pro Leu Gly
                725                 730                 735
Tyr Phe Gly Asp Thr Ala Ala Arg Arg Cys Arg Arg Cys His Lys Gly
            740                 745                 750
Cys Glu Thr Cys Ser Ser Arg Ala Ala Thr Gln Cys Leu Ser Cys Arg
        755                 760                 765
Arg Gly Phe Tyr His His Gln Glu Met Asn Thr Cys Val Thr Leu Cys
    770                 775                 780
Pro Ala Gly Phe Tyr Ala Asp Glu Ser Gln Lys Asn Cys Leu Lys Cys
785                 790                 795                 800
His Pro Ser Cys Lys Lys Cys Val Asp Glu Pro Glu Lys Cys Thr Val
                805                 810                 815
Cys Lys Glu Gly Phe Ser Leu Ala Arg Gly Ser Cys Ile Pro Asp Cys
            820                 825                 830
Glu Pro Gly Thr Tyr Phe Asp Ser Glu Leu Ile Arg Cys Gly Glu Cys
        835                 840                 845
His His Thr Cys Gly Thr Cys Val Gly Pro Gly Arg Glu Glu Cys Ile
    850                 855                 860
His Cys Ala Lys Asn Phe His Phe His Asp Trp Lys Cys Val Pro Ala
865                 870                 875                 880
Cys Gly Glu Gly Phe Tyr Pro Glu Glu Met Pro Gly Leu Pro His Lys
                885                 890                 895
Val Cys Arg Arg Cys Asp Glu Asn Cys Leu Ser Cys Ala Gly Ser Ser
            900                 905                 910
Arg Asn Cys Ser Arg Cys Lys Thr Gly Phe Thr Gln Leu Gly Thr Ser
        915                 920                 925
Cys Ile Thr Asn His Thr Cys Ser Asn Ala Asp Glu Thr Phe Cys Glu
    930                 935                 940
Met Val Lys Ser Asn Arg Leu Cys Glu Arg Lys Leu Phe Ile Gln Phe
945                 950                 955                 960
Cys Cys Arg Thr Cys Leu Leu Ala Gly
                965
```

<210> 330
<211> 4403
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteasa PACE4 similar a subtilisina/kexina S08.075

<400> 330

```
cgggaacgcg ccgcggccgc ctcctcctcc ccggctcccg cccgcggcgg tgttggcggc 60
ggcggtggcg gcggcggcgg cgcttccccg gcgcggagcg gctttaaaag gcggcactcc 120
acccccggc gcactcgcag ctcgggcgcc gcgcgagcct gtcgccgcta tgcctccgcg 180
cgcgccgcct gcgcccgggc cccggccgcc gccccgggcc gccgccgcca ccgacaccgc 240
cgcgggcgcg gggggcgcgg ggggcgcggg gggcgccggc gggcccgggt tccggccgct 300
cgcgccgcgt ccctggcgct ggctgctgct gctggcgctg cctgccgcct gctccgcgcc 360
```

cccgccgcgc cccgtctaca ccaaccactg ggcggtgcaa gtgctgggcg gcccggccga 420
ggcggaccgc gtggcggcgg cgcacggcta cctcaacttg ggccagattg gaaacctgga 480
agattactac catttttatc acagcaaaac ctttaaaaga tcaaccttga gtagcagagg 540
ccctcacacc ttcctcagaa tggaccccca ggtgaaatgg ctccagcaac aggaagtgaa 600
acgaagggtg aagagacagg tgcgaagtga cccgcaggcc ctttacttca acgaccccat 660
ttggtccaac atgtggtacc tgcattgtgg cgacaagaac agtcgctgcc ggtcggaaat 720
gaatgtccag gcagcgtgga agaggggcta cacaggaaaa aacgtggtgg tcaccatcct 780
tgatgatggc atagagagaa atcaccctga cctggcccca aattatgatt cctacgccag 840
ctacgacgtg aacggcaatg attatgaccc atctccacga tatgatgcca gcaatgaaaa 900
taaacacggc actcgttgtg cgggagaagt tgctgcttca gcaaacaatt cctactgcat 960
cgtgggcata gcgtacaatg ccaaaatagg aggcatccgc atgctggacg gcgatgtcac 1020
agatgtggtc gaggcaaagt cgctgggcat cagacccaac tacatcgaca tttacagtgc 1080
cagctggggg ccggacgacg acggcaagac ggtggacggg cccggccgac tggctaagca 1140
ggctttcgag tatggcatta aaaagggccg gcagggcctg ggctccattt tcgtctgggc 1200
atctgggaat ggcgggagag agggggacta ctgctcgtgc gatggctaca ccaacagcat 1260
ctacaccatc tccgtcagca gcgccaccga gaatggctac aagccctggt acctggaaga 1320
gtgtgcctcc accctggcca ccacctacag cagtggggcc ttttatgagc gaaaaatcgt 1380
caccacggat ctgcgtcagc gctgtaccga tggccacact gggacctcag tctctgcccc 1440
catggtggcg ggcatcatcg ccttggctct agaagcaaac agccagttaa cctggaggga 1500
cgtccagcac ctgctagtga agacatcccg gccggcccac ctgaaagcga gcgactggaa 1560
agtaaacggc gcgggtcata aagttagcca tttctatgga tttggtttgg tggacgcaga 1620
agctctcgtt gtggaggcaa agaagtggac agcagtgcca tcgcagcaca tgtgtgtggc 1680
cgcctcggac aagagaccca ggagcatccc cttagtgcag gtgctgcgga ctacggccct 1740
gaccagcgcc tgcgcggagc actcggacca gcgggtggtc tacttggagc acgtggtggt 1800
tcgcacctcc atctcacacc cacgccgagg agacctccag atctacctgg tttctccctc 1860
gggaaccaag tctcaacttt tggcaaagag gttgctggat ctttccaatg aagggtttac 1920
aaactgggaa ttcatgactg tccactgctg gggagaaaag gctgaagggc agtggacctt 1980
ggaaatccaa gatctgccat cccaggtccg caacccggag aagcaaggga agttgaaaga 2040
atggagcctc atactgtatg gcacagcaga gcacccgtac cacaccttca gtgcccatca 2100
gtcccgctcg cggatgctgg agctctcagc cccagagctg gagccaccca aggctgccct 2160
gtcaccctcc caggtggaag ttcctgaaga tgaggaagat tacacagctc aatccacccc 2220
aggctctgct aatattttac agaccagtgt gtgccatccg gagtgtggtg acaaaggctg 2280
tgatggcccc aatgcagacc agtgcttgaa ctgcgtccac ttcagcctgg ggagtgtcaa 2340
gaccagcagg aagtgcgtga gtgtgtgccc cttgggctac tttggggaca cagcagcaag 2400
acgctgtcgc cggtgccaca aggggtgtga gacctgctcc agcagagctg cgacgcagtg 2460
cctgtcttgc cgccgcgggt tctatcacca ccaggagatg aacacctgtg tgaccctctg 2520
tcctgcagga ttttatgctg atgaaagtca gaaaaattgc cttaaatgcc acccaagctg 2580
taaaaagtgc gtggatgaac ctgagaaatg tactgtctgt aaagaaggat tcagccttgc 2640
acggggcagc tgcattcctg actgtgagcc aggcacctac tttgactcag agctgatcag 2700
atgtggggaa tgccatcaca cctgcggaac ctgcgtgggg ccaggcagag aagagtgcat 2760
tcactgtgcg aaaaacttcc acttccacga ctggaagtgt gtgccagcct gtggtgaggg 2820
cttctaccca gaagagatgc cgggcttgcc ccacaaagtg tgtcgaaggt gtgacgagaa 2880
ctgcttgagc tgtgcaggct ccagcaggaa ctgtagcagg tgtaagacgg gcttcacaca 2940
gctggggacc tcctgcatca ccaaccacac gtgcagcaac gctgacgaga cattctgcga 3000
gatggtgaag tccaaccggc tgtgcgaacg gaagctcttc attcagttct gctgccgcac 3060
gtgcctcctg gccgggtaag ggtgcctagc tgcccacaga gggcaggcac tcccatccat 3120
ccatccgtcc accttcctcc agactgtcgg ccagagtctg tttcaggagc ggcgccctgc 3180
acctgacagc tttatctccc caggagcagc atctctgagc acccaagcca ggtgggtggt 3240
ggctcttaag gaggtgttcc taaaatggtg atatcctctc aaatgctgct tgttggctcc 3300
agtcttccga caaactaaca ggaacaaaat gaattctggg aatccacagc tctggctttg 3360
gagcagcttc tgggaccata agtttactga atcttcaaga ccaaagcaga aaagaaaggc 3420
gcttggcatc acacatcact cttctccccg tgcttttctg cggctgtgta gtaaatctcc 3480
ccggcccagc tggcgaaccc tgggccatcc tcacatgtga caaagggcca gcagtctacc 3540
tgctcgttgc ctgccactga gcagtctggg gacggtttgg tcagactata aataagatag 3600
gtttgagggc ataaaatgta tgaccactgg ggccggagta tctatttcta catagtcagc 3660
tacttctgaa actgcagcag tggcttagaa agtccaattc caaagccaga ccagaagatt 3720
ctatcccccg cagcgctctc ctttgagcaa gccgagctct ccttgttacc gtgttctgtc 3780
tgtgtcttca ggagtctcat ggcctgaacg accacctcga cctgatgcag agccttctga 3840
ggagaggcaa caggaggcat tctgtggcca gccaaaaggt accccgatgg ccaagcaatt 3900
cctctgaaca aaatgtaaag ccagccatgc attgttaatc atccatcact tcccatttta 3960
tggaattgct tttaaaatac atttggcctc tgcccttcag aagactcgtt tttaaggtgg 4020

```
aaactcctgt gtctgtgtat attacaagcc tacatgacac agttggattt attctgccaa 4080
acctgtgtag gcattttata agctacatgt tctaattttt accgatgtta attattttga 4140
caaatatttc atatattttc attgaaatgc acagatctgc ttgatcaatt cccttgaata 4200
gggaagtaac atttgcctta aatttttttcg acctcgtctt tctccatatt gtcctgctcc 4260
cctgtttgac gacagtgcat ttgcccttgtc acctgtgagc tggagagaac ccagatgttg 4320
tttattgaat ctacaactct gaaagagaaa tcaatgaagc aagtacaatg ttaaccctaa 4380
attaataaaa gagttaacat ccc                                        4403
```

<210> 331
<211> 662
<212> PRT
<213> Anabaena variabilis

<220>
<223> Precursor de proteasa dependiente de calcio (Tripsina) S08.79

<400> 331

```
 Met Val His Val Arg Tyr Gly Gly Gln Asn Gly Glu Gln Tyr Glu Leu
  1               5                  10                  15
 Ala Ile Ser Glu Asn His Ile Val Val Arg Thr Glu Ser Arg Ser Ser
             20                  25                  30
 Leu Ile Ser Asp Arg Pro Phe Glu Ala Ala Pro Val Ser Pro Gln Ala
         35                  40                  45
 Arg Asn Ile Leu Asn Gln Phe Glu Leu Ser Thr Arg Phe Ser Gln Ala
     50                  55                  60
 Gly Val Glu Val Leu His Val Lys Glu Pro Ser His Asp Gly Ala Leu
 65                  70                  75                  80
 Arg Asp Thr Ala Arg Glu Ile Leu Asn Gln Glu Pro Glu Val Gln Phe
                 85                  90                  95
 Ala Gly Arg Val Leu Ile Asp Pro Val Ser Gln Gln Pro Ile Val Tyr
             100                 105                 110
 Thr Glu Asn Leu Phe Val Lys Phe Asp His Glu Glu Asp Val Ser Phe
         115                 120                 125
 Cys Gln Glu Ile Leu Gly Arg Tyr Gly Leu Thr Ile Lys Arg Gln Leu
     130                 135                 140
 Glu Tyr Ala Arg Asn Ala Tyr Phe Val Ser Ala Pro Ser Asn Thr Gly
 145                 150                 155                 160
 Leu Ala Ile Phe Asp Ile Ser Glu Arg Leu Leu Asn Glu Glu Ser Val
                 165                 170                 175
 Glu Leu Cys His Pro Glu Leu Val Arg Glu Phe Arg Gln Arg Gln Ala
             180                 185                 190
 Phe Pro Pro Gln Trp His Leu Lys Gln Thr Thr Ile Gly Gly Lys Thr
         195                 200                 205
 Ile Asn Ala His Ala Asn Val Glu Ala Ala Trp Lys Leu Ser Asp Gly
     210                 215                 220
 Thr Gly Thr Ile Ile Ala Ile Ile Asp Asp Gly Val Asp Ile Asp His
 225                 230                 235                 240
 Glu Glu Phe Arg Ser Ser Gly Lys Ile Val Ala Pro Arg Asp Val Thr
                 245                 250                 255
 Arg Lys Thr Asn Phe Pro Thr Pro Gly Asn Arg Asp Asn His Gly Thr
             260                 265                 270
 Ala Cys Ala Gly Val Ala Cys Gly Asn Gly Asn Phe Gly Ala Ser Gly
         275                 280                 285
 Val Ala Pro Gly Ala Lys Leu Met Pro Ile Arg Phe Val Ser Ala Leu
     290                 295                 300
 Gly Ser Gln Asp Glu Ala Asp Ser Phe Val Trp Ala Ala Gln Asn Gly
 305                 310                 315                 320
 Ala Asp Val Ile Ser Cys Ser Trp Gly Pro Pro Asp Gly Thr Trp Trp
                 325                 330                 335
 Asp Asp Lys Asp Pro Leu His Lys Gln Lys Val Pro Leu Pro Asp Ser
```

```
            340                 345                 350
Thr Arg Leu Ala Met Asp Tyr Ala Ile Asn Lys Gly Arg Asn Gly Lys
        355                 360                 365
Gly Cys Val Ile Leu Phe Ala Ala Gly Asn Gly Asn Glu Ser Val Asp
    370                 375                 380
Asn Asp Gly Tyr Ala Ser Tyr Glu Lys Val Ile Ala Val Ala Ala Cys
385                 390                 395                 400
Asn Asp Phe Gly Thr Arg Ser Ala Tyr Ser Asp Phe Gly Thr Ala Val
                405                 410                 415
Trp Cys Ala Phe Pro Ser Asn Asn Gly Asn Pro Ser Gln Thr Pro Gly
            420                 425                 430
Ile Trp Thr Ala Asp Arg Thr Gly Val Val Gly Tyr Asn Ser Gly Asn
        435                 440                 445
Thr Asn Leu Gly Asp Gln Ala Gly Asn Tyr Thr Asn Ser Phe Gly Gly
    450                 455                 460
Thr Ser Ser Ala Cys Pro Gly Ala Ala Gly Val Ala Ala Leu Ile Leu
465                 470                 475                 480
Ser Arg Asn Pro Asn Leu Arg Trp Asp Glu Val Arg Asp Ile Ile Lys
                485                 490                 495
Arg Ser Cys Asp Arg Ile Asp Pro Val Gly Gly Asn Tyr Asn Ala Glu
            500                 505                 510
Gly Arg Ser Pro Phe Tyr Gly Tyr Gly Arg Ile Asn Ala Leu Lys Ala
        515                 520                 525
Val Glu Leu Ala Leu Pro Ala Gln Pro Glu Pro Val Ser Ile Phe Thr
    530                 535                 540
Ala Val Gln Asp Val Pro Ile Asn Asp Leu Gln Ile Ser Gln Leu Ser
545                 550                 555                 560
Leu Ala Ile Ala Asn Thr Asn Pro Ile Lys Ser Ile Lys Val Thr Val
                565                 570                 575
Asp Ile Glu His Thr Tyr Ile Gly Asp Leu Val Val Ser Leu Asn Pro
            580                 585                 590
Pro Ala Glu Ser Gly Val Leu Pro Ile Ile Leu His Asp Arg Lys Gly
        595                 600                 605
Gly Gly Ala Asp Asp Ile Lys Gln Thr Tyr Asp Glu Val Ser Thr Pro
    610                 615                 620
Gly Leu Thr Ala Leu Lys Gly Lys Ile Pro Gln Gly Thr Trp Thr Leu
625                 630                 635                 640
Glu Val Ala Asp Lys Ala Gln Ala Asp Thr Gly Lys Ile Arg Ser Leu
                645                 650                 655
Thr Ile Glu Leu Gly Phe
            660
```

<210> 332
<211> 2187
<212> ADN
<213> Anabaena variabilis

<220>
<223> Precursor de proteasa dependiente de calcio (Tripsina) S08.79

<400> 332

```
ggtaggctgt tgattttgtg ccttttcagg gttgaaaaat ttatgcacta tcctgttcta 60
gctgagtaaa atttgcagtg ggaaaagttc attacccatt acccattacc catttctgga 120
aagccagact gatagtttgt atccacagga aattgttcta agctgcgtct tatgtgtgcg 180
tcattttgga aacagcacac aaaatacaga ggcttagtat caacttaata gtaggagatt 240
aagtatggtt catgtccgct atggtggtca gaacggtgaa cagtacgaat tagcgattag 300
tgagaatcat attgtagtac ggactgaaag ccgcagctcg ctaattagcg atcgcccctt 360
tgaagccgcc cctgtttcac cccaagcccg taatatcctc aatcaattcg agttatcaac 420
```

```
tcgtttcagc caagcaggtg tagaagttct ccatgtgaag gaaccaagcc acgatggtgc 480
tttgcgcgac acagccaggg aaattctcaa tcaagaacct gaggtgcaat ttgccggacg 540
tgtgttaatt gatccggtca gtcaacaacc catagtttac acagaaaacc tcttcgtgaa 600
gtttgaccac gaagaagacg ttagtttctg ccaagaaatt ttgggacgct acggcttaac 660
aattaaacgt caactagaat acgcccgtaa tgcctacttt gtcagcgcac cctccaatac 720
tggtttagcc atctttgata tttccgaaag gttgctcaac gaggaatcgg tggaattgtg 780
tcatcctgaa ttggtgcggg aatttagaca acgtcaggca tttcccccgc aatggcatct 840
caagcaaacc acgattgggg gtaaaactat caatgcccac gccaatgttg aggcggcatg 900
gaagttgagc gatggtacgg gaacgattat tgccattatt gatgatggtg tggatatcga 960
ccatgaagag ttccgttcct ctggtaagat tgtcgcccct agagatgtca cacggaaaac 1020
caactttccc acaccaggaa accgagataa tcacggtacg gcttgtgcag gtgtagcttg 1080
tggtaatggc aactttgggg cttctggggt agcgcctggg gctaagttaa tgcccattcg 1140
tttcgtttct gccctgggtt cccaagatga agccgactct tttgtctggg ctgctcaaaa 1200
tggtgcggat gtaatttcct gtagttgggg gccaccagat ggtacatggt gggatgataa 1260
agaccccccta cacaagcaga aagtacctct acccgattcc acaagactag caatggacta 1320
tgccatcaat aaggggcgta atggcaaagg atgtgtgatt ttattcgctg cgggtaatgg 1380
taacgaaagc gtagataatg acggctacgc cagctatgaa aaggtcatag ctgtcgcggc 1440
ttgtaacgac tttggtacta ggagtgctta cagtgatttt ggtacagccg tctggtgtgc 1500
ctttcctagc aacaacggta acccttccca aacccctggt atttggacag ccgatcgcac 1560
tggtgtagtc ggttataatt ccggtaatac taatctcggt gaccaggcag gcaattatac 1620
aaatagtttc ggtggcacct ctagcgcctg tcctggtgca gctggtgtcg ccgccttgat 1680
tctctctcgc aatccaaatc tgcgttggga tgaggtcaga gatattatta aacgctcatg 1740
cgatcgcatt gatccagttg gtggtaacta taacgctgaa ggtcgtagcc cattctacgg 1800
ttatggtcgt atcaatgccc tcaaagcggt agaattggca ctacccgcac aacctgagcc 1860
agtcagcatt ttcacggctg tgcaggatgt ccccatcaac gacttgcaga tatctcaact 1920
cagtttagcg atcgctaaca ccaaccccat caaatctatc aaagttacgg tagatatcga 1980
gcatacctac atcggtgact tagtagttag cctcaacccc cctgctgaat ccggtgtatt 2040
accaatcatc ctccacgacc gcaaaggcga ggcgcagatg atatcaaaca aacttacgat 2100
gaggtgagta caccaggact aactgctttg aagggtaaaa ttcctcaagg aacctggact 2160
ttagaagtag cagataaagc acaggcg                                     2187
```

<210> 333
<211> 402
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<220>
<223> Precursor de caspasa I C14.001

<400> 333

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

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

<210> 334
<211> 1209
<212> ADN
<213> Rattus norvegicus
<220>

<223> Precursor de Caspasa-I C14.001

<400> 334

```
atggccgaca aggtcctgag ggcaaagagg aagcaattta tcaactcagt gagtgtaggg 60
acaataaatg gattgctgga tgaactttta gagaagagag tcctgaacca ggaagagatg 120
gatacaatca aacttgcaaa tatcactgtt atggaaaagg cacgagacct gtgcgatcat 180
gtcactaaaa aaggaccccg ggcaagccag atgtttatca cttacatttg taatgaagac 240
tgctacctgg cagaaattct ggagcttcag tcaggtccat cagctgaaac tgtttttgtt 300
acagaagatt ctaagggagg acatcctttc tcctcagaaa caaaagaaaa actgaacaaa 360
gaaggtggcg catttcctgg accgagtggt tccctcaagt tttgcccttt agaaatagcc 420
cagaaattat ggaaagaaaa tcattcagag atttatccaa taatgaaaac acccactcgt 480
acacgtcttg ccctcattat ctgcaacaca gactttcaac atctttctcg gagagtcgga 540
gctgatgttg acctcagaga aatgaagttg ctgctgcagg atctgggcta tactgtgaaa 600
gtcaaagaaa atctcacagc tctggagatg acaaaagaat tgaaagaatt tgctgcctgc 660
ccagagcaca agacttctga cagtaccttc cttgtattca tgtctcatgg tctccaggag 720
ggaatatgtg ggatcacata ctctaatgaa gttgcagata ttttaaaggt tgacacaatc 780
tttcaaatga tgaacacatt gaagtgccca agcttgaaag acaagcccaa ggttatcatt 840
attcaggcat gccgtggaga gaaacaagga gtggtgttgt taaaagattc agtaggaaac 900
tccgaagagg gattcttaac agatgcaatt tttgaagatg atggcattaa gaaggcccat 960
```

```
atagagaaag attttattgc tttctgctct tcaacaccag ataatgtgtc ctggagacat 1020
cctgtccggg gatccctctt cattgagtca ctcatcaaac acatgaaaga atatgcctgg 1080
tcttgtgact tggaggacat tttcagaaag gttcgatttt ctttcgaaca accagactct 1140
agactacaga tgccaaccac tgaaagggtg accctgacaa aacgtttcta cctcttccca 1200
ggacattag                                                        1209
```

<210> 335
<211> 503
<212> PRT
<213> Caenorhabditis elegans

<220>
<223> Precursor de proteína 3 de muerte celular C14.002

<400> 335

```
Met Met Arg Gln Asp Arg Arg Ser Leu Leu Glu Arg Asn Ile Met Met
 1               5                  10                  15
Phe Ser Ser His Leu Lys Val Asp Glu Ile Leu Glu Val Leu Ile Ala
            20                  25                  30
Lys Gln Val Leu Asn Ser Asp Asn Gly Asp Met Ile Asn Ser Cys Gly
        35                  40                  45
Thr Val Arg Glu Lys Arg Arg Glu Ile Val Lys Ala Val Gln Arg Arg
    50                  55                  60
Gly Asp Val Ala Phe Asp Ala Phe Tyr Asp Ala Leu Arg Ser Thr Gly
65                  70                  75                  80
His Glu Gly Leu Ala Glu Val Leu Glu Pro Leu Ala Arg Ser Val Asp
                85                  90                  95
Ser Asn Ala Val Glu Phe Glu Cys Pro Met Ser Pro Ala Ser His Arg
            100                 105                 110
Arg Ser Arg Ala Leu Ser Pro Ala Gly Tyr Thr Ser Pro Thr Arg Val
        115                 120                 125
His Arg Asp Ser Val Ser Ser Val Ser Ser Phe Thr Ser Tyr Gln Asp
    130                 135                 140
Ile Tyr Ser Arg Ala Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ala Leu His Ser
145                 150                 155                 160
Ser Asp Arg His Asn Tyr Ser Ser Pro Pro Val Asn Ala Phe Pro Ser
                165                 170                 175
Gln Pro Ser Ser Ala Asn Ser Ser Phe Thr Gly Cys Ser Ser Leu Gly
            180                 185                 190
Tyr Ser Ser Ser Arg Asn Arg Ser Phe Ser Lys Ala Ser Gly Pro Thr
        195                 200                 205
Gln Tyr Ile Phe His Glu Glu Asp Met Asn Phe Val Asp Ala Pro Thr
    210                 215                 220
Ile Ser Arg Val Phe Asp Glu Lys Thr Met Tyr Arg Asn Phe Ser Ser
225                 230                 235                 240
Pro Arg Gly Met Cys Leu Ile Ile Asn Asn Glu His Phe Glu Gln Met
                245                 250                 255
Pro Thr Arg Asn Gly Thr Lys Ala Asp Lys Asp Asn Leu Thr Asn Leu
            260                 265                 270
Phe Arg Cys Met Gly Tyr Thr Val Ile Cys Lys Asp Asn Leu Thr Gly
        275                 280                 285
Arg Gly Met Leu Leu Thr Ile Arg Asp Phe Ala Lys His Glu Ser His
    290                 295                 300
Gly Asp Ser Ala Ile Leu Val Ile Leu Ser His Gly Glu Glu Asn Val
305                 310                 315                 320
Ile Ile Gly Val Asp Asp Ile Pro Ile Ser Thr His Glu Ile Tyr Asp
                325                 330                 335
Leu Leu Asn Ala Ala Asn Ala Pro Arg Leu Ala Asn Lys Pro Lys Ile
            340                 345                 350
Val Phe Val Gln Ala Cys Arg Gly Glu Arg Arg Asp Asn Gly Phe Pro
        355                 360                 365
```

```
Val Leu Asp Ser Val Asp Gly Val Pro Ala Phe Leu Arg Arg Gly Trp
    370                 375                 380
Asp Asn Arg Asp Gly Pro Leu Phe Asn Phe Leu Gly Cys Val Arg Pro
385                 390                 395                 400
Gln Val Gln Gln Val Trp Arg Lys Lys Pro Ser Gln Ala Asp Ile Leu
                405                 410                 415
Ile Ala Tyr Ala Thr Thr Ala Gln Tyr Val Ser Trp Arg Asn Ser Ala
            420                 425                 430
Arg Gly Ser Trp Phe Ile Gln Ala Val Cys Glu Val Phe Ser Thr His
        435                 440                 445
Ala Lys Asp Met Asp Val Val Glu Leu Leu Thr Glu Val Asn Lys Lys
    450                 455                 460
Val Ala Cys Gly Phe Gln Thr Ser Gln Gly Ser Asn Ile Leu Lys Gln
465                 470                 475                 480
Met Pro Glu Met Thr Ser Arg Leu Leu Lys Lys Phe Tyr Phe Trp Pro
                485                 490                 495
Glu Ala Arg Asn Ser Ala Val
            500
```

<210> 336
<211> 7653
<212> ADN
<213> Caenorhabditis elegans
<220>
<223> Precursor de proteína 3 de muerte celular C14.002

<400> 336

```
agatctgaaa taaggtgata aattaataaa ttaagtgtat ttctgaggaa atttgactgt 60
tttagcacaa ttaatcttgt ttcagaaaaa aagtccagtt ttctagattt ttccgtctta 120
ttgtcgaatt aatatcccta ttatcacttt ttcatgctca tcctcgagcg gcacgtcctc 180
aaagaattgt gagagcaaac gcgctcccat tgacctccac actcagccgc caaaacaaac 240
gttcgaacat tcgtgtgttg tgctcctttt ccgttatctt gcagtcatct tttgtcgttt 300
ttttctttgt tctttttgtt gaacgtgttg ctaagcaatt attacatcaa ttgaagaaaa 360
ggctcgccga tttattgttg ccagaaagat tctgagattc tcgaagtcga ttttataata 420
tttaaccttg gtttttgcat tgtttcgttt aaaaaaacca ctgtttatgt gaaaaacgat 480
tagtttacta ataaaactac ttttaaacct ttacctttac ctcaccgctc cgtgttcatg 540
gctcatagat tttcgatact caaatccaaa aataaattta cgagggcaat taatgtgaaa 600
caaaaacaat cctaagattt ccacatgttt gacctctccg gcaccttctt ccttagcccc 660
accactccat cacctctttg gcggtgttct tcgaaaccca cttaggaaag cagtgtgtat 720
ctcatttggt atgctctttt cgattttata gctctttgtc gcaatttcaa tgctttaaac 780
aatccaaatc gcattatatt tgtgcatgga ggcaaatgac ggggttggaa tcttagatga 840
gatcaggagc tttcagggta aacgcccggt tcattttgta ccacatttca tcattttcct 900
gtcgtccttg gtatcctcaa cttgtcccgg ttttgttttc ggtacactct tccgtgatgc 960
cacctgtctc cgtctcaatt atcgtttaga aatgtgaact gtccagatgg gtgactcata 1020
ttgctgctgc tacaatccac tttcttttct catcggcagt cttacgagcc catcataaac 1080
tttttttcc gcgaaatttg caataaaccg gccaaaaact ttctccaaat tgttacgcaa 1140
tatatacaat ccataagaat atcttctcaa tgtttatgat ttcttcgcag cactttctct 1200
tcgtgtgcta acatcttatt tttataatat ttccgctaaa attccgattt ttgagtatta 1260
atttatcgta aaattatcat aatagcaccg aaaactacta aaaatggtaa aagctccttt 1320
taaatcggct cgacattatc gtattaagga atcacaaaat tctgagaatg cgtactgcgc 1380
aacatatttg acggcaaaat atctcgtagc gaaaactaca gtaattcttt aaatgactac 1440
tgtagcgctt gtgtcgattt acgggctcaa tttttgaaaa taatttttt tttcgaattt 1500
tgataacccg taaatcgtca caacgctaca gtagtcattt aaaggattac tgtagttcta 1560
gctacgagat attttgcgcg ccaaatatga ctgtaatacg cattctctga attttgtgtt 1620
tccgtaataa tttcacaaga ttttggcatt ccactttaaa ggcgcacagg atttattcca 1680
atgggtctcg gcacgcaaaa agtttgatag acttttaaat tctccttgca tttttaattc 1740
aattactaaa attttcgtga atttttctgt taaaattttt aaaatcagtt ttctaatatt 1800
ttccaggctg acaaacagaa acaaaaacac aacaaacatt ttaaaaatca gttttcaaat 1860
```

taaaaataac gatttctcat tgaaaattgt gttttatgtt tgcgaaaata aaagagaact 1920
gattcaaaac aattttaaca aaaaaaaacc ccaaaattcg ccagaaatca agataaaaaa 1980
ttcaagaggg tcaaaatttt ccgattttac tgactttcac ctttttttc gtagttcagt 2040
gcagttgttg gagtttttga cgaaaactag gaaaaaaatc gataaaaatt actcaaatcg 2100
agctgaattt tgaggacaat gtttaaaaaa aaacactatt tttccaataa tttcactcat 2160
tttcagacta aatcgaaaat caaatcgtac tctgactacg ggtcagtaga gaggtcaacc 2220
atcagccgaa gatgatgcgt caagatagaa ggagcttgct agagaggaac attatgatgt 2280
tctctagtca tctaaaagtc gatgaaattc tcgaagttct catcgcaaaa caagtgttga 2340
atagtgataa tggagatatg attaatgtga gtttttaatc gaataataat tttaaaaaaa 2400
aattgataat ataaagaata tttttgcagt catgtggaac ggttcgcgag aagagacggg 2460
agatcgtgaa agcagtgcaa cgacggggag atgtggcgtt cgacgcgttt tatgatgctc 2520
ttcgctctac gggacacgaa ggacttgctg aagttcttga acctctcgcc agatcgtagg 2580
tttttaaagt tcggcgcaaa agcaagggtc tcacggaaaa aagaggcgga tcgtaatttt 2640
gcaacccacc ggcacggttt tttcctccga aaatcggaaa ttatgcactt tcccaaatat 2700
ttgaagtgaa atatatttta tttactgaaa gctcgagtga ttatttattt tttaacacta 2760
attttcgtgg cgcaaaaggc cattttgtag atttgccgaa aatacttgtc acacacacac 2820
acacacatct ccttcaaata tccctttttc cagtgttgac tcgaatgctg tcgaattcga 2880
gtgtccaatg tcaccggcaa gccatcgtcg gagccgcgca ttgagccccg ccggctacac 2940
ttcaccgacc cgagttcacc gtgacagcgt ctcttcagtg tcatcattca cttcttatca 3000
ggatatctac tcaagagcaa gatctcgttc tcgatcgcgt gcacttcatt catcggatcg 3060
acacaattat tcatctcctc cagtcaacgc atttcccagc caaccttgta tgttgatgcg 3120
aacactaaat tctgagaatg cgcattactc aacatatttg acgcgcaaat atctcgtagc 3180
gaaaaataca gtaacccttt aaatgactat tgtagtgtcg atttacgggc tcgattttcg 3240
aaacgaatat atgctcgaat tgtgacaacg aattttaatt tgtcattttt gtgttttctt 3300
ttgatatttt tgatcaatta ataaattatt tccgtaaaca gacaccagcg ctacagtact 3360
cttttaaaga gttacagtag ttttcgcttc aagatatttt gaaaagaatt ttaaacattt 3420
tgaaaaaaaa tcatctaaca tgtgccaaaa cgctttttc aagtttcgca gatttttga 3480
ttttttcat tcaagatatg cttattaaca catataatta tcattaatgt gaatttcttg 3540
tagaaatttt gggcttttcg ttctagtatg ctctactttt gaaattgctc aacgaaaaaa 3600
tcatgtggtt tgttcatatg aatgacgaaa aatagcaatt ttttatatat tttcccctat 3660
tcatgttgtg cagaaaaata gtaaaaaagc gcatgcattt ttcgacattt tttacatcga 3720
acgacagctc acttcacatg ctgaagacga gagacgcgga gaaataccac acatctttct 3780
gcgtctctcg tcttcagcat gtgaaatggg atctcggtcg atgtaaaaaa atgtcgaata 3840
atgtaaaaaa tgcatgcgtt tttttacact tttctgcaca aatgaatagg gggaaaatgt 3900
attaaaatac attttttgta tttttcaaca tcacatgatt aaccccatta ttttttcgtt 3960
gagcaactta aaaagtagag aatattagag cgaaaaccaa aatttcttca agatattacc 4020
tttattgata attatagatg ttaataagca tatcttgaat gaaagtcagc aaaaatatgt 4080
gcgaaacacc tgaaaaaaat caaaaattct gcgaaaattg aaaaaatgca ttaaaataca 4140
tttttgcatt tttctacatc acatgaatgt agaaaattaa aagggaaatc aaaatttcta 4200
gaggatataa ttgaatgaaa cattgcgaaa ttaaaatgtg cgaaacgtca aaaaagagga 4260
aatttgggta tcaaaatcga tcctaaaacc aacacatttc agcatccgcc aactcttcat 4320
tcaccggatg ctcttctctc ggatacagtt caagtcgtaa tcgctcattc agcaaagctt 4380
ctggaccaac tcaatacata ttccatgaag aggatatgaa ctttgtcgat gcaccaacca 4440
taagccgtgt tttcgacgag aaaaccatgt acagaaactt ctcgagtcct cgtggaatgt 4500
gcctcatcat aaataatgaa cactttgagc agatgccaac acggaatggt accaaggccg 4560
acaaggacaa tcttaccaat ttgttcagat gcatgggcta tacggttatt tgcaaggaca 4620
atctgacggg aagggtacgg cgaaattata ttacccaaac gcgaaatttg ccattttgcg 4680
ccgaaaatgt ggcgcccggt ctcgacacga caatttgtgt taaatgcaaa aatgtataat 4740
tttgcaaaaa acaaaatttt gaacttccgc gaaaatgatt tacctagttt cgaaattttc 4800
gtttttttccg gctacattat gtgtttttc ttagtttttc tataatattt gatgtaaaaa 4860
accgtttgta aattttcaga caattttccg catacaaaac ttgatagcac gaaatcaatt 4920
ttctgaattt tcaaaattat ccaaaaatgc acaatttaaa atttgtgaaa attggcaaac 4980
ggtgtttcaa tatgaaatgt atttttaaaa actttaaaaa ccactccgga aaagcaataa 5040
aaatcaaaac aacgtcacaa ttcaaattca aaagttattc atccgatttg tttatttttg 5100
caaaatttga aaaaatcatg aaggatttag aaaagtttta taacattttt tctagatttt 5160
tcaaaatttt ttttaacaaa tcgagaaaaa gagaatgaaa aatcgatttt aaaaatatcc 5220
acagcttcga gagtttgaaa ttacagtact ccttaaaggc gcacacccca tttgcattgg 5280
accaaaaatt tgtcgtgtcg agaccaggta ccgtagtttt tgtcgcaaaa attgcaccat 5340
tggacaataa accttcctaa tcaccaaaaa gtaaaattga aatcttcgaa aagccaaaaa 5400
attcaaaaaa aaagtcgaat ttcgattttt tttttggttt tttggtccca aaaaccaaaa 5460
aaatcaattt tctgcaaaat accaaaaaga aacccgaaaa aatttcccag ccttgttcct 5520

```
aatgtaaact gatatttaat ttccagggaa tgctcctgac aattcgagac tttgccaaac 5580
acgaatcaca cggagattct gcgatactcg tgattctatc acacggagaa gagaatgtga 5640
ttattggagt tgatgatata ccgattagta cacacgagat atatgatctt ctcaacgcgg 5700
caaatgctcc ccgtctggcg aataagccga aaatcgtttt tgtgcaggct tgtcgaggcg 5760
gttcgttttt tattttaatt ttaatataaa tattttaaat aaattcattt tcagaacgtc 5820
gtgacaatgg attcccagtc ttggattctg tcgacggagt tcctgcattt cttcgtcgtg 5880
gatgggacaa tcgagacggg ccattgttca attttcttgg atgtgtgcgg ccgcaagttc 5940
aggttgcaat ttaatttctt gaatgagaat attccttcaa aaaatctaaa atagattttt 6000
attccagaaa gtcccgatcg aaaaattgcg atataattac gaaatttgtg ataaaatgac 6060
aaaccaatca gcatcgtcga tctccgccca cttcatcgga ttggtttgaa agtgggcgga 6120
gtgaattgct gattggtcgc agttttcagt ttagagggaa tttaaaaatc gccttttcga 6180
aaattaaaaa ttgatttttt caatttttttc gaaaaatatt ccgattattt tatattcttt 6240
ggagcgaaag ccccgtcctg taaacatttt taaatgataa ttaataaatt tttgcagcaa 6300
gtgtggagaa agaagccgag ccaagctgac attctgattg catacgcaac gacagctcaa 6360
tatgtttcgt ggagaaacag tgctcgtgga tcatggttca ttcaagccgt ctgtgaagtg 6420
ttctcgacac acgcaaagga tatggatgtt gttgagctgc tgactgaagt caataagaag 6480
gtcgcttgtg gatttcagac atcacaggga tcgaatattt tgaaacagat gccagaggta 6540
cttgaaacaa acaatgcatg tctaactttt aaggacacag aaaaataggc agaggctcct 6600
tttgcaagcc tgccgcgcgt caacctagaa ttttagtttt tagctaaaat gattgatttt 6660
gaatatttta tgctaatttt tttgcgttaa attttgaaat agtcactatt tatcgggttt 6720
ccagtaaaaa atgtttatta gccattggat tttactgaaa acgaaaattt gtagtttttc 6780
aacgaaattt atcgattttt aaatgtaaaa aaaaatagcg aaaattacat caaccatcaa 6840
gcatttaagc caaaattgtt aactcattta aaaattaatt caaagttgtc cacgagtatt 6900
acacggttgg cgcgcggcaa gtttgcaaaa cgacgctccg cctctttttc tgtgcggctt 6960
gaaaacaagg gatcggttta gatttttccc caaaatttaa attaaatttc agatgacatc 7020
ccgcctgctc aaaaagttct acttttggcc ggaagcacga aactctgccg tctaaaattc 7080
actcgtgatt cattgcccaa ttgataattg tctgtatctt ctcccccagt tctctttcgc 7140
ccaattagtt taaaaccatg tgtatattgt tatcctatac tcatttcact ttatcattct 7200
atcatttctc ttcccatttt cacacatttc catttctcta cgataatcta aaattatgac 7260
gtttgtgtct cgaacgcata ataattttaa taactcgttt tgaatttgat tagttgttgt 7320
gcccagtata tatgtatgta ctatgcttct atcaacaaaa tagtttcata gatcatcacc 7380
ccaaccccac caacctaccg taccatattc atttttgccg ggaatcaatt tcgattaatt 7440
ttaacctatt ttttcgccac aaaaaatcta atatttgaat taacgaatag cattcccatc 7500
tctcccgtgc cggaatgcct cccggccttt taaagttcgg aacatttggc aattatgtat 7560
aaatttgtag gtccccccca tcatttcccg cccatcatct caaattgcat tctttttttcg 7620
ccgtgatatc ccgattctgg tcagcaaaga tct                              7653
```

<210> 337
<211> 277
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa 3 C14.003

<400> 337

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

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

<210> 338
<211> 2635
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-3 C14.003

<400> 338

```
gaattcggca cgaggggtgc tattgtgagg cggttgtaga agagtttcgt gagtgctcgc 60
agctcatacc tgtggctgtg tatccgtggc cacagctggt tggcgtcgcc ttgaaatccc 120
aggccgtgag gagttagcga gccctgctca cactcggcgc tctggttttc ggtgggtgtg 180
ccctgcacct gcctcttccc ccattctcat taataaaggt atccatggag aacactgaaa 240
actcagtgga ttcaaaatcc attaaaaatt tggaaccaaa gatcatacat ggaagcgaat 300
caatggactc tggaatatcc ctggacaaca gttataaaat ggattatcct gagatgggtt 360
tatgtataat aattaataat aagaatttтc ataaaagcac tggaatgaca tctcggtctg 420
gtacagatgt cgatgcagca aacctcaggg aaacattcag aaacttgaaa tatgaagtca 480
ggaataaaaa tgatcttaca cgtgaagaaa ttgtggaatt gatgcgtgat gtttctaaag 540
aagatcacag caaaaggagc agttttgttt gtgtgcttct gagccatggt gaagaaggaa 600
taatttttgg aacaaatgga cctgttgacc tgaaaaaaat aacaaacttt ttcagagggg 660
atcgttgtag aagtctaact ggaaaaccca aacttttcat tattcaggcc tgccgtggta 720
cagaactgga ctgtggcatt gagacagaca gtggtgttga tgatgacatg gcgtgtcata 780
aaataccagt ggatgccgac ttcttgtatg catactccac agcacctggt tattattctt 840
ggcgaaattc aaaggatggc tcctggttca tccagtcgct ttgtgccatg ctgaaacagt 900
atgccgacaa gcttgaattt atgcacattc ttacccgggt taaccgaaag gtggcaacag 960
aatttgagtc cttttccttt gacgctactt ttcatgcaaa gaaacagatt ccatgtattg 1020
tttccatgct cacaaaagaa ctctattttt atcactaaag aaatggttgg ttggtggttt 1080
tttttagttt gtatgccaag tgagaagatg gtatatttgg tactgtattt ccctctcatt 1140
ttgacctact ctcatgctgc agagggtact ttaagacata ctccttccat caaatagaac 1200
cactatgaag ctacctcaaa cttccagtca ggtagttgca attgaattaa attaggaata 1260
aataaaaatg gatactggtg cagtcattat gagaggcaat gattgttaat ttacagcttt 1320
catgattagc aagttacagt gatgctgtgc tatgaatttt caagtaattg tgaaaaagtt 1380
aaacattgaa gtaatgaatt tttatgatat tccccccact taagactgtg tattctagtt 1440
ttgtcaaact gtagaaatga tgatgtggaa gaacttaggc atctgtgggc atggtcaaag 1500
gctcaaacct ttattttaga attgatatac acggatgact taactgcatt ttagaccatt 1560
```

```
tatctgggat tatggttttg tgatgtttgt cctgaacact tttgttgtaa aaaaataata 1620
ataataatgt ttaatattga gaaagaaact aatattttat gtgagagaaa gtgtgagcaa 1680
actaacttga cttttaaggc taaaacttaa cattcataga ggggtggagt tttaactgta 1740
aggtgctaca atgcccctgg atctaccagc ataaatatct tctgatttgt ccctatgcat 1800
atcagttgag cttcatatac cagcaatata tctgaagagc tattatataa aaaccccaaa 1860
ctgttgatta ttagccaggt aatgtgaata aattctatag gaacatatga aaatacaact 1920
taaataataa acagtggaat ataaggaaag caataaatga atgggctgag ctgcctgtaa 1980
cttgagagta gatggtttga gcctgagcag agacatgact cagcctgttc catgaaggca 2040
gagccatgga ccacgcagga agggcctaca gcccatttct ccatacgcac tggtatgtgt 2100
ggatgatgct gccagggcgc catcgccaag taagaaagtg aagcaaatca gaaacttgtg 2160
aagtggaaat gttctaaagg tggtgaggca ataaaaatca tagtactctt tgtagcaaaa 2220
ttcttaagta tgttattttc tgttgaagtt tacaatcaaa ggaaaatagt aatgttttat 2280
actgtttact gaaagaaaaa gacctatgag cacataggac tctagacggc atccagccgg 2340
aggccagagc tgagcactca gcccgggagg caggctccag gcctcagcag gtgcggagcc 2400
gtcactgcac caagtctcac tggctgtcag tatgacattt cacgggagat ttcttgttgc 2460
tcaaaaaatg agctcgcatt tgtcaatgac agtttctttt ttcttactag acctgtaact 2520
tttgtaaata cacacagcat gtaatggtat cttaaagtgt gtttctatgt gacaattttg 2580
tacaaatttg ttattttcca tttttatttc aaaatataca ttcaaactta aaatt      2635
```

<210> 339
<211> 303
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<400> 339

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

```
Phe Glu Ser Gln Ser Asp Asp Pro His Phe His Glu Lys Lys Gln Ile
        275                 280                 285
Pro Cys Val Val Ser Met Leu Thr Lys Glu Leu Tyr Phe Ser Gln
    290                 295                 300
```

<210> 340
<211> 912
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de Caspasa-7 C14.004

<400> 340

```
atggcagatg atcagggctg tattgaagag caggggttg aggattcagc aaatgaagat 60
tcagtggatg ctaagccaga ccggtcctcg tttgtaccgt ccctcttcag taagaagaag 120
aaaaatgtca ccatgcgatc catcaagacc acccgggacc gagtgcctac atatcagtac 180
aacatgaatt ttgaaaagct gggcaaatgc atcataataa acaacaagaa ctttgataaa 240
gtgacaggta tgggcgttcg aaacggaaca gacaaagatg ccgaggcgct cttcaagtgc 300
ttccgaagcc tgggttttga cgtgattgtc tataatgact gctcttgtgc caagatgcaa 360
gatctgctta aaaaagcttc tgaagaggac catacaaatg ccgcctgctt cgcctgcatc 420
ctcttaagcc atggagaaga aaatgtaatt tatgggaaag atggtgtcac accaataaag 480
gatttgacag cccactttag gggggataga tgcaaaaccc ttttagagaa acccaaactc 540
ttcttcattc aggcttgccg agggaccgag cttgatgatg ccatccaggc cgactcgggg 600
cccatcaatg acacagatgc taatcctcga tacaagatcc cagtggaagc tgacttcctc 660
ttcgcctatt ccacggttcc aggctattac tcgtggagga gcccaggaag aggctcctgg 720
tttgtgcaag ccctctgctc catcctggag gagcacggaa aagacctgga aatcatgcag 780
atcctcacca gggtgaatga cagagttgcc aggcactttg agtctcagtc tgatgaccca 840
cacttccatg agaagaagca gatcccctgt gtggtctcca tgctcaccaa ggaactctac 900
ttcagtcaat ag                                                    912
```

<210> 341
<211> 293
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-6 C14.005

<400> 341

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

```
    130                 135                 140
Gly Asp Lys Cys His Ser Leu Val Gly Lys Pro Lys Ile Phe Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gln Ala Cys Arg Gly Asn Gln His Asp Val Pro Val Ile Pro Leu Asp
                165                 170                 175
Val Val Asp Asn Gln Thr Glu Lys Leu Asp Thr Asn Ile Thr Glu Val
            180                 185                 190
Asp Ala Ala Ser Val Tyr Thr Leu Pro Ala Gly Ala Asp Phe Leu Met
        195                 200                 205
Cys Tyr Ser Val Ala Glu Gly Tyr Tyr Ser His Arg Glu Thr Val Asn
    210                 215                 220
Gly Ser Trp Tyr Ile Gln Asp Leu Cys Glu Met Leu Gly Lys Tyr Gly
225                 230                 235                 240
Ser Ser Leu Glu Phe Thr Glu Leu Leu Thr Leu Val Asn Arg Lys Val
                245                 250                 255
Ser Gln Arg Arg Val Asp Phe Cys Lys Asp Pro Ser Ala Ile Gly Lys
            260                 265                 270
Lys Gln Val Pro Cys Phe Ala Ser Met Leu Thr Lys Lys Leu His Phe
        275                 280                 285
Phe Pro Lys Ser Asn
    290
```

<210> 342
<211> 1545
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-6 C14.005

<400> 342

```
ccgagggcgg ggccgggccc gggagcctgt ggcttcagga agaggagggc aaggtgtctg 60
gctgcgcgtt tggctgcaat gagctcggcc tcggggctcc gcaggggggca cccggcaggt 120
ggggaagaaa acatgacaga aacagatgcc ttctataaaa gagaaatgtt tgatccggca 180
gaaaagtaca aaatggacca caggaggaga ggaattgctt taatcttcaa tcatgagagg 240
ttcttttggc acttaacact gccagaaagg cggcgcacct gcgcagatag agacaatctt 300
acccgcaggt tttcagatct aggatttgaa gtgaaatgct ttaatgatct taaagcagaa 360
gaactactgc tcaaaattca tgaggtgtca actgttagcc acgcagatgc cgattgcttt 420
gtgtgtgtct tcctgagcca tggcgaaggc aatcacattt atgcatatga tgctaaaatc 480
gaaattcaga cattaactgg cttgttcaaa ggagacaagt gtcacagcct ggttggaaaa 540
cccaagatat ttatcatcca ggcatgtcgg ggaaaccagc acgatgtgcc agtcattcct 600
ttggatgtag tagataatca gacagagaag ttggacacca acataactga ggtggatgca 660
gcctccgttt acacgctgcc tgctggagct gacttcctca tgtgttactc tgttgcagaa 720
ggatattatt ctcaccggga aactgtgaac ggctcatggt acattcaaga tttgtgtgag 780
atgttgggaa aatatggctc ctccttagag ttcacagaac tcctcacact ggtgaacagg 840
aaagtttctc agcgccgagt ggacttttgc aaagacccaa gtgcaattgg aaagaagcag 900
gttccctgtt ttgcctcaat gctaactaaa aagctgcatt tctttccaaa atctaattaa 960
ttaatagagg ctatctaatt tcacactctg tattgaaaat ggctttctca gccaggcgtg 1020
gttactcaca cctgtaatcc cagcactttg ggagtccaag gtgggcggat cacctgaggt 1080
cgggagttcg agaccagcct gaccaacatg gcagaagccc cgcctctact aaaaatgcaa 1140
aaaaaaattt agctaggcat ggcggcgcat gcctgcaatc ccagctactt ggaaggctga 1200
ggcaggagaa tcacttgaac ccaggaggtg gaggctgcgg tgagccgagc attgcgccat 1260
tgcactccag cctgggcaac gagtgaaact ccgtctcaaa aaaaaagaaa atgtctttct 1320
cttcctttta tataaatatc gttagggtga agcattatgg tctaatgatt caaatgtttt 1380
aaagtttaat gcctagcaga gaactgcctt aaaaaaaaaa agttcatgtt ggccatggtg 1440
aaagggtttg atatggagaa acaaaatcct caggaaatta gataaataaa aatttataag 1500
catttgtatt attttttaat aaactgcagg gttacacaaa aatct                 1545
```

<210> 343
<211> 452

<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<223> Precursor de caspasa-2 C14.006

<400> 343

```
Met Ala Ala Pro Ser Gly Arg Ser Gln Ser Ser Leu His Arg Lys Gly
 1               5                  10                  15
Leu Met Ala Ala Asp Arg Arg Ser Arg Ile Leu Ala Val Cys Gly Met
            20                  25                  30
His Pro Asp His Gln Glu Thr Leu Lys Lys Asn Arg Val Val Leu Ala
        35                  40                  45
Lys Gln Leu Leu Leu Ser Glu Leu Leu Glu His Leu Leu Glu Lys Asp
    50                  55                  60
Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Glu Leu Ile Gln Ala Lys Gly Gly Ser
65                  70                  75                  80
Phe Ser Gln Asn Val Glu Leu Leu Asn Leu Leu Pro Lys Arg Gly Pro
                85                  90                  95
Gln Ala Phe Asp Ala Phe Cys Glu Ala Leu Arg Glu Thr Arg Gln Gly
            100                 105                 110
His Leu Glu Asp Leu Leu Leu Thr Thr Leu Ser Asp Ile Gln His Val
        115                 120                 125
Leu Pro Pro Leu Ser Cys Asp Tyr Asp Thr Ser Leu Pro Phe Ser Val
    130                 135                 140
Cys Glu Ser Cys Pro Pro His Lys Gln Leu Arg Leu Ser Thr Asp Ala
145                 150                 155                 160
Thr Glu His Ser Leu Asp Asn Gly Asp Gly Pro Pro Cys Leu Leu Val
                165                 170                 175
Lys Pro Cys Thr Pro Glu Phe Tyr Gln Ala His Tyr Gln Leu Ala Tyr
            180                 185                 190
Arg Leu Gln Ser Gln Pro Arg Gly Leu Ala Leu Val Leu Ser Asn Val
        195                 200                 205
His Phe Thr Gly Glu Lys Asp Leu Glu Phe Arg Ser Gly Gly Asp Val
    210                 215                 220
Asp His Thr Thr Leu Val Thr Leu Phe Lys Leu Leu Gly Tyr Asn Val
225                 230                 235                 240
His Val Leu His Asp Gln Thr Ala Gln Glu Met Gln Glu Lys Leu Gln
                245                 250                 255
Asn Phe Ala Gln Leu Pro Ala His Arg Val Thr Asp Ser Cys Val Val
            260                 265                 270
Ala Leu Leu Ser His Gly Val Glu Gly Gly Ile Tyr Gly Val Asp Gly
        275                 280                 285
Lys Leu Leu Gln Leu Gln Glu Val Phe Arg Leu Phe Asp Asn Ala Asn
    290                 295                 300
Cys Pro Ser Leu Gln Asn Lys Pro Lys Met Phe Phe Ile Gln Ala Cys
305                 310                 315                 320
Arg Gly Asp Glu Thr Asp Arg Gly Val Asp Gln Gln Asp Gly Lys Asn
                325                 330                 335
His Thr Gln Ser Pro Gly Cys Glu Glu Ser Asp Ala Gly Lys Glu Glu
            340                 345                 350
Leu Met Lys Met Arg Leu Pro Thr Arg Ser Asp Met Ile Cys Gly Tyr
        355                 360                 365
Ala Cys Leu Lys Gly Asn Ala Ala Met Arg Asn Thr Lys Arg Gly Ser
    370                 375                 380
Trp Tyr Ile Glu Ala Leu Thr Gln Val Phe Ser Glu Arg Ala Cys Asp
385                 390                 395                 400
Met His Val Ala Asp Met Leu Val Lys Val Asn Ala Leu Ile Lys Glu
                405                 410                 415
Arg Glu Gly Tyr Ala Pro Gly Thr Glu Phe His Arg Cys Lys Glu Met
```

```
            420                 425                 430
Ser Glu Tyr Cys Ser Thr Leu Cys Gln Gln Leu Tyr Leu Phe Pro Gly
        435                 440                 445
Tyr Pro Pro Thr
    450
```

<210> 344
<211> 3395
<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<223> Precursor de caspasa-2 precursor C14.006

<400> 344

```
ctggaaatgg cggcgccgag cgggaggtcg cagtcctccc tgcacaggaa ggggctgatg 60
gcggctgaca ggaggagcag gattttggca gtgtgtggaa tgcatcctga ccaccaggaa 120
acactgaaaa agaatcgagt ggtgctggcc aagcagctgc tgctgagcga gctgttagaa 180
cacctcctag agaaggacat tatcactttg gaaatgaggg agctcatcca ggccaaaggg 240
ggcagtttca gccagaatgt ggaactcctc aacctgctgc caaagagagg accccaggct 300
tttgatgcct tctgtgaagc cctgcgggag accaggcagg gtcacttgga agacttactg 360
ctcacaaccc tctcagatat tcagcacgta ctcccaccgt tgagctgtga ctatgacaca 420
agtctccctt tctcggtgtg tgagtcctgc cctcctcaca agcagctccg cctatccaca 480
gatgctacgg aacactcctt agataatggt gatggtcctc cctgtcttct ggtgaagcca 540
tgcactcctg agttttacca ggcacactac cagctggcct ataggttgca atctcagccc 600
cgtggcttgg cactggtgct gagcaatgtg cacttcactg gagagaaaga cctggaattc 660
cgctctggag gggatgtgga ccacactact ctagtcaccc tcttcaagct tttgggctac 720
aatgtccatg tgctacatga ccagaccgca caggaaatgc aagagaaact tcagaatttt 780
gcacagttac ctgcacaccg ggtcacagac tcctgcgtag tggcactcct ctcacatggt 840
gtggaaggtg gcatctatgg tgtagatggc aaactgcttc agctccaaga ggtttttcga 900
ctttttgaca atgctaactg tccaagtcta cagaacaagc caaaaatgtt cttcatccaa 960
gcatgtcgtg gagatgagac agatagaggt gtcgaccagc aagatggaaa gaaccacaca 1020
caatcccctg gatgtgagga gagtgatgct ggcaaagagg agttgatgaa gatgagactg 1080
cctactcgct cagacatgat atgtggctat gcttgcctta aaggtaatgc tgccatgcgg 1140
aacaccaaac ggggttcctg gtacattgag gccctcactc aggtgttctc tgaaagagct 1200
tgtgacatgc acgtggccga catgcttgtt aaggtgaatg ccccttatcaa ggagcgtgaa 1260
ggctatgccc ctggcacaga attccaccga tgcaaggaga tgtctgagta ctgtagtact 1320
ctgtgccagc aactctacct gttcccaggc tacccaccca cgtgatgccg cctgctattc 1380
ctgctgttgg aggccactgg accactgggg gcacaatgga gacttctctt cagaatggtt 1440
tttgttctgt ctacctctc agggatatga gattctccca ggcttgtttc ctgtcagcca 1500
tctctgtctt tgggtatgaa acataaggat ggctcctccg gtgtcgtgtt ctctacctat 1560
agagccagct ctgaatggat gtgttaccag aagcatttta gctacagcct agaaaatgac 1620
attgtgaaca cagtattatt gtgggaagag ggcatttgga tttctcaatg tttgtgatat 1680
ttttgttccc aaggcatctt aggagtactt ggatcatagc ttttttttt tttcctaaat 1740
cagttaagga gtctcagaga tcatctcctt ttttttccat atctacaacc tcatttttcc 1800
cacagtggag atttggaaga tgtcccaatt taatgtaggt gttttcatct gtcatgaagg 1860
gacagatgag atcctactac ttgcgaagtt tctatgcata cctttaagtt caggccctag 1920
gtgaaggaca gtccctcagc ctttccattg gttccttttgt gttcagtgca cccagccttt 1980
gaacagagcc tagggtctgt atgccatgac actggaagtc atagaaattt ccctggtcat 2040
gctttgtttg aactgtcact gaatgaacct tatcgggcat aactacatga aaatgcagtg 2100
acagctgagt gtgctgtgtc tcacactatc acccgtcatc aggatgtctc tccttcctta 2160
ctgtggcttc tgcatgcact tacactgtac ttgacggctg gcctccaggg tctctcttgc 2220
tttgtactgg ttcccctctt taccttcacc attcgctgct tctgccaagt ctgtgaagcc 2280
gtcctttgta ggatgtttct tgccacttac gctgtactgt agttgcttat tctttctgcc 2340
ttctgcttca gcgtgaggct tctttggttt tctgtggcag cgtctccctt ctcattgttt 2400
ctctgtgttt tagtggggat agtaccatat gtgatataac ctagaagcac ttgtctctgc 2460
tcttatgaaa cttgcttatt cttgaaaacc ttctgcattt ccatttttc ctctcttcca 2520
atttattctc catgtaacag agtagtttgg tttttaaaat atctggtgat gtcattctct 2580
tgcttagaac actagcttcc tgttacgctt catctaaaat gcaaattctt acacccagct 2640
```

```
tacgagatct ggctcatacc ttccctttgg atctcattaa atggtgattt ctcactatgc 2700
tccagcccct cttaggtcct catctccgtc ttgcaggtgt tctgaactct cctttggcta 2760
gtctctgatt tttgagtctg gcggaggcct cttgaccatg ctgcccatgc tgtctactgt 2820
gcctccttat gagggcatca tgttggtctc tgttgtgctt actgcaggct gtaatggcac 2880
ttttgcttgt ttcacttgtt ccctctgagg ctgaatgctc caagagagtg ggaactgtgc 2940
ttcttactta ctgatatcca gtaactggca cttactaggt cttcatgaat gtttcctgag 3000
taaaggaagg agaccagcag ctaaccttag ttagagccta ccttttgcag tttctaaatt 3060
gctattatag tgtacagttc aattagtata tgggtttttt tttccaggtg ttttatttt 3120
atccactgtt ttgttgttgt ttttttatat tttctacata tcacgtgtga gacaacttct 3180
ttcacatctc catagtgccc agcaaatttg aggcctatgg tagttgaggt gctcaactaa 3240
tgtttgttgt atgaaccaag tggtttgaag acttgctgcc aaattctgcc ttttgggtca 3300
gtataggatg cataagtggt agaatcttca cacttcccac tgccaagatt ttgtattgcc 3360
atcaggtgcc aaataaatgt tgatacttat tactg                          3395
```

<210> 345
<211> 377
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-4 C14.007

<400> 345

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

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

<210> 346
<211> 1291
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Precursor de caspasa-4 C14.007

<400> 346

```
gctctttcca acgctgtaaa aaaggacaga ggctgttccc tatggcagaa ggcaaccaca 60
gaaaaaagcc acttaaggtg ttggaatccc tgggcaaaga tttcctcact ggtgttttgg 120
ataacttggt ggaacaaaat gtactgaact ggaaggaaga ggaaaaaaag aaatattacg 180
atgctaaaac tgaagacaaa gttcgggtca tggcagactc tatgcaagag aagcaacgta 240
tggcaggaca aatgcttctt caaacctttt ttaacataga ccaaatatcc cccaataaaa 300
aagctcatcc gaatatggag gctggaccac ctgagtcagg agaatctaca gatgccctca 360
agctttgtcc tcatgaagaa ttcctgagac tatgtaaaga aagagctgaa gagatctatc 420
caataaagga gagaaacaac cgcacacgcc tggctctcat catatgcaat acagagtttg 480
accatctgcc tccgaggaat ggagctgact ttgacatcac agggatgaag gagctacttg 540
agggtctgga ctatagtgta gatgtagaag agaatctgac agccagggat atggagtcag 600
cgctgagggc atttgctacc agaccagagc acaagtcctc tgacagcaca ttcttggtac 660
tcatgtctca tggcatcctg gagggaatct gcggaactgt gcatgatgag aaaaaaccag 720
atgtgctgct ttatgacacc atcttccaga tattcaacaa ccgcaactgc ctcagtctga 780
aggacaaacc caaggtcatc attgtccagg cctgcagagg tgcaaaccgt ggggaactgt 840
gggtcagaga ctctccagca tccttggaag tggcctcttc acagtcatct gagaacctgg 900
aggaagatgc tgtttacaag acccacgtgg agaaggactt cattgctttc tgctcttcaa 960
cgccacacaa cgtgtcctgg agagacagca caatgggctc tatcttcatc acacaactca 1020
tcacatgctt ccagaaatat tcttggtgct gccacctaga ggaagtattt cggaaggtac 1080
agcaatcatt tgaaactcca agggccaaag ctcaaatgcc caccatagaa cgactgtcca 1140
tgacaagata tttctacctc tttcctggca attgaaaatg gaagccacaa gcagcccagc 1200
cctccttaat caacttcaag gagcaccttc attagtacag cttgcatatt taacattttg 1260
tatttcaata aaagtgaaga caaaaaaaaa a                                1291
```

<210> 347
<211> 418
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-5 C14.008

<400> 347

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

```
    50                  55                  60
His Gly Val Phe Asn Tyr Leu Ala Lys His Asp Val Leu Thr Leu Lys
65                  70                  75                  80
Glu Glu Glu Lys Lys Lys Tyr Tyr Asp Ala Lys Ile Glu Asp Lys Ala
                85                  90                  95
Leu Ile Leu Val Asp Ser Leu Arg Lys Asn Arg Val Ala His Gln Met
            100                 105                 110
Phe Thr Gln Thr Leu Leu Asn Met Asp Gln Lys Ile Thr Ser Val Lys
        115                 120                 125
Pro Leu Leu Gln Ile Glu Ala Gly Pro Pro Glu Ser Ala Glu Ser Thr
    130                 135                 140
Asn Ile Leu Lys Leu Cys Pro Arg Glu Glu Phe Leu Arg Leu Cys Lys
145                 150                 155                 160
Lys Asn His Asp Glu Ile Tyr Pro Ile Lys Lys Arg Glu Asp Arg Arg
                165                 170                 175
Arg Leu Ala Leu Ile Ile Cys Asn Thr Lys Phe Asp His Leu Pro Ala
            180                 185                 190
Arg Asn Gly Ala His Tyr Asp Ile Val Gly Met Lys Arg Leu Leu Gln
        195                 200                 205
Gly Leu Gly Tyr Thr Val Val Asp Glu Lys Asn Leu Thr Ala Arg Asp
    210                 215                 220
Met Glu Ser Val Leu Arg Ala Phe Ala Ala Arg Pro Glu His Lys Ser
225                 230                 235                 240
Ser Asp Ser Thr Phe Leu Val Leu Met Ser His Gly Ile Leu Glu Gly
                245                 250                 255
Ile Cys Gly Thr Ala His Lys Lys Lys Lys Pro Asp Val Leu Leu Tyr
            260                 265                 270
Asp Thr Ile Phe Gln Ile Phe Asn Asn Arg Asn Cys Leu Ser Leu Lys
        275                 280                 285
Asp Lys Pro Lys Val Ile Ile Val Gln Ala Cys Arg Gly Glu Lys His
    290                 295                 300
Gly Glu Leu Trp Val Arg Asp Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ile Ser
305                 310                 315                 320
Ser Gln Ser Ser Glu Asn Leu Glu Ala Asp Ser Val Cys Lys Ile His
                325                 330                 335
Glu Glu Lys Asp Phe Ile Ala Phe Cys Ser Ser Thr Pro His Asn Val
            340                 345                 350
Ser Trp Arg Asp Arg Thr Arg Gly Ser Ile Phe Ile Thr Glu Leu Ile
        355                 360                 365
Thr Cys Phe Gln Lys Tyr Ser Cys Cys Cys His Leu Met Glu Ile Phe
    370                 375                 380
Arg Lys Val Gln Lys Ser Phe Glu Val Pro Gln Ala Lys Ala Gln Met
385                 390                 395                 400
Pro Thr Ile Glu Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Phe Tyr Leu Phe Pro
                405                 410                 415
Gly Asn
```

<210> 348
<211> 1400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-5 C14.008

<400> 348
cggcaaaaaa aaaaggcgta agaattttga agctatgttc aaaggtatcc ttcagagtgg 60

attggataac ttcgtgataa accacatgct aaagaacaac gtggctggac aaacatctat 120
ccagacccta gtacctaata cggatcaaaa gtcgaccagt gtaaaaaaag acaaccacaa 180
aaaaaaaaca gttaagatgt tggaatacct gggcaaagat gttcttcatg gtgtttttaa 240
ttatttggca aaacacgatg ttctgacatt gaaggaagag gaaaagaaaa aatattatga 300
tgccaaaatt gaagacaagg ccctgatctt ggtagactct ttgcgaaaga atcgcgtggc 360
tcatcaaatg tttacccaaa cacttctcaa tatggaccaa aagatcacca gtgtaaaacc 420
tcttctgcaa atcgaggctg gaccacctga gtcagcagaa tctacaaata tactcaaact 480
ttgtcctcgt gaagaattcc tgagactgtg taaaaaaaat catgatgaga tctatccaat 540
aaaaaagaga gaggaccgca gacgcctggc tctcatcata tgcaatacaa agtttgatca 600
cctgcctgca aggaatgggg ctcactatga catcgtgggg atgaaaaggc tgcttcaagg 660
cctgggctac actgtggttg acgaaaagaa tctcacagcc agggatatgg agtcagtgct 720
gagggcattt gctgccagac cagagcacaa gtcctctgac agcacgttct tggtactcat 780
gtctcatggc atcctagagg gaatctgcgg aactgcgcat aaaaagaaaa aaccggatgt 840
gctgctttat gacaccatct tccagatatt caacaaccgc aactgcctca gtctaaagga 900
caaacccaag gtcatcattg tccaggcctg cagaggtgaa aaacatgggg aactctgggt 960
cagagactct ccagcatcct tggcagtcat ctcttcacag tcatctgaga acctggaggc 1020
agattctgtt tgcaagatcc acgaggagaa ggacttcatt gctttctgtt cttcaacacc 1080
acataacgtg tcctggagag accgcacaag gggctccatc ttcattacgg aactcatcac 1140
atgcttccag aaatattctt gctgctgcca cctaatggaa atatttcgga aggtacagaa 1200
atcatttgaa gttccacagg ctaaagccca gatgcccacc atagaacgag caaccttgac 1260
aagagatttc tacctctttc ctggcaattg aaaatgaaac cacaggcagc ccagccctcc 1320
tctgtcaaca tcaaagagca catttaccag tatagcttgc atagtcaata tttggtattt 1380
caataaaagt aaagactgta 1400

<210> 349
<211> 479
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor Caspasa-8 C14.009

<400> 349

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

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

<210> 350
<211> 2887
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de Caspasa-8 C14.009

<400> 350

```
gattctgcct ttctgctgga gggaagtgtt ttcacaggtt ctcctccttt tatcttttgt 60
gtttttttttc aagccctgct gaatttgcta gtcaactcaa caggaagtga ggccatggag 120
ggaggcagaa gagccagggt ggttattgaa agtagaagaa acttcttcct gggagccttt 180
cccacccccct tccctgctga gcacgtggag ttaggcaggt taggggactc ggagactgcg 240
atggtgccag gaaagggtgg agcggattat attctcctgc cttttaaaaa gatggacttc 300
agcagaaatc tttatgatat tggggaacaa ctggacagtg aagatctggc ctccctcaag 360
ttcctgagcc tggactacat tccgcaaagg aagcaagaac ccatcaagga tgccttgatg 420
ttattccaga gactccagga aaagagaatg ttggaggaaa gcaatctgtc cttcctgaag 480
gagctgctct tccgaattaa tagactggat ttgctgatta cctacctaaa cactagaaag 540
gaggagatgg aaagggaact tcagacacca ggcagggctc aaatttctgc ctacagggtc 600
atgctctatc agatttcaga agaagtgagc agatcagaat tgaggtcttt taagtttctt 660
ttgcaagagg aaatctccaa atgcaaactg gatgatgaca tgaacctgct ggatattttc 720
atagagatgg agaagagggt catcctggga gaaggaaagt tggacatcct gaaaagagtc 780
tgtgcccaaa tcaacaagag cctgctgaag ataatcaacg actatgaaga attcagcaaa 840
gagagaagca gcagccttga aggaagtcct gatgaatttt caaatgggga ggagttgtgt 900
ggggtaatga caatctcgga ctctccaaga gaacaggata gtgaatcaca gactttggac 960
```

```
aaagtttacc aaatgaaaag caaacctcgg ggatactgtc tgatcatcaa caatcacaat 1020
tttgcaaaag cacgggagaa agtgcccaaa cttcacagca ttagggacag gaatggaaca 1080
cacttggatg caggggcttt gaccacgacc tttgaagagc ttcattttga gatcaagccc 1140
cacgatgact gcacagtaga gcaaatctat gagattttga aaatctacca actcatggac 1200
cacagtaaca tggactgctt catctgctgt atcctctccc atggagacaa aggcatcatc 1260
tatggcactg atggacagga ggcccccatc tatgagctga catctcagtt cactggtttg 1320
aagtgccctt cccttgctgg aaaacccaaa gtgtttttta ttcaggcttg tcagggggat 1380
aactaccaga aaggtatacc tgttgagact gattcagagg agcaacccta tttagaaatg 1440
gatttatcat cacctcaaac gagatatatc ccggatgagg ctgactttct gctggggatg 1500
gccactgtga ataactgtgt ttcctaccga aaccctgcag agggaacctg gtacatccag 1560
tcactttgcc agagcctgag agagcgatgt cctcgaggcg atgatattct caccatcctg 1620
actgaagtga actatgaagt aagcaacaag gatgacaaga aaaacatggg gaaacagatg 1680
cctcagccta ctttcacact aagaaaaaaa cttgtcttcc cttctgattg atggtgctat 1740
tttgtttgtt ttgttttgtt ttgttttttt gagacagaat ctcgctctgt cgcccaggct 1800
ggagtgcagt ggcgtgatct cggctcaccg caagctccgc ctcccgggtt cacgccattc 1860
tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggggcc cgccaccaca cctggctaat 1920
tttttaaaaa tatttttagt agagacaggg tttcactgtg ttagccaggg tggtcttgat 1980
ctcctgacct cgtgatccac ccacctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag 2040
ccaccgcgcc tggccgatgg tactatttag atataacact atgtttattt actaattttc 2100
tagattttct actttattaa ttgttttgca ctttttttata agagctaaag ttaaatagga 2160
tattaacaac aataacactg tctccttttct cttacgctta aggctttggg aatgttttta 2220
gctggtggca ataaatacca gacacgtaca aaatccagct atgaatatag agggcttatg 2280
attcagattg ttatctatca actataagcc cactgttaat attctattaa ctttaattct 2340
ctttcaaagc taaattccac actaccacat taaaaaaatt agaaagtagc cacgtatggt 2400
ggctcatgtc tataatccca gcactttggg aggttgaggt gggaggattt gcttgaaccc 2460
aagaggtcca aggctgcagt gagccatgtt cacaccgctg cactcaagct tgggtgacag 2520
agcaagaccc cgtccccaaa aaaatttttt ttttaataaa cccaaatttg tttgaaaact 2580
tttaaaaatt caaatgattt ttacaagttt taaataagct ctccccaaac ttgctttatg 2640
ccttcttatt gcttttatga tatatatatg cttggctaac tatatttgct ttttgctaac 2700
aatgctctgg ggtcttttta tgcatttgca tttgctcttt catctctgct tggattattt 2760
taaatcatta ggaattaagt tatctttaaa atttaagtat ctttttttcca aaacattttt 2820
taatagaata aaatataatt tgatcttaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880
aaaaaaa                                                          2887
```

<210> 351
<211> 416
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa 9 C14.010

<400> 351

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

```
    130                 135                 140
Leu Arg Gly Asn Ala Asp Leu Ala Tyr Ile Leu Ser Met Glu Pro Cys
145                 150                 155                 160
Gly His Cys Leu Ile Ile Asn Asn Val Asn Phe Cys Arg Glu Ser Gly
                165                 170                 175
Leu Arg Thr Arg Thr Gly Ser Asn Ile Asp Cys Glu Lys Leu Arg Arg
            180                 185                 190
Arg Phe Ser Ser Leu His Phe Met Val Glu Val Lys Gly Asp Leu Thr
        195                 200                 205
Ala Lys Lys Met Val Leu Ala Leu Leu Glu Leu Ala Gln Gln Asp His
    210                 215                 220
Gly Ala Leu Asp Cys Cys Val Val Val Ile Leu Ser His Gly Cys Gln
225                 230                 235                 240
Ala Ser His Leu Gln Phe Pro Gly Ala Val Tyr Gly Thr Asp Gly Cys
                245                 250                 255
Pro Val Ser Val Glu Lys Ile Val Asn Ile Phe Asn Gly Thr Ser Cys
            260                 265                 270
Pro Ser Leu Gly Gly Lys Pro Lys Leu Phe Phe Ile Gln Ala Cys Gly
        275                 280                 285
Gly Glu Gln Lys Asp His Gly Phe Glu Val Ala Ser Thr Ser Pro Glu
    290                 295                 300
Asp Glu Ser Pro Gly Ser Asn Pro Glu Pro Asp Ala Thr Pro Phe Gln
305                 310                 315                 320
Glu Gly Leu Arg Thr Phe Asp Gln Leu Asp Ala Ile Ser Ser Leu Pro
                325                 330                 335
Thr Pro Ser Asp Ile Phe Val Ser Tyr Ser Thr Phe Pro Gly Phe Val
            340                 345                 350
Ser Trp Arg Asp Pro Lys Ser Gly Ser Trp Tyr Val Glu Thr Leu Asp
        355                 360                 365
Asp Ile Phe Glu Gln Trp Ala His Ser Glu Asp Leu Gln Ser Leu Leu
    370                 375                 380
Leu Arg Val Ala Asn Ala Val Ser Val Lys Gly Ile Tyr Lys Gln Met
385                 390                 395                 400
Pro Gly Cys Phe Asn Phe Leu Arg Lys Lys Leu Phe Phe Lys Thr Ser
                405                 410                 415
```

<210> 352
<211> 1481
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa 9 C14.010

<400> 352

```
gccatggacg aagcggatcg gcggctcctg cggcggtgcc ggctgcggct ggtggaagag 60
ctgcaggtgg accagctctg ggacgtcctg ctgagccgcg agctgttcag gccccatatg 120
atcgaggaca tccagcgggc aggctctgga tctcggcggg atcaggccag gcagctgatc 180
atagatctgg agactcgagg gagtcaggct cttcctttgt tcatctcctg cttagaggac 240
acaggccagg acatgctggc ttcgtttctg cgaactaaca ggcaagcagg aaagttgtcg 300
aagccaaccc tagaaaacct taccccagtg gtgctcagac cagagattcg caaaccagag 360
gttctcagac cggaaacacc cagaccagtg gacattggtt ctggaggatt cggtgatgtc 420
ggtgctcttg agagtttgag gggaaatgca gatttggctt acatcctgag catggagccc 480
tgtggccact gcctcattat caacaatgtg aacttctgcc gtgagtccgg gctccgcacc 540
cgcactggct ccaacatcga ctgtgagaag ttgcggcgtc gcttctcctc gctgcatttc 600
atggtggagg tgaagggcga cctgactgcc aagaaaatgg tgctggcttt gctggagctg 660
gcgcggcagg accacggtgc tctggactgc tgcgtggtgg tcattctctc tcacggctgt 720
caggccagcc acctgcagtt cccaggggct gtctacggca cagatggatg ccctgtgtcg 780
gtcgagaaga ttgtgaacat cttcaatggg accagctgcc ccagcctggg agggaagccc 840
```

```
aagctctttt tcatccaggc ctgtggtggg gagcagaaag accatgggtt tgaggtggcc 900
tccacttccc ctgaagacga gtcccctggc agtaaccccg agccagatgc caccccgttc 960
caggaaggtt tgaggacctt cgaccagctg gacgccatat ctagtttgcc cacacccagt 1020
gacatctttg tgtcctactc tactttccca ggttttgttt cctggaggga ccccaagagt 1080
ggctcctggt acgttgagac cctggacgac atctttgagc agtgggctca ctctgaagac 1140
ctgcagtccc tcctgcttag ggtcgctaat gctgtttcgg tgaaagggat ttataaacag 1200
atgcctggtt gctttaattt cctccggaaa aaacttttct ttaaaacatc ataaggccag 1260
ggcccctcac cctgccttat cttgcacccc caaagctttc ctgccccagg cctgaaagag 1320
gctgaggcct ggactttcct gcaactcaag gactttgcag ccggcacagg gtctgctctt 1380
tctctgccag tgacagacag gctcttagca gcttccagat tgacgacaag tgctgaacag 1440
tggaggaaga gggacagatg aatgccgtgg attgcacgtg g                      1481
```

<210> 353
<211> 521
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa 10 C14.011

<400> 353

```
Met Lys Ser Gln Gly Gln His Trp Tyr Ser Ser Ser Asp Lys Asn Cys
 1               5                  10                  15
Lys Val Ser Phe Arg Glu Lys Leu Leu Ile Ile Asp Ser Asn Leu Gly
            20                  25                  30
Val Gln Asp Val Glu Asn Leu Lys Phe Leu Cys Ile Gly Leu Val Pro
        35                  40                  45
Asn Lys Lys Leu Glu Lys Ser Ser Ser Ala Ser Asp Val Phe Glu His
    50                  55                  60
Leu Leu Ala Glu Asp Leu Leu Ser Glu Glu Asp Pro Phe Phe Leu Ala
65                  70                  75                  80
Glu Leu Leu Tyr Ile Ile Arg Gln Lys Lys Leu Leu Gln His Leu Asn
                85                  90                  95
Cys Thr Lys Glu Glu Val Glu Arg Leu Leu Pro Thr Arg Gln Arg Val
            100                 105                 110
Ser Leu Phe Arg Asn Leu Leu Tyr Glu Leu Ser Glu Gly Ile Asp Ser
        115                 120                 125
Glu Asn Leu Lys Asp Met Ile Phe Leu Leu Lys Asp Ser Leu Pro Lys
    130                 135                 140
Thr Glu Met Thr Ser Leu Ser Phe Leu Ala Phe Leu Glu Lys Gln Gly
145                 150                 155                 160
Lys Ile Asp Glu Asp Asn Leu Thr Cys Leu Glu Asp Leu Cys Lys Thr
                165                 170                 175
Val Val Pro Lys Leu Leu Arg Asn Ile Glu Lys Tyr Lys Arg Glu Lys
            180                 185                 190
Ala Ile Gln Ile Val Thr Pro Pro Val Asp Lys Glu Ala Glu Ser Tyr
        195                 200                 205
Gln Gly Glu Glu Glu Leu Val Ser Gln Thr Asp Val Lys Thr Phe Leu
    210                 215                 220
Glu Ala Leu Pro Gln Glu Ser Trp Gln Asn Lys His Ala Gly Ser Asn
225                 230                 235                 240
Gly Asn Arg Ala Thr Asn Gly Ala Pro Ser Leu Val Ser Arg Gly Met
                245                 250                 255
Gln Gly Ala Ser Ala Asn Thr Leu Asn Ser Glu Thr Ser Thr Lys Arg
            260                 265                 270
Ala Ala Val Tyr Arg Met Asn Arg Asn His Arg Gly Leu Cys Val Ile
        275                 280                 285
Val Asn Asn His Ser Phe Thr Ser Leu Lys Asp Arg Gln Gly Thr His
    290                 295                 300
Lys Asp Ala Glu Ile Leu Ser His Val Phe Gln Trp Leu Gly Phe Thr
305                 310                 315                 320
```

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

<210> 354
<211> 3536
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa 10 C14.011

<400> 354

```
tgaagtctct tcccaagcaa atgggagctt ctttggacct tggagcacac agaggattct 60
actttcttta aaactttgtt ttcaggcaat ttccctgaga accgtttact tccagaagat 120
tggtggagct tgatctgaag gctggccatg aaatctcaag gtcaacattg gtattccagt 180
tcagataaaa actgtaaagt gagctttcgt gagaagcttc tgattattga ttcaaacctg 240
ggggtccaag atgtggagaa cctcaagttt ctctgcatag gattggtccc caacaagaag 300
ctggagaagt ccagctcagc ctcagatgtt tttgaacatc tcttggcaga ggatctgctg 360
agtgaggaag acccttttctt cctggcagaa ctcctctata tcatacggca gaagaagctg 420
ctgcagcacc tcaactgtac caaagaggaa gtggagcgac tgctgcccac ccgacaaagg 480
gtttctctgt ttagaaacct gctctacgaa ctgtcagaag gcattgactc agagaactta 540
aaggacatga tcttccttct gaaagactcg cttcccaaaa ctgaaatgac ctccctaagt 600
ttcctggcat ttctagagaa acaaggtaaa atagatgaag ataatctgac atgcctggag 660
gacctctgca aaacagttgt acctaaactt ttgagaaaca tagagaaata caaaagagag 720
aaagctatcc agatagtgac acctcctgta gacaaggaag ccgagtcgta tcaaggagag 780
gaagaactag tttcccaaac agatgttaag acattcttgg aagccttacc gagggcagct 840
gtgtacagga tgaatcggaa ccacagaggc ctctgtgtca ttgtcaacaa ccacagcttt 900
acctccctga aggacagaca aggaacccat aaagatgctg agatcctgag tcatgtgttc 960
cagtggcttg ggttcacagt gcatatacac aataatgtga cgaaagtgga aatggagatg 1020
gtcctgcaga agcagaagtg caatccagcc catgccgacg gggactgctt cgtgttctgt 1080
attctgaccc atgggagatt tggagctgtc tactcttcgg atgaggccct cattcccatt 1140
cgggagatca tgtctcactt cacagccctg cagtgcccta gactggctga aaaacctaaa 1200
ctctttttca tccaggcctg ccaaggtgaa gagatacagc cttccgtatc catcgaagca 1260
gatgctctga accctgagca ggcacccact tccctgcagg acagtattcc tgccgaggct 1320
gacttcctac ttggtctggc cactgtccca ggctatgtat cctttcggca tgtggaggaa 1380
```

```
ggcagctggt atattcagtc tctgtgtaat catctgaaga aattggtccc aagacatgaa 1440
gacatcttat ccatcctcac tgctgtcaac gatgatgtga gtcgaagagt ggacaaacag 1500
ggaacaaaga aacagatgcc ccagcctgct ttcacactaa ggaaaaaact agtattccct 1560
gtgcccctgg atgcactttc aatatagcag agagtttttg ttggttctta gacctcaaac 1620
gaatcattgg gtataacctc cagcctcctg cccagcacag gaatcggtgg tctccacctg 1680
tcattctaga aacaggaaac accgtgtttt ctgacacagt caattctgat tttctttttc 1740
ttttgcaagt ctaaatgtta gaaaactttc ttttttgga gatagtctca ttctgtcacc 1800
cagactggag tgcaggggg caatcacggc tcactgtagt ctcgacctcc caggctcaag 1860
ctgtcctccc acctcagcct cccaagtagc tgagactaca ggtgtgtgtc catgcacagc 1920
taacttttta tttttttgt ggagatgggg tttcactatg ttgcctaagc tggtctcaaa 1980
ctcctgggct caagcgatcc tcccacctca gcttctcaaa gttctgggac tacaggcatg 2040
aaatactgtg cctggcctgg ggaccaggtg cattttaagg ttccttggtg ttcaaaaacc 2100
acgttcttag cctagattga gcttagattg cctctctaga caactacccc ttagttataa 2160
ttctgtgtcc cctctgcatg cccttaaaca ttggacagtg aggtcacagt ccacccaccc 2220
tctctctgat ctccccttc ctaagacttc tcttttgcac atctagtgag gtgaaaattt 2280
ggtctatgcc aggcccattt cctgcttttg tgtaaggaag gtgctcacat aggaagtttt 2340
tatttggtta gagacaggtt tccctgtagg aagatgatgg ctcatttaca ctcagctgct 2400
ctgcaagcag aaactttaca acctgatgtc atattccatt ttggactggg tgcggtgact 2460
catgcctgta atcccagtac tctgggaagc caaggcaggc agatcacttg aggtcaggag 2520
ttcgagacca gcctggccaa tacggcaaaa cctcatcatt actaaaaaca caaaaattag 2580
ccaggtgtgg cggcgagcac ctgtaatccc agctactcgg gaggctgaga caggagaatc 2640
tcttgaatcc aggaggcaga ggctgtggtg agccaagatg acacaactgc actccagctt 2700
gggcaacagg gcgagacctt gtttaaaaaa aaaattcaat attggggttg gaacatttca 2760
gttgccattg acagaacacc caattcaaat tgactgaagc aaagaaggga atttattgcc 2820
tctttcacat tgaaacccag gagtggataa cactggcttc aggcaaagct tgaatcagga 2880
ctcaatctac aggccagcac ctttctcttg gccggatgtc ctcagggctg gcagatgcag 2940
tagactgcag tggacagtcc ccaccttgtt actgctacta cactttgctc ctctggccca 3000
aggcatgagg agagaggctg tgtcagaaac tgaagctgtt ctcaggatca ctgggctctt 3060
cttggcagag gggatgtctg gcttgcctga agggagtggc tctgtaagga cgccttgatg 3120
ctttcttcat taagattttg agcatttta cgtacttgag ctttttttt ttttttttc 3180
aatttctaga ggaacttttt ctctgttaat tcctggaact gtattttgaa tccttaaagg 3240
tgagccctca tagggagatc caaagtcctg tggttaacgc cttcatttat agatgaggca 3300
gctgaggcct ggggatgtga acaacctgct cacagtcctc atttactgga tttgacttca 3360
gccaggtgaa ctggaatgcc ttggggcgtg gaagggcatt aggagtgttt catttgatat 3420
gtgaatgctc ataaaaaaat gtcaaggaat gaagaacaac aactctcagt ggtgcctgca 3480
tttataatta tttatgtgaa agtcaaattc atgtacagta aatttgttat aagaat     3536
```

<210> 355
<211> 373
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<223> Caspasa-II C14.012

<400> 355

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

```
            100                 105                 110
Leu Cys Arg Glu Lys Thr Gln Glu Ile Tyr Pro Ile Lys Glu Ala Asn
        115                 120                 125
Gly Arg Thr Arg Lys Ala Leu Ile Ile Cys Asn Thr Glu Phe Lys His
    130                 135                 140
Leu Ser Leu Arg Tyr Gly Ala Lys Phe Asp Ile Ile Gly Met Lys Gly
145                 150                 155                 160
Leu Leu Glu Asp Leu Gly Tyr Asp Val Val Val Lys Glu Glu Leu Thr
                165                 170                 175
Ala Glu Gly Met Glu Ser Glu Met Lys Asp Phe Ala Ala Leu Ser Glu
            180                 185                 190
His Gln Thr Ser Asp Ser Thr Phe Leu Val Leu Met Ser His Gly Thr
        195                 200                 205
Leu His Gly Ile Cys Gly Thr Met His Ser Glu Lys Thr Pro Asp Val
    210                 215                 220
Leu Gln Tyr Asp Thr Ile Tyr Gln Ile Phe Asn Asn Cys His Cys Pro
225                 230                 235                 240
Gly Leu Arg Asp Lys Pro Lys Val Ile Ile Val Gln Ala Cys Arg Gly
                245                 250                 255
Gly Asn Ser Gly Glu Met Trp Ile Arg Glu Ser Ser Lys Pro Gln Leu
            260                 265                 270
Cys Arg Gly Val Asp Leu Pro Arg Asn Met Glu Ala Asp Ala Val Lys
        275                 280                 285
Leu Ser His Val Glu Lys Asp Phe Ile Ala Phe Tyr Ser Thr Thr Pro
    290                 295                 300
His His Leu Ser Tyr Arg Asp Lys Thr Gly Gly Ser Tyr Phe Ile Thr
305                 310                 315                 320
Arg Leu Ile Ser Cys Phe Arg Lys His Ala Cys Ser Cys His Leu Phe
                325                 330                 335
Asp Ile Phe Leu Lys Val Gln Gln Ser Phe Glu Lys Ala Ser Ile His
            340                 345                 350
Ser Gln Met Pro Thr Ile Asp Arg Ala Thr Leu Thr Arg Tyr Phe Tyr
        355                 360                 365
Leu Phe Pro Gly Asn
    370
```

<210> 356
<211> 1350
<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<223> Caspasa-II C14.012

<400> 356

```
tcttcacagt gcgaaagaac tgaggctttt tctcatggct gaaaacaaac accctgacaa 60
accacttaag gtgttggaac agctgggcaa agaagtcctt acggagtacc tagaaaaatt 120
agtacaaagc aatgtactga aattaaagga ggaagataaa caaaaattta acaatgctga 180
acgcagtgac aagcgttggg tttttgtaga tgccatgaaa aagaaacaca gcaaagtagg 240
tgaaatgctt ctccagacat tcttcagtgt ggacccaggc agccaccatg gtgaagctaa 300
tctggaaatg gaggaaccag aagaatcatt gaacactctc aagctttgtt cccctgaaga 360
gttcacaagg ctttgcagag aaaagacaca agaaatttac ccaataaagg aggccaatgg 420
ccgtacacga aaggctctta tcatatgcaa tacagagttc aaacatctct cactgaggta 480
tggggctaaa tttgacatca ttggtatgaa aggccttctt gaagacttag gctacgatgt 540
ggtggtgaaa gaggagctta cagcagaggg catggagtca gagatgaaag actttgctgc 600
actctcagaa caccagacat cagacagcac attcctggtg ctaatgtctc atggcacact 660
gcatggcatt tgtggaacaa tgcacagtga aaaaactcca gatgtgctac agtatgatac 720
catctatcag atattcaaca attgccactg tccaggtcta cgagacaaac ccaaagtcat 780
cattgtgcag gcctgcagag gtgggaactc tggagaaatg tggatcagag agtcttcaaa 840
```

```
accccagttg tgcagaggtg tagatctacc taggaatatg gaagctgatg ctgtcaagct 900
gagccacgtg gagaaggact tcattgcctt ctactctaca accccacatc acttgtccta 960
ccgagacaaa acaggaggct cttacttcat cactagactc atttcctgct tccggaaaca 1020
tgcttgctct tgtcatctct ttgatatatt cctgaaggtg caacaatcat ttgaaaaggc 1080
aagtattcat tcccagatgc ccaccattga tcgggcaacc ttgacaagat atttctacct 1140
ctttcctggc aactgagaac aaagcaacaa gcaactgaat ctcatttctt cagcttgaag 1200
aagtgatctt ggccaaggat cacattctat tcctgaaatt ccagaactag tgaaattaag 1260
gaaagaatac ttatgaattc aagaccagcc taagcaacac agtgggattc tgttccatag 1320
acaagcaaac aagcaaaaat aaaaaaaaaa                                   1350
```

<210> 357
<211> 419
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<223> Precursor de caspasa-12 C14.013

<400> 357

```
Met Ala Ala Arg Arg Thr His Glu Arg Asp Pro Ile Tyr Lys Ile Lys
 1               5                  10                  15
Gly Leu Ala Lys Asp Met Leu Asp Gly Val Phe Asp Asp Leu Val Glu
            20                  25                  30
Lys Asn Val Leu Asn Gly Asp Glu Leu Leu Lys Ile Gly Glu Ser Ala
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Leu Asn Lys Ala Glu Asn Leu Val Glu Asn Phe Leu Glu
    50                  55                  60
Lys Thr Asp Met Ala Gly Lys Ile Phe Ala Gly His Ile Ala Asn Ser
65                  70                  75                  80
Gln Glu Gln Leu Ser Leu Gln Phe Ser Asn Asp Glu Asp Asp Gly Pro
                85                  90                  95
Gln Lys Ile Cys Thr Pro Ser Ser Pro Ser Glu Ser Lys Arg Lys Val
            100                 105                 110
Glu Asp Asp Glu Met Glu Val Asn Ala Gly Leu Ala His Glu Ser His
        115                 120                 125
Leu Met Leu Thr Ala Pro His Gly Leu Gln Ser Ser Glu Val Gln Asp
    130                 135                 140
Thr Leu Lys Leu Cys Pro Arg Asp Gln Phe Cys Lys Ile Lys Thr Glu
145                 150                 155                 160
Arg Ala Lys Glu Ile Tyr Pro Val Met Glu Lys Glu Gly Arg Thr Arg
                165                 170                 175
Leu Ala Leu Ile Ile Cys Asn Lys Lys Phe Asp Tyr Leu Phe Asp Arg
            180                 185                 190
Asp Asn Ala Asp Thr Asp Ile Leu Asn Met Gln Glu Leu Leu Glu Asn
        195                 200                 205
Leu Gly Tyr Ser Val Val Leu Lys Glu Asn Leu Thr Ala Gln Glu Met
    210                 215                 220
Glu Thr Glu Leu Met Gln Phe Ala Gly Arg Pro Glu His Gln Ser Ser
225                 230                 235                 240
Asp Ser Thr Phe Leu Val Phe Met Ser His Gly Ile Leu Glu Gly Ile
                245                 250                 255
Cys Gly Val Lys His Arg Asn Lys Lys Pro Asp Val Leu His Asp Asp
            260                 265                 270
Thr Ile Phe Lys Ile Phe Asn Asn Ser Asn Cys Arg Ser Leu Arg Asn
        275                 280                 285
Lys Pro Lys Ile Leu Ile Met Gln Ala Cys Arg Gly Arg Tyr Asn Gly
    290                 295                 300
Thr Ile Trp Val Ser Thr Asn Lys Gly Ile Ala Thr Ala Asp Thr Asp
305                 310                 315                 320
Glu Glu Arg Val Leu Ser Cys Lys Trp Asn Asn Ser Ile Thr Lys Ala
```

```
                325                 330                 335
His Val Glu Thr Asp Phe Ile Ala Phe Lys Ser Ser Thr Pro His Asn
            340                 345                 350
Ile Ser Trp Lys Val Gly Lys Thr Gly Ser Leu Phe Ile Ser Lys Leu
        355                 360                 365
Ile Asp Cys Phe Lys Lys Tyr Cys Trp Cys Tyr His Leu Glu Glu Ile
    370                 375                 380
Phe Arg Lys Val Gln His Ser Phe Glu Val Pro Gly Glu Leu Thr Gln
385                 390                 395                 400
Met Pro Thr Ile Glu Arg Val Ser Met Thr Arg Tyr Phe Tyr Leu Phe
                405                 410                 415
Pro Gly Asn
```

<210> 358
<211> 2228
<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<223> Precursor de caspasa-12 C14.013

<400> 358

```
ggcacgagcg gcacgagcgg cacgagcaca gccatggcgg ccaggaggac acatgaaaga 60
gatccaatct acaagatcaa aggtttggcc aaggacatgc tggatggggt ttttgatgac 120
ctggtggaga agaatgtttt aaatggagat gagttactca aaatagggga aagtgcgagt 180
ttcatcctga acaaggctga gaatctggtt gagaacttct tagagaaaac agacatggca 240
ggaaaaatat ttgctggcca cattgccaat tcccaggaac agctgagttt acaattttct 300
aatgatgagg atgatggacc tcagaagata tgtacacctt cttctccatc agaatccaag 360
agaaaagtag aggatgatga aatggaggta aatgctggat tggcccatga atcacatcta 420
atgctgacag ctcctcatgg actccagagc tcagaagtcc aagatacact gaagctttgt 480
ccacgtgatc agttttgtaa gataaagaca gaaagggcaa aagagatata tccagtgatg 540
gagaaggagg gacgaacacg tctggctctc atcatctgca acaaaaagtt tgactacctt 600
tttgatagag ataatgctga tactgacatt ttgaacatgc aagaactact tgaaaatctt 660
ggatactctg tggtgttaaa ggaaaacctt acagctcagg aaatggagac agagttaatg 720
cagtttgctg gccgtccaga gcaccagtcc tcagacagca cattcctggt gtttatgtcc 780
catggcatcc tggaaggaat ctgtggggtg aagcaccgaa acaaaaagcc agatgttctt 840
catgatgaca ctatcttcaa aattttcaac aactctaact gtcggagtct gagaaacaaa 900
cccaagattc tcatcatgca ggcctgcaga ggcagatata atggaactat ttgggtatcc 960
acaaacaaag ggatagccac tgctgataca gatgaggaac gtgtgttgag ctgtaaatgg 1020
aataatagta taacaaaggc ccatgtggag acagatttca ttgctttcaa atcttctacc 1080
ccacataata tttcttggaa ggtaggcaag actggttccc tcttcatttc caaactcatt 1140
gactgcttca aaaagtactg ttggtgttat catttggagg aaatttttcg aaaggttcaa 1200
cactcatttg aggtcccagg tgaactgacc cagatgccca ctattgagag agtatccatg 1260
acacgctatt tctacctttt tcccgggaat tagcacaggc aactctcatg cagttcccag 1320
tcaagtattg ctgtagctga gaagaaaaga aaattccaag atcccaggat ttttaaatgt 1380
gtaaaacttt tcagttagat attttataca atatcataag gctagataat ttccataggt 1440
tatttttagg ggaaacctga tacgtaaaat tttgcatgaa aagtatagat tcgttccttc 1500
cttccaaatc tgctcatctt ttactttatt ttattaaatt tatatttgca cattttttgta 1560
aaatgaataa aggaaaaaga cactaaagaa catgtctgaa catatcctgg aacttcttct 1620
ttgtaaaatg aataaaggaa aaagacacta aagaacaaag atgatacacc ttttgatgaa 1680
ccactttcac ctataaatta gtagtaagaa tttactcaca aggaagatct tatctacaat 1740
gtagctgaga aatgaaactg ttgcatatgt aggtaaaact aatcatcttt taggaataag 1800
ataaagaggt ttatgtccac tgtttgtctc tggcatacat ggttttcatg cctagtggct 1860
acctaccatt cctttcaatc aatttcttag gatataattg acaaatttat gctatgttta 1920
taatttttct cttaaatgcc tttgtaataa gatatactca cacatacaca tttaagattc 1980
tgtctattag tgttattgaa ataaatccta gaaacaaaaa ttaaaagttt aaagcattaa 2040
agacaatttt gagacaaaat attctatgaa attctatgca aaattgaatt cttctacaag 2100
tatgtgatga agcccaccta ccactatttt tgtcatcttg aggatgttat atcattattt 2160
```

ttacttaact gagctcaaat taaaatcttt gtttattctt tgttctataa aaaaaaaaaa 2220
aaaaaaaa 2228

<210> 359
<211> 339
<212> PRT
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Precursor de caspasa (insecto) C14.015

<400> 359

Met	Asp	Ala	Thr	Asn	Asn	Gly	Glu	Ser	Ala	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Arg
1				5				10					15		
Val	Gly	Asn	Pro	Glu	Gln	Pro	Asn	Asp	His	Thr	Asp	Ala	Leu	Gly	Ser
		20					25					30			
Val	Gly	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Ser	Ser	Gly	Leu	Val	Ala	Gly	Ser	Ser
	35					40					45				
His	Pro	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ala	Ile	Gly	Gln	Leu	Ala	Asn	Gly	Tyr	Ser
50					55					60					
Ser	Pro	Ser	Ser	Ser	Tyr	Arg	Lys	Asn	Val	Ala	Lys	Met	Val	Thr	Asp
65				70					75					80	
Arg	His	Ala	Ala	Glu	Tyr	Asn	Met	Arg	His	Lys	Asn	Arg	Gly	Met	Ala
			85					90					95		
Leu	Ile	Phe	Asn	His	Glu	His	Phe	Glu	Val	Pro	Thr	Leu	Lys	Ser	Arg
		100					105					110			
Ala	Gly	Thr	Asn	Val	Asp	Cys	Glu	Asn	Leu	Thr	Arg	Val	Leu	Lys	Gln
	115					120					125				
Leu	Asp	Phe	Glu	Val	Thr	Val	Tyr	Lys	Asp	Cys	Arg	Tyr	Lys	Asp	Ile
130					135					140					
Leu	Arg	Thr	Ile	Glu	Tyr	Ala	Ala	Ser	Gln	Asn	His	Ser	Asp	Ser	Asp
145				150					155					160	
Cys	Ile	Leu	Val	Ala	Ile	Leu	Ser	His	Gly	Glu	Met	Gly	Tyr	Ile	Tyr
			165					170					175		
Ala	Lys	Asp	Thr	Gln	Tyr	Lys	Leu	Asp	Asn	Ile	Trp	Ser	Phe	Phe	Thr
		180					185					190			
Ala	Asn	His	Cys	Pro	Ser	Leu	Ala	Gly	Lys	Pro	Lys	Leu	Phe	Phe	Ile
	195					200					205				
Gln	Ala	Cys	Gln	Gly	Asp	Arg	Leu	Asp	Gly	Gly	Val	Thr	Met	Gln	Arg
210					215					220					
Ser	Gln	Thr	Glu	Thr	Asp	Gly	Asp	Ser	Ser	Met	Ser	Tyr	Lys	Ile	Pro
225				230					235					240	
Val	His	Ala	Asp	Phe	Leu	Ile	Ala	Tyr	Ser	Thr	Val	Pro	Gly	Phe	Tyr
			245					250					255		
Ser	Trp	Arg	Asn	Thr	Thr	Arg	Gly	Ser	Trp	Phe	Met	Gln	Ser	Leu	Cys
		260					265					270			
Ala	Glu	Leu	Ala	Ala	Asn	Gly	Lys	Arg	Leu	Asp	Ile	Leu	Thr	Leu	Leu
	275					280					285				
Thr	Phe	Val	Cys	Gln	Arg	Val	Ala	Val	Asp	Phe	Glu	Ser	Cys	Thr	Pro
290					295					300					
Asp	Thr	Pro	Glu	Met	His	Gln	Gln	Lys	Gln	Ile	Pro	Cys	Ile	Thr	Thr
305				310					315					320	
Met	Leu	Thr	Arg	Ile	Leu	Arg	Phe	Ser	Asp	Lys	Gln	Leu	Ala	Pro	Ala
			325					330					335		
Gly	Arg	Val													

<210> 360
<211> 1020
<212> ADN
<213> Drosophila melanogaster

<220>

<223> Precursor de caspasa (insecto) C14.015

<400> 360
atggacgcca ctaacaatgg agaatccgcc gaccaggtgg gcatcagggt gggcaatccg 60
gagcagccca acgatcacac agatgccctg ggctccgtgg gatccggagg agcgggtagc 120
agcggcctgg tcgcaggatc ctcgcatcct tacggcagcg gagccattgg gcagctggcc 180
aacgggtaca gctcaccctc gtccagctac cgaaagaatg tagccaaaat ggtcaccgac 240
cgccatgcag ccgagtacaa catgcgccac aagaaccgcg gaatggcact gatcttcaac 300
catgagcact tcgaggtgcc caccttgaag tcccgcgcgg gaaccaatgt ggactgcgag 360
aatctgactc gggtgctcaa gcagctggac ttcgaagtga ccgtgtacaa ggactgccgc 420
tacaaggaca ttttgaggac aatcgagtat tcagcgtcgc agaatcacag cgatagtgat 480
tgcatcctgg tcgccatcct gtcgcacggc gagatgggct acatctacgc caaggacaca 540
cagtacaagc tggataacat ctggagcttc ttcacggcca atcactgccc ctcgctagcc 600
ggcaaaccca agttgttctt catacaggcc tgccagggcg acagattgga tggcggagtg 660
accatgcagc gttctcagac ggaaaccgat ggcgactcct cgatgagcta caagattcca 720
gtgcacgccg actttctgat cgcctactcg acggttcctg gattctattc gtggcgcaac 780
accacccgcg gcacgtggtt catgcagagc ctgtgcgccg aactggcggc caatggcaag 840
cggctggaca tcctgaccct gctcacattc gtgtgccagc gggtggccgt ggactttgag 900
tcctgcaccc cggacactcc ggagatgcac cagcagaagc agataccctg catcaccacc 960
atgctgacgc gcattctgcg tttcagcgac aagcagttgg ctccagccgg acgggtttga 1020

<210> 361
<211> 323
<212> PRT
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Precursor de caspasa I (insecto) C14.016

<400> 361
Met Thr Asp Glu Cys Val Thr Arg Asn Tyr Gly Val Gly Ile Arg Ser
1 5 10 15
Pro Asn Gly Ser Glu Asn Arg Gly Ser Phe Ile Met Ala Asp Asn Thr
20 25 30
Asp Ala Lys Gly Cys Thr Pro Glu Ser Leu Val Val Gly Gly Ala Thr
35 40 45
Ala Ala Ser Pro Leu Pro Ala Asn Lys Phe Val Ala Arg Met Pro Val
50 55 60
Glu Arg Tyr Ala Ser Glu Tyr Asn Met Ser His Lys His Arg Gly Val
65 70 75 80
Ala Leu Ile Phe Asn His Glu Phe Phe Asp Ile Pro Ser Leu Lys Ser
85 90 95
Arg Thr Gly Thr Asn Val Asp Ala Gln Glu Leu Lys Lys Ala Phe Glu
100 105 110
Asn Leu Gly Phe Ala Val Ser Val His Lys Asp Cys Lys Leu Arg Asp
115 120 125
Ile Leu Lys His Val Gly Lys Ala Ala Glu Leu Asp His Thr Asp Asn
130 135 140
Asp Cys Leu Ala Val Ala Ile Leu Ser His Gly Glu His Gly Tyr Leu
145 150 155 160
Tyr Ala Lys Asp Thr Gln Tyr Lys Leu Asp Asn Ile Trp His Tyr Phe
165 170 175
Thr Ala Thr Phe Cys Pro Ser Leu Ala Gly Lys Pro Lys Leu Phe Phe
180 185 190

```
Ile Gln Ala Cys Gln Gly Asp Arg Leu Asp Gly Gly Ile Thr Leu Glu
        195                 200                 205
Lys Gly Val Thr Glu Thr Asp Gly Glu Ser Ser Thr Ser Tyr Lys Ile
    210                 215                 220
Pro Ile His Ala Asp Phe Leu Phe Ser Tyr Ser Thr Ile Pro Gly Tyr
225                 230                 235                 240
Phe Ser Trp Arg Asn Ile Asn Asn Gly Ser Trp Tyr Met Gln Ser Leu
                245                 250                 255
Ile Arg Glu Leu Asn Ala Asn Gly Lys Lys Tyr Asp Leu Leu Thr Leu
            260                 265                 270
Leu Thr Phe Val Asn Gln Arg Val Ala Leu Asp Phe Glu Ser Asn Val
        275                 280                 285
Pro Ala Thr Pro Met Met Asp Arg Gln Lys Gln Ile Pro Cys Leu Thr
    290                 295                 300
Ser Met Leu Thr Arg Ile Leu Arg Phe Gly Asp Lys Pro Asn Gly Asn
305                 310                 315                 320
Lys Ala Gly
```

<210> 362
<211> 1757
<212> ADN
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Precursor de caspasa I (insecto) C14.016

<400> 362

```
agtttgtttt cgccgctcag agcacgctta acctccgtta attgattgat taaacacgtc 60
cgactgtgag ccataaaagg acattcgctc gatcgaaagc cgacaaaagc tggctgagaa 120
gcgcaaaaca gctgcgctgc gcaaagtttg gccaacgcag agcaatagaa aacagaagca 180
gtgtcagaat aaaacaagaa tcagaccaaa aagggcgcaa caactgcgga gagagaaaag 240
gaaggaaaga gcagcgcgtg acgagggagg agcaggaggg agcgaacaaa aggcaagagg 300
aaacacaagg agaaacgcaa acaatcaaaa caagaactta agcaagaaaa ggggcgcaag 360
atgaccgacg agtgcgtaac cagaaactac ggagtaggca ttcgcagccc aaatggatcg 420
gaaaatcggg gcagctttat aatggctgat aataccgatg ccaagggctg tacgccggag 480
tctcttgttg ttggtggtgc aactgcagcg agccccttgc cggccaacaa gtttgtggct 540
cgaatgcccg tggaacgata tgcaagcgaa tacaacatga gtcacaagca ccgcggagtt 600
gcgctgatct tcaaccacga attcttcgac ataccctcgc tgaagagccg caccggaaca 660
aatgtcgatg cccaagagct gaaaaaggcc tttgaaaacc tgggattcgc ggtgtccgtg 720
cacaaggact gcaagttgag ggacatcctg aagcacgtgg ggaaggccgc cgagttggac 780
cacacggaca acgactgcct tgcggtggcc atactctcgc acggggagca cggctacctg 840
tacgccaagg atacgcagta caagctggac aacatctggc actacttcac tgccaccttc 900
tgcccctcgc tggcgggcaa gccgaagctg ttcttcatcc aagcctgcca gggcgatcgc 960
ttggacggag gcatcactct ggagaagggc gttaccgaga cggacgggga gtcctcgacg 1020
agctacaaga tacccataca cgccgacttt ctcttctcct actcgaccat tccgggctac 1080
ttctcctggc gcaacatcaa caatggctcc tggtacatgc aatcgctgat ccgcgagctg 1140
aacgccaatg gcaaaaagta cgacctgctc accctgctta cattcgttaa ccagcgcgta 1200
gccctagact ttgagtcgaa cgtgcccgcc acaccgatga tggatcgcca gaagcaaata 1260
ccgtgcctca cctccatgct gacgcgcata ctgcgcttcg gcgacaagcc gaacggcaat 1320
aaggctggct aggaagagat ctcccttcga agaagaactt tcaacagagg ttgtacaacc 1380
atcgcccgca atcattcacg ttggattcca attcacttca agtttagttt tagctgacgc 1440
gtgcgattaa cccgatggat attgaagcac ccgactccct ttcattcatt cccctgcctt 1500
tcccatgccc atttcggcct tatcattgac gaaattcgtt acccatttac ccactagatg 1560
acttccgtat gcataagcga gaccttgcca atagaaaacc cacaaatttg agataagata 1620
atacaatgaa gatttataca tacatacata cttttatgta cacgcaaaca tttatatttg 1680
atatgaataa aaatgaatta aaaacataaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaacaaa 1740
aaaaaaaaaa aaaaaaa                                                1757
```

<210> 363
<211> 377
<212> PRT
<213> Bos taurus

<220>
<223> Precursor de caspasa-13 C14.017

<400> 363

```
Met Ala Glu Asp Lys His Asn Lys Asn Pro Leu Lys Met Leu Glu Ser
 1               5                  10                  15
Leu Gly Lys Glu Leu Ile Ser Gly Leu Leu Asp Asp Phe Val Glu Lys
            20                  25                  30
Asn Val Leu Lys Leu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Ile Tyr Asp Ala
        35                  40                  45
Lys Leu Gln Asp Lys Ala Arg Val Leu Val Asp Ser Ile Arg Gln Lys
    50                  55                  60
Asn Gln Glu Ala Gly Gln Val Phe Val Gln Thr Phe Leu Asn Ile Asp
65                  70                  75                  80
Lys Asn Ser Thr Ser Ile Lys Ala Pro Glu Glu Thr Val Ala Gly Pro
                85                  90                  95
Asp Glu Ser Val Gly Ser Ala Ala Thr Leu Lys Leu Cys Pro His Glu
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Lys Leu Cys Lys Glu Arg Ala Gly Glu Ile Tyr Pro Ile
        115                 120                 125
Lys Glu Arg Lys Asp Arg Thr Arg Leu Ala Leu Ile Ile Cys Asn Thr
    130                 135                 140
Glu Phe Asp His Met Pro Pro Arg Asn Gly Ala Ala Leu Asp Ile Leu
145                 150                 155                 160
Gly Met Lys Gln Leu Leu Glu Gly Leu Gly Tyr Thr Val Glu Val Glu
                165                 170                 175
Glu Lys Leu Thr Ala Arg Asp Met Glu Ser Val Leu Trp Lys Phe Ala
            180                 185                 190
Ala Arg Glu Glu His Lys Ser Ser Asp Ser Thr Phe Leu Val Phe Met
        195                 200                 205
Ser His Gly Ile Leu Asp Gly Ile Cys Gly Thr Met His Ser Glu Glu
    210                 215                 220
Glu Pro Asp Val Leu Pro Tyr Asp Thr Ile Phe Arg Thr Phe Asn Asn
225                 230                 235                 240
Arg Asn Cys Leu Ser Leu Lys Asp Lys Pro Lys Val Ile Ile Val Gln
                245                 250                 255
Ala Cys Arg Gly Ala Asn Arg Gly Glu Leu Trp Val Ser Asp Ser Pro
            260                 265                 270
Pro Ala Leu Ala Asp Ser Phe Ser Gln Ser Ser Glu Asn Leu Glu Glu
        275                 280                 285
Asp Ala Val Tyr Lys Thr His Val Glu Lys Asp Phe Ile Ala Phe Cys
    290                 295                 300
Ser Ser Thr Pro His Asn Val Ser Trp Arg Asp Ile Lys Lys Gly Ser
305                 310                 315                 320
Leu Phe Ile Thr Arg Leu Ile Thr Cys Phe Gln Lys Tyr Ala Trp Cys
                325                 330                 335
Cys His Leu Glu Glu Val Phe Arg Lys Val Gln Gln Ser Phe Glu Lys
            340                 345                 350
Pro Asn Val Lys Ala Gln Met Pro Thr Val Glu Arg Leu Ser Met Thr
        355                 360                 365
Arg Tyr Phe Tyr Leu Phe Pro Gly Asn
    370                 375
```

<210> 364
<211> 2060
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-13 C14.017

<400> 364

```
ccacgcgtcc gcggacgcgt gggctccttc aaggcagtag gaagatacta agcttattat 60
ctatggctga agacaaacac aacaaaaacc cacttaagat gttggaatct ttgggcaaag 120
aactcatttc tggccttttg gatgactttg tggaaaaaaa tgtcctgaaa ttggaggaag 180
aggagaagaa aaaaatttat gatgccaaac ttcaagacaa agcccgggtc ttggttgatt 240
ctatacgaca gaaaaaccaa gaggcaggtc aagtctttgt tcaaactttc ctaaacatag 300
acaaaaattc caccagtata aaagctcctg aggaaactgt ggctggacca gatgagtcag 360
tgggatctgc agctaccctc aagctttgcc ctcatgaaga attcctgaaa ctgtgtaaag 420
aaagggctgg agagatctat ccaataaagg agagaaagga ccgcactcgt ctggctctca 480
tcatatgcaa cacagagttt gatcatatgc ctcccaggaa tggggctgcc cttgacatcc 540
ttggaatgaa gcagctgctt gagggtcttg gctacactgt ggaagtggaa gagaaactca 600
cagccaggga catggaatca gtgctgtgga aatttgctgc acgtgaagag cacaaatcct 660
cagacagtac attcttggtg ttcatgtctc atggcatcct ggatgggatc tgtgggacta 720
tgcacagtga ggaagaacca gatgtgttac cttatgatac catcttccgg acattcaaca 780
accgtaattg cctcagtcta aaggacaaac ctaaagtcat cattgtccag gcctgcagag 840
gtgcaaatcg tggggaattg tgggtcagtg actctccacc agccttggca gacagctttt 900
cacagtcatc cgagaacctg gaagaggatg ctgtttacaa gacccatgta gagaaggact 960
tcattgcttt ctgttcctca actccacata atgtgtcctg gagagacata aaaaaaggtt 1020
ctctcttcat tacacgactc atcacatgct tccaaaaata tgcttggtgc tgtcatcttg 1080
aggaagtatt taggaaggta caacaatcat ttgaaaaacc aaatgttaaa gcccagatgc 1140
ccactgttga acgactctct atgacaagat atttctacct ctttcctggc aactgaaaat 1200
aaaaatcaca ggaaattcaa ccatttatca gcttcaagaa gcatttttat cagcacagca 1260
tccatgttta acctttgtc tttcattaaa gtgaaaacat atgaactgtt ctttggggtc 1320
ctctaagaaa gaatagaatt tcaattaaaa caatggatgg atggaaataa agtagaagaa 1380
gaaaactgga ttttcttgtt atattgcata taatgcctgc actttactga gtgaagagaa 1440
ctagtcatga cttgccctca gcagcagggt gaaaggagat ggtgcacatc tggagacaag 1500
gaccaaaaac tgggtcacct gctcctttga tcactcatca aaccttgcaa ctagaattat 1560
ttggaagaat atttctaatt tattatttaa ccaacatcat aggtcaagtt caatttttt 1620
tcagaaagtt gttatggtac ctatgcatct ttcttcttat ccataaatta atttgctttc 1680
ttgttgatga tttttcattc cagatttcca agcttcagga aaattttgtt atttagcaaa 1740
cacttggtaa ttgtctaaaa taaattgggc ctttgattta agatggtata attgggtgtg 1800
cttgtataga aagacagaca ttattagata cagaacatcc aagagtgtgg gaaatgtcag 1860
caatgggaaa gaaaatgtta aattttctgg aaagtgaatg tcagtagagg aattttagca 1920
acatggccat ctgagccact gactaaggag atgtaccact tcaattacat acatgcagaa 1980
tgctgaatag atatatcagg acatgctgaa ctgtattaca aataaaatga ttctctagat 2040
atcaaaaaaa aaaaaaaaaa                                             2060
```

<210> 365
<211> 242
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-14 C14.018

<400> 365

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

```
Leu Glu Lys Phe Gln Gln Ala Ile Asp Ser Arg Glu Asp Pro Val Ser
65                  70                  75                  80
Cys Ala Phe Val Val Leu Met Ala His Gly Arg Glu Gly Phe Leu Lys
                85                  90                  95
Gly Glu Asp Gly Glu Met Val Lys Leu Glu Asn Leu Phe Glu Ala Leu
            100                 105                 110
Asn Asn Lys Asn Cys Gln Ala Leu Arg Ala Lys Pro Lys Val Tyr Ile
        115                 120                 125
Ile Gln Ala Cys Arg Gly Glu Gln Arg Asp Pro Gly Glu Thr Val Gly
    130                 135                 140
Gly Asp Glu Ile Val Met Val Ile Lys Asp Ser Pro Gln Thr Ile Pro
145                 150                 155                 160
Thr Tyr Thr Asp Ala Leu His Val Tyr Ser Thr Val Glu Gly Tyr Ile
                165                 170                 175
Ala Tyr Arg His Asp Gln Lys Gly Ser Cys Phe Ile Gln Thr Leu Val
            180                 185                 190
Asp Val Phe Thr Lys Arg Lys Gly His Ile Leu Glu Leu Leu Thr Glu
        195                 200                 205
Val Thr Arg Arg Met Ala Glu Ala Glu Leu Val Gln Glu Gly Lys Ala
    210                 215                 220
Arg Lys Thr Asn Pro Glu Ile Gln Ser Thr Leu Arg Lys Arg Leu Tyr
225                 230                 235                 240
Leu Gln
```

<210> 366
<211> 777
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de caspasa-14 C14.018

<400> 366

```
aggatcagac aagggtgctg agagccggga ctcacaacca aaggagaaat gagcaatccg 60
cggtctttgg aagaggagaa atatgatatg tcaggtgccc gcctggccct aatactgtgt 120
gtcaccaaag cccgggaagg ttccgaagaa gacctggatg ctctggaaca catgtttcgg 180
cagctgagat tcgaaagcac catgaaaaga gaccccactg ccgagcaatt ccaggaagag 240
ctggaaaaat tccagcaggc catcgattcc cgggaagatc ccgtcagttg tgccttcgtg 300
gtactcatgg ctcacgggag ggaaggcttc ctcaagggag aagatgggga gatggtcaag 360
ctggagaatc tcttcgaggc cctgaacaac aagaactgcc aggccctgcg agctaagccc 420
aaggtgtaca tcatacaggc ctgtcgagga gaacaaaggg accccggtga aacagtaggt 480
ggagatgaga ttgtgatggt catcaaagac agcccacaaa ccatcccaac atacacagat 540
gccttgcacg tttattccac ggtagaggga tacatcgcct accgacatga tcagaaaggc 600
tcatgcttta tccagaccct ggtggatgtg ttcacgaaga ggaaaggaca tatcttggaa 660
cttctgacag aggtgacccg gcggatggca gaagcagagc tggttcaaga aggaaaagca 720
aggaaaacga accctgaaat ccaaagcacc ctccggaaac ggctgtatct gcagtag    777
```

<210> 367
<211> 450
<212> PRT
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Precursor de caspasa Nc C14.019

<400> 367

```
Met Gln Pro Pro Glu Leu Glu Ile Gly Met Pro Lys Arg His Arg Glu
```

```
 1               5                  10                  15
His Ile Arg Lys Asn Leu Asn Ile Leu Val Glu Trp Thr Asn Tyr Glu
            20                  25                  30
Arg Leu Ala Met Glu Cys Val Gln Gln Gly Ile Leu Thr Val Gln Met
        35                  40                  45
Leu Arg Asn Thr Gln Asp Leu Asn Gly Lys Pro Phe Asn Met Asp Glu
    50                  55                  60
Lys Asp Val Arg Val Glu Gln His Arg Arg Leu Leu Leu Lys Ile Thr
65                  70                  75                  80
Gln Arg Gly Pro Thr Ala Tyr Asn Leu Leu Ile Asn Ala Leu Arg Asn
                85                  90                  95
Ile Asn Cys Leu Asp Ala Ala Val Leu Leu Glu Ser Val Asp Glu Ser
            100                 105                 110
Asp Ser Arg Pro Pro Phe Ile Ser Leu Asn Glu Arg Arg Thr Ser Arg
        115                 120                 125
Lys Ser Ala Asp Ile Val Asp Thr Pro Ser Pro Glu Ala Ser Glu Gly
    130                 135                 140
Pro Cys Val Ser Lys Leu Arg Asn Glu Pro Leu Gly Ala Leu Thr Pro
145                 150                 155                 160
Tyr Val Gly Val Val Asp Gly Pro Glu Val Lys Lys Ser Lys Lys Ile
                165                 170                 175
His Gly Gly Asp Ser Ala Ile Leu Gly Thr Tyr Lys Met Gln Ser Arg
            180                 185                 190
Phe Asn Arg Gly Val Leu Leu Met Val Asn Ile Met Asp Tyr Pro Asp
        195                 200                 205
Gln Asn Arg Arg Arg Ile Gly Ala Glu Lys Asp Ser Lys Ser Leu Ile
    210                 215                 220
His Leu Phe Gln Glu Leu Asn Phe Thr Ile Phe Pro Tyr Gly Asn Val
225                 230                 235                 240
Asn Gln Asp Gln Phe Phe Lys Leu Leu Thr Met Val Thr Ser Ser Ser
                245                 250                 255
Tyr Val Gln Asn Thr Glu Cys Phe Val Met Val Leu Met Thr His Gly
            260                 265                 270
Asn Ser Val Glu Gly Lys Glu Lys Val Glu Phe Cys Asp Gly Ser Val
        275                 280                 285
Val Asp Met Gln Lys Ile Lys Asp His Phe Gln Thr Ala Lys Cys Pro
    290                 295                 300
Tyr Leu Val Asn Lys Pro Lys Val Leu Met Phe Pro Phe Cys Arg Gly
305                 310                 315                 320
Asp Glu Tyr Asp Leu Gly His Pro Lys Asn Gln Gly Asn Leu Met Glu
                325                 330                 335
Pro Val Tyr Thr Ala Gln Glu Glu Lys Trp Pro Asp Thr Gln Thr Glu
            340                 345                 350
Gly Ile Pro Ser Pro Ser Thr Asn Val Pro Ser Leu Ala Asp Thr Leu
        355                 360                 365
Val Cys Tyr Ala Asn Thr Pro Gly Tyr Val Thr His Arg Asp Leu Asp
    370                 375                 380
Thr Gly Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Phe Cys Gln Val Met Ala Asp His
385                 390                 395                 400
Ala His Asp Thr Asp Leu Glu Asp Ile Leu Lys Lys Thr Ser Glu Ala
                405                 410                 415
Val Gly Asn Lys Arg Thr Lys Lys Gly Ser Met Gln Thr Gly Ala Tyr
            420                 425                 430
Asp Asn Leu Gly Phe Asn Lys Lys Leu Tyr Phe Asn Pro Gly Phe Phe
        435                 440                 445
Asn Glu
    450
```

<210> 368

<211> 2090
<212> ADN
<213> Drosophila melanogaster

<220>
<223> Precursor de caspasa Nc C14.019

<400> 368
tttggcggcg cgaaacgctc gttggtcctt ttgtttcgaa agaaatccta ttcgaagatc 60
cccgatcctt gctaggatca tctagtgcaa tatatagact agttaattta cttttggaaa 120
aataaggaca ccagcagggc cgccgatttg tgccccttc ttgaaagtcg caaaacaaaa 180
acaacgacga caacaacaaa gcggagacaa agaatcgaca agtagcgata aacgaaatca 240
ttcccgggaa aaccttggag acgggtgatt cactgccaat accactgcca attggagact 300
gatcacggca gccatccttg gcgcgcccaa taagcggagt caccggaacg cgtggaagcc 360
atatccggaa tgcagccgcc ggagctcgag attggaatgc cgaagaggca tcgcgagcat 420
atacgcaaga atctgaatat actggttgaa tggacgaact acgagcgtct ggccatggag 480
tgcgtgcaac agggcatcct aaccgttcag atgctaagaa atacgcagga tctcaatggc 540
aagccattca acatggacga gaaggatgtg cgtgtggagc agcatcgtag gctcctattg 600
aagatcaccc agcgtggtcc caccgcctat aacctgctga tcaatgcact gcgcaatatc 660
aattgtctgg atgcggccgt tctattggaa tccgtcgatg agtccgattc aaggccaccc 720
tttatctcgc taaacgaacg gagaaccagc cggaagtcgg ccgatattgt ggacacaccc 780
tcacccgaag cctccgaagg accctgcgtt agcaagctcc ggaatgagcc gctgggagca 840
ctcacccctt atgtgggtgt cgttgacggt cccgaggtaa aaaaatcgaa aaagatacat 900
ggtggggata gtgccatatt gggcacatat aagatgcaat cacgtttcaa ccgaggcgtt 960
ttgctaatgg ttaacataat ggactatccg gatcaaaacc gtcgacggat cggagccgaa 1020
aaggacagca agtcgttgat acacttgttt caagaactga attttacgat tttcccctat 1080
gggaacgtga atcaggatca gttctttaaa cttctgacaa tggtgacctc ctcgtcgtat 1140
gtgcagaata ccgagtgttt cgtaatggta ctgatgacac acggcaacag tgtggaggga 1200
aaagagaagg tggagttttg cgatggatct gtggtcgata tgcagaagat caaggaccat 1260
ttccagacgg ccaaatgtcc ttatttggtg aacaagccga aggtgcttat gtttcccttt 1320
tgccgcggcg atgaatatga tttgggccat ccaaagaatc aaggcaatct catggagcca 1380
gtgtatacgg cgcaagagga gaagtggcct gacacccaga cggagggcat acccagcccg 1440
agcaccaatg tgccaagtct tgccgacact ctggtctgct atgctaatac gccgggctat 1500
gttacccacc gcgatctcga cacgggcagc tggtacatcc agaagttttg ccaagtgatg 1560
gccgatcatg cccacgacac agaccttgag gatatcctaa agaagacgag cgaagccgtg 1620
ggtaataagc gcaccaagaa gggttccatg cagacaggtg cctatgataa tcttggcttt 1680
aataagaaac tctacttcaa tcccgggttt ttcaacgaat agttgccgcc actggacatt 1740
ttatcattcc ggatgcattt ttaaccgcat ttatgttctt atcgtcgcat ttagtatgtc 1800
ttttagatta tgtgttctgt gctcgcgtgc tataaaatgt ttatattgta acaaatactc 1860
attcaagtat tcttctaata cgtattgcat acctcattta aaggtacgaa attatgtaat 1920
ttatgtgata actgccagaa atctacaaat attataatac agagttccag tatatacaca 1980
gccagatttt tgaaatcgaa catttaggca aaatgtaaag caattttcca gtctgatttt 2040
tgagtgtgta cacttacaaa ataaacgatg atatttcaca aggcccaaag 2090

<210> 369
<211> 824
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteína 1 de translocación de linfoma MALT (para Caspasa) C14.026

<400> 369
Met Ser Leu Leu Gly Asp Pro Leu Gln Ala Leu Pro Pro Ser Ala Ala
1 5 10 15
Pro Thr Gly Pro Leu Leu Ala Pro Pro Ala Gly Ala Thr Leu Asn Arg
20 25 30
Leu Arg Glu Pro Leu Leu Arg Arg Leu Ser Glu Leu Leu Asp Gln Ala
35 40 45

```
Pro Glu Gly Arg Gly Trp Arg Arg Leu Ala Glu Leu Ala Gly Ser Arg
    50                  55                  60
Gly Arg Leu Arg Leu Ser Cys Leu Asp Leu Glu Gln Cys Ser Leu Lys
65                  70                  75                  80
Val Leu Glu Pro Glu Gly Ser Pro Ser Leu Cys Leu Leu Lys Leu Met
                85                  90                  95
Gly Glu Lys Gly Cys Thr Val Thr Glu Leu Ser Asp Phe Leu Gln Ala
            100                 105                 110
Met Glu His Thr Glu Val Leu Gln Leu Leu Ser Pro Pro Gly Ile Lys
        115                 120                 125
Ile Thr Val Asn Pro Glu Ser Lys Ala Val Leu Ala Gly Gln Phe Val
    130                 135                 140
Lys Leu Cys Cys Arg Ala Thr Gly His Pro Phe Val Gln Tyr Gln Trp
145                 150                 155                 160
Phe Lys Met Asn Lys Glu Ile Pro Asn Gly Asn Thr Ser Glu Leu Ile
                165                 170                 175
Phe Asn Ala Val His Val Lys Asp Ala Gly Phe Tyr Val Cys Arg Val
            180                 185                 190
Asn Asn Asn Phe Thr Phe Glu Phe Ser Gln Trp Ser Gln Leu Asp Val
        195                 200                 205
Cys Asp Ile Pro Glu Ser Phe Gln Arg Ser Val Asp Gly Val Ser Glu
    210                 215                 220
Ser Lys Leu Gln Ile Cys Val Glu Pro Thr Ser Gln Lys Leu Met Pro
225                 230                 235                 240
Gly Ser Thr Leu Val Leu Gln Cys Val Ala Val Gly Ser Pro Ile Pro
                245                 250                 255
His Tyr Gln Trp Phe Lys Asn Glu Leu Pro Leu Thr His Glu Thr Lys
            260                 265                 270
Lys Leu Tyr Met Val Pro Tyr Val Asp Leu Glu His Gln Gly Thr Tyr
        275                 280                 285
Trp Cys His Val Tyr Asn Asp Arg Asp Ser Gln Asp Ser Lys Lys Val
    290                 295                 300
Glu Ile Ile Ile Gly Arg Thr Asp Glu Ala Val Glu Cys Thr Glu Asp
305                 310                 315                 320
Glu Leu Asn Asn Leu Gly His Pro Asp Asn Lys Glu Gln Thr Thr Asp
                325                 330                 335
Gln Pro Leu Ala Lys Asp Lys Val Ala Leu Leu Ile Gly Asn Met Asn
            340                 345                 350
Tyr Arg Glu His Pro Lys Leu Lys Ala Pro Leu Val Asp Val Tyr Glu
        355                 360                 365
Leu Thr Asn Leu Leu Arg Gln Leu Asp Phe Lys Val Val Ser Leu Leu
    370                 375                 380
Asp Leu Thr Glu Tyr Glu Met Arg Asn Ala Val Asp Glu Phe Leu Leu
385                 390                 395                 400
Leu Leu Asp Lys Gly Val Tyr Gly Leu Leu Tyr Tyr Ala Gly His Gly
                405                 410                 415
Tyr Glu Asn Phe Gly Asn Ser Phe Met Val Pro Val Asp Ala Pro Asn
            420                 425                 430
Pro Tyr Arg Ser Glu Asn Cys Leu Cys Val Gln Asn Ile Leu Lys Leu
        435                 440                 445
Met Gln Glu Lys Glu Thr Gly Leu Asn Val Phe Leu Leu Asp Met Cys
    450                 455                 460
Arg Lys Arg Asn Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Pro Ile Leu Asp Ala Leu
465                 470                 475                 480
Lys Val Thr Ala Asn Ile Val Phe Gly Tyr Ala Thr Cys Gln Gly Ala
                485                 490                 495
Glu Ala Phe Glu Ile Gln His Ser Gly Leu Ala Asn Gly Ile Phe Met
            500                 505                 510
Lys Phe Leu Lys Asp Arg Leu Leu Glu Asp Lys Lys Ile Thr Val Leu
        515                 520                 525
Leu Asp Glu Val Ala Glu Asp Met Gly Lys Cys His Leu Thr Lys Gly
```

```
    530                 535                 540
Lys Gln Ala Leu Glu Ile Arg Ser Ser Leu Ser Glu Lys Arg Ala Leu
545                 550                 555                 560
Thr Asp Pro Ile Gln Gly Thr Glu Tyr Ser Ala Glu Ser Leu Val Arg
                565                 570                 575
Asn Leu Gln Trp Ala Lys Ala His Glu Leu Pro Glu Ser Met Cys Leu
            580                 585                 590
Lys Phe Asp Cys Gly Val Gln Ile Gln Leu Gly Phe Ala Ala Glu Phe
        595                 600                 605
Ser Asn Val Met Ile Ile Tyr Thr Ser Ile Val Tyr Lys Pro Pro Glu
    610                 615                 620
Ile Ile Met Cys Asp Ala Tyr Val Thr Asp Phe Pro Leu Asp Leu Asp
625                 630                 635                 640
Ile Asp Pro Lys Asp Ala Asn Lys Gly Thr Pro Glu Glu Thr Gly Ser
                645                 650                 655
Tyr Leu Val Ser Lys Asp Leu Pro Lys His Cys Leu Tyr Thr Arg Leu
            660                 665                 670
Ser Ser Leu Gln Lys Leu Lys Glu His Leu Val Phe Thr Val Cys Leu
        675                 680                 685
Ser Tyr Gln Tyr Ser Gly Leu Glu Asp Thr Val Glu Asp Lys Gln Glu
    690                 695                 700
Val Asn Val Gly Lys Pro Leu Ile Ala Lys Leu Asp Met His Arg Gly
705                 710                 715                 720
Leu Gly Arg Lys Thr Cys Phe Gln Thr Cys Leu Met Ser Asn Gly Pro
                725                 730                 735
Tyr Gln Ser Ser Ala Ala Thr Ser Gly Gly Ala Gly His Tyr His Ser
            740                 745                 750
Leu Gln Asp Pro Phe His Gly Val Tyr His Ser His Pro Gly Asn Pro
        755                 760                 765
Ser Asn Val Thr Pro Ala Asp Ser Cys His Cys Ser Arg Thr Pro Asp
    770                 775                 780
Ala Phe Ile Ser Ser Phe Ala His His Ala Ser Cys His Phe Ser Arg
785                 790                 795                 800
Ser Asn Val Pro Val Glu Thr Thr Asp Glu Ile Pro Phe Ser Phe Ser
                805                 810                 815
Asp Arg Leu Arg Ile Ser Glu Lys
            820
```

<210> 370
<211> 2828
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Proteína 1 de translocación de linfoma MALT (para Caspasa) C14.026

<400> 370

```
ggggcgggga gcggacttcc tcctctgagg gccgtgccgc gctgccagat ttgttcttcc 60
gcccctgcct ccgcggctcg gaggcgagcg gaaggtgccc cggggccgag gcccgtgacg 120
gggcgggcgg gagccccggc agtccggggt cgccggcgag ggccatgtcg ctgttggggg 180
acccgctaca ggccctgccg ccctcggccg cccccacggg gccgctgctc gcccctccgg 240
ccggcgcgac cctcaaccgc ctgcgggagc cgctgctgcg gaggctcagc gagctcctgg 300
atcaggcgcc cgagggccgg ggctggagga gactggcgga gctggcgggg agtcgcgggc 360
gcctccgcct cagttgccta gacctggagc agtgttctct taaggtactg gagcctgaag 420
gaagccccag cctgtgtctg ctgaagttaa tgggtgaaaa aggttgcaca gtcacagaat 480
tgagtgattt cctgcaggct atggaacaca ctgaagttct tcagcttctc agccccccag 540
gaataaagat tactgtaaac ccagagtcaa aggcagtctt ggctggacag tttgtgaaac 600
tgtgttgccg ggcaactgga catccttttg ttcaatatca gtggttcaaa atgaataaag 660
```

```
agattccaaa tggaaataca tcagagctta tttttaatgc agtgcatgta aaagatgcag 720
gcttttatgt ctgtcgagtt aataacaatt tcacctttga attcagccag tggtcacagc 780
tggatgtttg cgacatccca gagagcttcc agagaagtgt tgatggcgtc tctgaatcca 840
agttgcaaat ctgtgttgaa ccaacttccc aaaagctgat gccaggcagc acattggttt 900
tacagtgtgt tgctgttgga agccctattc ctcactacca gtggttcaaa aatgaattac 960
cattaacaca tgagaccaaa aagctataca tggtgcctta tgtggatttg gaacaccaag 1020
gaacctactg gtgtcatgta tataatgatc gagacagtca agatagcaag aaggtagaaa 1080
tcatcatagg aagaacagat gaggcagtgg agtgcactga agatgaatta aataatcttg 1140
gtcatcctga taataaagag caaacaactg accagccttt ggcgaaggac aaggttgccc 1200
ttttgatagg aaatatgaat taccgggagc accccaagct caaagctcct ttggtggatg 1260
tgtacgaatt gactaactta ctgagacagc tggacttcaa agtggtttca ctgttggatc 1320
ttactgaata tgagatgcgt aatgctgtgg atgagttttt actcctttta gacaagggag 1380
tatatgggtt attatattat gcaggacatg gttatgaaaa ttttgggaac agcttcatgg 1440
tccccgttga tgctccaaat ccatataggt ctgaaaattg tctgtgtgta caaaatatac 1500
tgaaattgat gcaagaaaaa gaaactggac ttaatgtgtt cttattggat atgtgtagga 1560
aaagaaatga ctacgatgat accattccaa tcttggatgc actaaaagtc accgccaata 1620
ttgtgtttgg atatgccacg tgtcaaggag cagaagcttt tgaaatccag cattctggat 1680
tggcaaatgg aatctttatg aaatttttaa aagacagatt attagaagat aagaaaatca 1740
ctgtgttact ggatgaagtt gcagaagata tgggtaagtg tcaccttacc aaaggcaaac 1800
aggctctaga gattcgaagt agtttatctg agaagagagc acttactgat ccaatacagg 1860
gaacagaata ttctgctgaa tctcttgtgc ggaatctaca gtgggccaag gctcatgaac 1920
ttccagaaag tatgtgtctt aagtttgact gtggtgttca gattcaatta ggatttgcag 1980
ctgagttttc caatgtcatg atcatctata caagtatagt ttacaaacca ccggagataa 2040
taatgtgtga tgcctacgtt actgattttc cacttgatct agatattgat ccaaaagatg 2100
caaataaagg cacacctgaa gaaactggca gctacttggt atcaaaggat cttcccaagc 2160
attgcctcta taccagactc agttcactgc aaaaattaaa ggaacatcta gtcttcacag 2220
tatgtttatc atatcagtac tcaggattgg aagatactgt agaggacaag caggaagtga 2280
atgttgggaa acctctcatt gctaaattag acatgcatcg aggtttggga aggaagactt 2340
gctttcaaac ttgtcttatg tctaatggtc cttaccagag ttctgcagcc acctcaggag 2400
gagcagggca ttatcactca ttgcaagacc cattccatgg tgtttaccat tcacatcctg 2460
gtaatccaag taatgttaca ccagcagata gctgtcattg cagccggact ccagatgcat 2520
ttatttcaag tttcgctcac catgcttcat gtcattttag tagaagtaat gtgccagtag 2580
agacaactga tgaaatacca tttagtttct ctgacaggct cagaatttct gaaaaatgac 2640
ctccttgttt ttgaaagtta gcataatttt agatgcctgt gaaatagtac tgcacttaca 2700
taaagtgaga cattgtgaaa aggcaaattt gtatatgtag agaaagaata gtagtaactg 2760
tttcatagca aacttcagga ctttgagatg ttgaaattac attatttaat tacagacttc 2820
ctctttct                                                        2828
```

<210> 371
<211> 480
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor del regulador de la apoptosis de tipo CASP8 y FADD (c-FLIP) C14.971

<400> 371

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

```
Met Ala Glu Ile Gly Glu Asp Leu Asp Lys Ser Asp Val Ser Ser Leu
            100                 105                 110
Ile Phe Leu Met Lys Asp Tyr Met Gly Arg Gly Lys Ile Ser Lys Glu
        115                 120                 125
Lys Ser Phe Leu Asp Leu Val Val Glu Leu Glu Lys Leu Asn Leu Val
    130                 135                 140
Ala Pro Asp Gln Leu Asp Leu Leu Glu Lys Cys Leu Lys Asn Ile His
145                 150                 155                 160
Arg Ile Asp Leu Lys Thr Lys Ile Gln Lys Tyr Lys Gln Ser Val Gln
                165                 170                 175
Gly Ala Gly Thr Ser Tyr Arg Asn Val Leu Gln Ala Ala Ile Gln Lys
            180                 185                 190
Ser Leu Lys Asp Pro Ser Asn Asn Phe Arg Leu His Asn Gly Arg Ser
        195                 200                 205
Lys Glu Gln Arg Leu Lys Glu Gln Leu Gly Ala Gln Gln Glu Pro Val
    210                 215                 220
Lys Lys Ser Ile Gln Glu Ser Glu Ala Phe Leu Pro Gln Ser Ile Pro
225                 230                 235                 240
Glu Glu Arg Tyr Lys Met Lys Ser Lys Pro Leu Gly Ile Cys Leu Ile
                245                 250                 255
Ile Asp Cys Ile Gly Asn Glu Thr Glu Leu Leu Arg Asp Thr Phe Thr
            260                 265                 270
Ser Leu Gly Tyr Glu Val Gln Lys Phe Leu His Leu Ser Met His Gly
        275                 280                 285
Ile Ser Gln Ile Leu Gly Gln Phe Ala Cys Met Pro Glu His Arg Asp
    290                 295                 300
Tyr Asp Ser Phe Val Cys Val Leu Val Ser Arg Gly Gly Ser Gln Ser
305                 310                 315                 320
Val Tyr Gly Val Asp Gln Thr His Ser Gly Leu Pro Leu His His Ile
                325                 330                 335
Arg Arg Met Phe Met Gly Asp Ser Cys Pro Tyr Leu Ala Gly Lys Pro
            340                 345                 350
Lys Met Phe Phe Ile Gln Asn Tyr Val Val Ser Glu Gly Gln Leu Glu
        355                 360                 365
Asp Ser Ser Leu Leu Glu Val Asp Gly Pro Ala Met Lys Asn Val Glu
    370                 375                 380
Phe Lys Ala Gln Lys Arg Gly Leu Cys Thr Val His Arg Glu Ala Asp
385                 390                 395                 400
Phe Phe Trp Ser Leu Cys Thr Ala Asp Met Ser Leu Leu Glu Gln Ser
                405                 410                 415
His Ser Ser Pro Ser Leu Tyr Leu Gln Cys Leu Ser Gln Lys Leu Arg
            420                 425                 430
Gln Glu Arg Lys Arg Pro Leu Leu Asp Leu His Ile Glu Leu Asn Gly
        435                 440                 445
Tyr Met Tyr Asp Trp Asn Ser Arg Val Ser Ala Lys Glu Lys Tyr Tyr
    450                 455                 460
Val Trp Leu Gln His Thr Leu Arg Lys Lys Leu Ile Leu Ser Tyr Thr
465                 470                 475                 480
```

<210> 372
<211> 1443
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor del regulador de la apoptosis de tipo CASP8 y FADD (c-FLIP) Cl4.971

<400> 372

atgtctgctg aagtcatcca tcaggttgaa gaagcacttg atacagatga gaaggagatg 60
ctgctctttt tgtgccggga tgttgctata gatgtggttc cacctaatgt cagggacctt 120
ctggatattt tacgggaaag aggtaagctg tctgtcgggg acttggctga actgctctac 180
agagtgaggc gatttgacct gctcaaacgt atcttgaaga tggacagaaa agctgtggag 240
acccacctgc tcaggaaccc tcaccttgtt tcggactata gagtgctgat ggcagagatt 300
ggtgaggatt tggataaatc tgatgtgtcc tcattaattt tcctcatgaa ggattacatg 360
ggccgaggca agataagcaa ggagaagagt ttcttggacc ttgtggttga gttggagaaa 420
ctaaatctgg ttgccccaga tcaactggat ttattagaaa aatgcctaaa gaacatccac 480
agaatagacc tgaagacaaa aatccagaag tacaagcagt ctgttcaagg agcagggaca 540
agttacagga atgttctcca agcagcaatc caaaagagtc tcaaggatcc ttcaaataac 600
ttcaggctcc ataatgggag aagtaaagaa caaagactta aggaacagct tggcgctcaa 660
caagaaccag tgaagaaatc cattcaggaa tcagaagctt ttttgcctca gagcatacct 720
gaagagagat acaagatgaa gagcaagccc ctaggaatct gcctgataat cgattgcatt 780
ggcaatgaga cagagcttct tcgagacacc ttcacttccc tgggctatga agtccagaaa 840
ttcttgcatc tcagtatgca tggtatatcc cagattcttg gccaatttgc ctgtatgccc 900
gagcaccgag actacgacag ctttgtgtgt gtcctggtga gccgaggagg ctcccagagt 960
gtgtatggtg tggatcagac tcactcaggg ctccccctgc atcacatcag gaggatgttc 1020
atgggagatt catgccctta tctagcaggg aagccaaaga tgtttttttat tcagaactat 1080
gtggtgtcag agggccagct ggaggacagc agcctcttgg aggtggatgg gccagcgatg 1140
aagaatgtgg aattcaaggc tcagaagcga gggctgtgca cagttcaccg agaagctgac 1200
ttcttctgga gcctgtgtac tgcggacatg tccctgctgg agcagtctca cagctcacca 1260
tccctgtacc tgcagtgcct ctcccagaaa ctgagacaag aaagaaaacg cccactcctg 1320
gatcttcaca ttgaactcaa tggctacatg tatgattgga acagcagagt ttctgccaag 1380
gagaaatatt atgtctggct gcagcacact ctgagaaaga aacttatcct ctcctacaca 1440
taa 1443

<210> 373
<211> 4874
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> pCMV4

<400> 373
cccattcgcc attcaggctg cgcaactgtt gggaagggcg atcggtgcgg gcctcttcgc 60
tattacgcca gctggcgaaa gggggatgtg ctgcaaggcg attaagttgg gtaacgccag 120
ggttttccca gtcacgacgt tgtaaaacga cggccagtgc caagctgatc tatacattga 180
atcaatattg gcaattagcc atattagtca ttggttatat agcataaatc aatattggct 240
attggccatt gcatacgttg tatctatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc 300
caatatgacc gccatgttga cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg 360
ggtcattagt tcatagccca tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc 420
cgcctggctg accgcccaac gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca 480
tagtaacgcc aatagggact ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg 540
cccacttggc agtacatcaa gtgtatcata tgccaagtcc gcccccctatt gacgtcaatg 600
acggtaaatg gcccgcctgg cattatgccc agtacatgac cttacgggac tttcctactt 660
ggcagtacat ctacgtatta gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca 720
ccaatgggcg tggatagcgg tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg 780
tcaatgggag tttgttttgg caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaataacc 840
ccgccccgtt gacgcaaatg ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag 900
ctcgtttagt gaaccgtcag aattgttttt atttttaatt ttctttcaaa tacttccatc 960
gaattcagat ctggtaccac gcgtatcgat aagcttgcat gcctgcaggt cgactctaga 1020
ggatccccgg gtggcatccc tgtgacccct ccccagtgcc tctcctggcc ttggaagttg 1080
ccactccagt gcccaccagc cttgtcctaa taaaattaag ttgcatcatt ttgtctgact 1140
aggtgtcctc tataatatta tggggtggag gggggtggta tggagcaagg ggcccaagtt 1200
gggaagacaa cctgtagggc ctgcggggtc tattcgggaa ccaagctgga gtgcagtggc 1260
acaatcttgg ctcactgcaa tctccgcctc ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc 1320
tcccgagttg ttgggattcc aggcatgcat gaccaggctc agctaatttt tgtttttttg 1380
gtagagacgg ggtttcacca tattggccag gctggtctcc aactcctaat ctcaggtgat 1440
ctacccacct tggcctccca aattgctggg attacaggcg tgaaccactg ctcccttccc 1500
tgtccttctg attttaaaat aactatacca gcaggaggac gtccagacac agcataggct 1560

```
acctgccatg gcccaaccgg tgggacattt gagttgcttg cttggcactg tcctctcatg 1620
cgttgggtcc actcagtaga tgcctgttga attgggtacg cggccagctt ctgtggaatg 1680
tgtgtcagtt agggtgtgga aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca 1740
tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg gaaaagtccc caggctcccc agcaggcaga 1800
agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag tcccgccccc aactccgccc 1860
atcccgcccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc cccatggctg actaattttt 1920
tttatttatg cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga 1980
ggctttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctcctcg aggaactgaa aaaccagaaa 2040
gttaactggt aagtttagtc tttttgtctt ttatttcagg tcccggatcc ggtggtggtg 2100
caaatcaaag aactgctcct cagtggatgt tgcctttact tctaggcctg tacggaagtg 2160
ttacttctgc tctaaaagct gctgcaggtc gactctaggg ccgcgtaccg agctcgaatt 2220
ccctatagtg agtcgtatta aattcgtaat catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt 2280
gttatccgct cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg 2340
gtgcctaatg agtgagctaa ctcacattaa ttgcgttgcg ctcactgccc gctttccagt 2400
cgggaaacct gtcgtgccag ctgcattaat gaatcggcca acgcgcgggg agaggcggtt 2460
tgcgtattgg gcgctcttcc gcttcctcgc tcactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc 2520
tgcggcgagc ggtatcagct cactcaaagg cggtaatacg gttatccaca gaatcagggg 2580
ataacgcagg aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaggc 2640
cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg 2700
ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg 2760
aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt 2820
tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca atgctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt 2880
gtaggtcgtt cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg 2940
cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc caacccggta agacacgact tatcgccact 3000
ggcagcagcc actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt 3060
cttgaagtgg tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggta tctgcgctct 3120
gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac 3180
cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc 3240
tcaagaagat cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg 3300
ttaagggatt ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta 3360
aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg acagttacca 3420
atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc 3480
ctgactcccc gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc 3540
tgcaatgata ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc 3600
agccggaagg gccgagcgca gaagtggtcc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat 3660
taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt 3720
tgccattgct acaggcatcg tggtgtcacg ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc 3780
cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag 3840
ctccttcggt cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt 3900
tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac 3960
tggtgagtac tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg 4020
cccggcgtca atacgggata ataccgcgcc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat 4080
tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc 4140
gatgtaaccc actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc 4200
tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa 4260
atgttgaata ctcatactct tccttttca atattattga agcatttatc agggttattg 4320
tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg 4380
cacatttccc cgaaaagtgc cacctgacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg 4440
tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt 4500
cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg 4560
gggcatccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga 4620
ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac 4680
gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc 4740
tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa 4800
aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa caaaatatta 4860
acgtttacaa tttc                                                   4874
```

<210> 374
<211> 35

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador 496

<400> 374
acgtggccca ggcggccttt cagtgtggcc aaaag 35

<210> 375
<211> 32
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador 497

<400> 375
tcctggccgg cctggccgag caggccattc tc 32

<210> 376
<211> 4681
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector fagémido pComb3H

<400> 376
gggaaattgt aagcgttaat attttgttaa aattcgcgtt aaatttttgt taaatcagct 60
catttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatccctta taaatcaaaa gaatagaccg 120
agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc actattaaag aacgtggact 180
ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgatgg cccactacgt gaaccatcac 240
cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact aaatcggaac cctaaaggga 300
gcccccgatt tagagcttga cggggaaagc cggcgaacgt ggcgagaaag gaagggaaga 360
aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg caagtgtagc ggtcacgctg cgcgtaacca 420
ccacacccgc cgcgcttaat gcgccgctac agggcgcgtc aggtggcact tttcggggaa 480
atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca 540
tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc 600
aacatttccg tgtcgccctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttcct gtttttgctc 660
acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt 720
acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc gaagaacgtt 780
ttccaatgat gagcacttttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg 840
ccgggcaaga gcaactcggt cgccgcatac actattctca gaatgacttg gttgagtact 900
caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta tgcagtgctg 960
ccataaccat gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgatc ggaggaccga 1020
aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt gatcgttggg 1080
aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa 1140
tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct tcccggcaac 1200
aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc tcggcccttc 1260
cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct cgcggtatca 1320
ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac acgacgggga 1380
gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc tcactgatta 1440
agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat ttaaaacttc 1500
atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tccttttttga taatctcatg accaaaatcc 1560
cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc aaaggatctt 1620
cttgagatcc tttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa ccaccgctac 1680
cagcggtggt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag gtaactggct 1740
tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgta gccgtagtta ggccaccact 1800
tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg 1860
ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag ttaccggata 1920
aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg gagcgaacga 1980
cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg cttcccgaag 2040

ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag cgcacgaggg 2100
agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc cacctctgac 2160
ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa aacgccagca 2220
acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg ttctttcctg 2280
cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct gataccgctc 2340
gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt cagtgagcga ggaagcggaa gagcgcccaa 2400
tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt 2460
ttcccgactg gaaagcgggc agtgagcgca acgcaattaa tgtgagttag ctcactcatt 2520
aggcacccca ggctttacac tttatgcttc cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg 2580
gataacaatt gaattcagga ggaatttaaa atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg 2640
gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag gcggccgagc tcgtgttgac ccaatctcca 2700
gcttctttgg ctgtgtctct agggcagagg gccaccatct cctgcagagc cagcgaaagt 2760
gttgataatt atggcattag ttttatgaac tggttccaac agaaaccagg acagccaccc 2820
aaactcctca tctatgctgc atccaaccta ggatccgggg tccctgccag gtttagtggc 2880
agtgggtctg ggacagactt cagtctcaac atccatccta tggaggagga agatactgca 2940
atgtatttct gtcagcaaag taaggaggtt ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaaggtg 3000
gagctgaaac gggctgatgc tgcaccaact gtatccatct tcccaccatc cagtgagcag 3060
ttaacatctg gaggtgcctc agtcgtgtgc ttcttgaaca acttctaccc caaagacatc 3120
aatgtcaagt ggaagattga tggcagtgaa cgacaaaatg gcgtcctgaa cagttggact 3180
gatcaggaca gcaaagacag cacctacagc atgagcagca ccctcacgtt gaccaaggac 3240
gagtatgaac gacataacag ctatacctgt gaggccactc acaagacatc aacttcaccc 3300
attgtcaaga gcttcaacat gaatcaccac taatctagat aattaattag gaggaattta 3360
aaatgaaata cctattgcct acggcagccg ctggattgtt attactcgct gcccaaccag 3420
ccatggccga ggtgcagctg ctcgagcagc ctgggtctgt gctggtaagg cctggagctt 3480
cagtgaagct gtcctgcaag gcttctggct acaccttcac cagctcctgg atacactggg 3540
cgaagcagag gcctggacaa ggccttgagt ggattggaga gattcatcct aatagtggta 3600
atactaacta caatgagaag ttcaagggca aggccacact gactgtagac acatcctcca 3660
gcacagccta cgtggatctc agcagcctga catctgagga ctctgcggtc tattactgtg 3720
caagatggag gtacggtagt ccctactact ttgactactg gggccaaggc accactctca 3780
ctgtctcctc agccaaaacg acacccccat ctgtctatcc actggccct ggatctgctg 3840
cccaaactaa ctccatggtg accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag 3900
tgacagtgac ctggaactct ggatccctgt ccagcggtgt gcacaccttc ccagctgtcc 3960
tgcagtctga cctctacact ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca 4020
gcgagaccgt cacctgcaac gttgcccacc cggccagcag caccaaggtg gacaagaaaa 4080
ttgtgcccca tcatactagt ggccaggccg gccaggaggg tggtggctct gagggtggcg 4140
gttctgaggg tggcggctct gagggaggcg gttccggtgg tggctctggt tccggtgatt 4200
ttgattatga aaagatggca aacgctaata agggggctat gaccgaaaat gccgatgaaa 4260
acgcgctaca gtctgacgct aaaggcaaac ttgattctgt cgctactgat tacggtgctg 4320
ctatcgatgg tttcattggt gacgtttccg gccttgctaa tggtaatggt gctactggtg 4380
attttgctgg ctctaattcc caaatggctc aagtcggtga cggtgataat tcacctttaa 4440
tgaataattt ccgtcaatat ttaccttccc tccctcaatc ggttgaatgt cgccctttg 4500
tctttagcgc tggtaaacca tatgaatttt ctattgattg tgacaaaata aacttattcc 4560
gtggtgtctt tgcgtttctt ttatatgttg ccacctttat gtatgtattt tctacgtttg 4620
ctaacatact gcgtaataag gagtcttaag ctagctaatt aatttaagcg gccgcagatc 4680
t 4681

<210> 377
<211> 4361
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> PBR322

<400> 377
ttctcatgtt tgacagctta tcatcgataa gctttaatgc ggtagtttat cacagttaaa 60
ttgctaacgc agtcaggcac cgtgtatgaa atctaacaat gcgctcatcg tcatcctcgg 120
caccgtcacc ctggatgctg taggcatagg cttggttatg ccggtactgc cgggcctctt 180
gcgggatatc gtccattccg acagcatcgc cagtcactat ggcgtgctgc tagcgctata 240
tgcgttgatg caatttctat gcgcacccgt tctcggagca ctgtccgacc gctttggccg 300
ccgcccagtc ctgctcgctt cgctacttgg agccactatc gactacgcga tcatggcgac 360

cacacccgtc ctgtggatcc tctacgccgg acgcatcgtg gccggcatca ccggcgccac 420
aggtgcggtt gctggcgcct atatcgccga catcaccgat ggggaagatc gggctcgcca 480
cttcgggctc atgagcgctt gtttcggcgt gggtatggtg gcaggccccg tggccggggg 540
actgttgggc gccatctcct tgcatgcacc attccttgcg gcggcggtgc tcaacggcct 600
caacctacta ctgggctgct tcctaatgca ggagtcgcat aagggagagc gtcgaccgat 660
gcccttgaga gccttcaacc cagtcagctc cttccggtgg gcgcggggca tgactatcgt 720
cgccgcactt atgactgtct tctttatcat gcaactcgta ggacaggtgc cggcagcgct 780
ctgggtcatt ttcggcgagg accgctttcg ctggagcgcg acgatgatcg gcctgtcgct 840
tgcggtattc ggaatcttgc acgccctcgc tcaagccttc gtcactggtc ccgccaccaa 900
acgtttcggc gagaagcagg ccattatcgc cggcatggcg gccgacgcgc tgggctacgt 960
cttgctggcg ttcgcgacgc gaggctggat ggccttcccc attatgattc ttctcgcttc 1020
cggcggcatc gggatgcccg cgttgcaggc catgctgtcc aggcaggtag atgacgacca 1080
tcagggacag cttcaaggat cgctcgcggc tcttaccagc ctaacttcga tcactggacc 1140
gctgatcgtc acggcgattt atgccgcctc ggcgagcaca tggaacgggt tggcatggat 1200
tgtaggcgcc gccctatacc ttgtctgcct ccccgcgttg cgtcgcggtg catggagccg 1260
ggccacctcg acctgaatgg aagccggcgg cacctcgcta acggattcac cactccaaga 1320
attggagcca atcaattctt gcggagaact gtgaatgcgc aaaccaaccc ttggcagaac 1380
atatccatcg cgtccgccat ctccagcagc cgcacgcggc gcatctcggg cagcgttggg 1440
tcctggccac gggtgcgcat gatcgtgctc ctgtcgttga ggacccggct aggctggcgg 1500
ggttgcctta ctggttagca gaatgaatca ccgatacgcg agcgaacgtg aagcgactgc 1560
tgctgcaaaa cgtctgcgac ctgagcaaca acatgaatgg tcttcggttt ccgtgtttcg 1620
taaagtctgg aaacgcggaa gtcagcgccc tgcaccatta tgttccggat ctgcatcgca 1680
ggatgctgct ggctaccctg tggaacacct acatctgtat taacgaagcg ctggcattga 1740
ccctgagtga tttttctctg gtcccgccgc atccataccg ccagttgttt accctcacaa 1800
cgttccagta accgggcatg ttcatcatca gtaacccgta tcgtgagcat cctctctcgt 1860
ttcatcggta tcattacccc catgaacaga aatccccctt acacggaggc atcagtgacc 1920
aaacaggaaa aaaccgccct taacatggcc cgctttatca gaagccagac attaacgctt 1980
ctggagaaac tcaacgagct ggacgcggat gaacaggcag acatctgtga atcgcttcac 2040
gaccacgctg atgagcttta ccgcagctgc ctcgcgcgtt tcggtgatga cggtgaaaac 2100
ctctgacaca tgcagctccc ggagacggtc acagcttgtc tgtaagcgga tgccgggagc 2160
agacaagccc gtcagggcgc gtcagcgggt gttggcgggt gtcggggcgc agccatgacc 2220
cagtcacgta gcgatagcgg agtgtatact ggcttaacta tgcggcatca gagcagattg 2280
tactgagagt gcaccatatg cggtgtgaaa taccgcacag atgcgtaagg agaaaatacc 2340
gcatcaggcg ctcttccgct tcctcgctca ctgactcgct gcgctcggtc gttcggctgc 2400
ggcgagcggt atcagctcac tcaaaggcgg taatacggtt atccacagaa tcaggggata 2460
acgcaggaaa gaacatgtga gcaaaaggcc agcaaaaggc caggaaccgt aaaaaggccg 2520
cgttgctggc gtttttccat aggctccgcc cccctgacga gcatcacaaa aatcgacgct 2580
caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac tataaagata ccaggcgttt cccccctggaa 2640
gctccctcgt gcgctctcct gttccgaccc tgccgcttac cggatacctg tccgcctttc 2700
tcccttcggg aagcgtggcg ctttctcata gctcacgctg taggtatctc agttcggtgt 2760
aggtcgttcg ctccaagctg ggctgtgtgc acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg 2820
ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca acccggtaag acacgactta tcgccactgg 2880
cagcagccac tggtaacagg attagcagag cgaggtatgt aggcggtgct acagagttct 2940
tgaagtggtg gcctaactac ggctacacta gaaggacagt atttggtatc tgcgctctgc 3000
tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg gtagctcttg atccggcaaa caaaccaccg 3060
ctggtagcgg tggttttttt gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc 3120
aagaagatcc tttgatcttt tctacggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt 3180
aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa 3240
aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat 3300
gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct 3360
gactccccgt cgtgtagata actacgatac gggagggctt accatctggc cccagtgctg 3420
caatgatacc gcgagaccca cgctcaccgg ctccagattt atcagcaata aaccagccag 3480
ccggaagggc cgagcgcaga agtggtcctg caactttatc cgcctccatc cagtctatta 3540
attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa tagtttgcgc aacgttgttg 3600
ccattgctgc aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg 3660
gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat cccccatgtt gtgcaaaaaa gcggttagct 3720
ccttcggtcc tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc agtgttatca ctcatggtta 3780
tggcagcact gcataattct cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg 3840
gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc 3900
cggcgtcaac acgggataat accgcgccac atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg 3960
gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga 4020

tgtaacccac tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg 4080
ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat 4140
gttgaatact catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag ggttattgtc 4200
tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca 4260
catttccccg aaaagtgcca cctgacgtct aagaaaccat tattatcatg acattaacct 4320
ataaaaatag gcgtatcacg aggccctttc gtcttcaaga a 4361

<210> 378
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia RCL de tipo silvestre de P4-P1

<400> 378
Val Ser Ala Arg Met
1 5

<210> 379
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia RCL mutante de P4-P1'

<400> 379
Arg Arg Ala Arg Met
1 5

<210> 380
<211> 44
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador mutagénico RRARM

<400> 380
ccacagctgt cataaggagg gccagaatgg cccccgagga gatc 44

<210> 381
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador 535

<400> 381
cagctatcgc gattgcag 18

<210> 382
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador 5542
<400> 382
gtgcgcagcc atcccgg 17

<210> 383
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> variación
<222> 8
<223> n = a, g, c o t

<220>
<221> variación
<222> 9
<223> n = a, g, c o t

<220>
<221> variación
<222> 10
<223> s = g o c

<220>
<223> Cebador TC30

<400> 383
gccctggnns gcggccatc 19

<210> 384
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> variación
<222> 8
<223> n = a, g, c, o t

<220>
<221> variación
<222> 9
<223> n = a, g, c o t

<220>
<221> variación
<222> 10
<223> s = g o c

<220>
<223> Cebador TC155

<400> 384
ggagcagnns aaaatgactg 20

<210> 385
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador 717

<400> 385
tttcagtgtg gccaaaag 18

<210> 386

<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador 718

<400> 386
cagagtcttt tggccaca 18

<210> 387
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Cebador 850

<400> 387
ggggtaccgc caccatgaga gccctgctgg cgcgc 35

<210> 388
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador 851

<400> 388
gctctagatc atcagagggc caggccattc tct 33

<210> 389
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia en bucle RCL mutante P4-P1'

<400> 389
Pro Phe Gly Arg Ser
1 5

<210> 390
<211> 44
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador de mutagénesis PFGRS

<400> 390
ccacagctgt cataccttc ggcagaagcg cccccgagga gatc 44

<210> 391
<211> 245
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Quimotripsina madura

<400> 391

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

<210> 392
<211> 10
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AATTCTATGG

<400> 392
aattctatgg 10

<210> 393
<211> 10
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> tgcaccatag

<400> 393
tgcaccatag 10

<210> 394
<211> 13
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ATGGAACCCTGAA

<400> 394
atggaaccct gaa 13

<210> 395
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AGCTTCAGGGTTCCATCAC-

<400> 395
agcttcaggg ttccatcac 19

<210> 396
<211> 380
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> PAI-I con MET clonada en pPAIST7HS

<400> 396

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

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

<210> 397
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL IB de serpina de *manduca sexta*

<400> 397

```
Glu Gly Ala Glu Ala Ala Ala Ala Asn Ala Phe Gly Ile Val Pro Lys
 1               5                  10                  15
Ser Leu Ile Leu Tyr
            20
```

<210> 398
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL IK de serpina de *manduca sexta*

<400> 398

```
Glu Gly Ala Glu Ala Ala Ala Ala Asn Ala Phe Lys Ile Thr Thr Tyr
 1               5                  10                  15
Ser Phe His Phe Val
            20
```

<210> 399
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Bucle RSL 1-antiquimotripsina

<400> 399
Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala Ala Thr Ala Val Lys Ile Thr Leu Leu
1 5 10 15
Ser Ala Leu Val Glu
20

<210> 400
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL antitrombina-III

<400> 400
Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Asn Pro Asn
20

<210> 401
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL PAI-II

<400> 401
Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Val Met Thr Gly Arg
1 5 10 15
Thr Gly His Gly Gly
20

<210> 402
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL 1-antitripsina

<400> 402
Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe Leu Glu Ala Ile Pro Met
1 5 10 15
Ser Ile Pro Pro Glu
20

<210> 403
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL PAI-I

<400> 403
Ser Gly Thr Val Ala Ser Ser Ser Thr Ala Val Ile Val Ser Ala Arg
1 5 10 15
Met Ala Pro Glu Glu
20

<210> 404
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL PAI-III

<400> 404
Ser Gly Thr Arg Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Ile Phe Thr Phe Arg
1 5 10 15
Ser Ala Arg Leu Asn
20

<210> 405
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Bucle RSL de ovoalbúmina

<400> 405
Ala Gly Arg Glu Val Val Gly Ser Ala Glu Ala Gly Val Asp Ala Ala
1 5 10 15
Ser Val Ser Glu Glu
20

<210> 406
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión de TNF- alfa

<400> 406
Ala Glu Ala Lys
1

<210> 407
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión de TNF-Rl (1)

<400> 407
Glu Asn Val Lys
1

<210> 408
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Secuencia de escisión TNF-Rl (2)

<400> 408

Gly Thr Glu Asp
1

<210> 409
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión TNF-R2 (1)

<400> 409
Ser Pro Thr Arg
1

<210> 410
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión de TNF-R2 (2)

<400> 410
Val Ser Thr Arg
1

<210> 411
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión TNF-R2 (3)

<400> 411
Ser Thr Ser Phe
1

<210> 412
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión HER-2 (1)

<400> 412
Lys Phe Pro Asp
1

<210> 413
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión HER-2 (2)

<400> 413
Ala Glu Gln Arg
1

<210> 414
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión EGFR (1)

<400> 414
Lys Tyr Ala Asp
1

<210> 415
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión EGFR (2)

<400> 415
Asn Gly Pro Lys
1

<210> 416
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión de VEGFR-I (1)

<400> 416
Ser Ser Ala Tyr
1

<210> 417
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión de VEGFR-I (2)

<400> 417
Gly Thr Ser Asp
1

<210> 418
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión de VEGFR-2 (1)

<400> 418
Ala Gln Glu Lys
1

<210> 419
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión de VEGFR-2 (2)

<400> 419
Arg Ile Asp Tyr
1

<210> 420
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (1)

<400> 420
Arg Glu Phe Lys
1

<210> 421
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (2)

<400> 421
Gly Leu Ala Arg
1

<210> 422
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (3)

<400> 422
Arg Leu Gly Arg
1

<210> 423
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (4)

<400> 423
Ala Glu Gly Lys
1

<210> 424
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (5)

<400> 424
Gln His Ala Arg
1

<210> 425
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (6)

<400> 425
Leu Pro Ser Arg
1

<210> 426
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (7)

<400> 426
Ser Leu Leu Arg
1

<210> 427
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (8)

<400> 427
Leu Gly Leu Ala
1

<210> 428
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C3 (9)

<400> 428
Leu Ser Val Val
1

<210> 429
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C4 (1)

<400> 429
His Arg Gly Arg
1

<210> 430
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C2 (1)

<400> 430
Gly Ala Thr Arg
1

<210> 431
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C2 (2)

<400> 431
Ser Leu Gly Arg
1

<210> 432
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia de escisión C2 (3)

<400> 432
Val Phe Ala Lys
1

<210> 433
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Preproproteína activadora de plasminógeno uroquinasa (uPA)

<400> 433

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 434
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR7 3 F173I; F30I (SISTEMA QUIM.)

<400> 434

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

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

<210> 435
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR81 L224A, I240V; L73A, I89V (SISTEMA QUIM.)

<400> 435

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 436
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ARI L224P; L73P (SISTEMA QUIM.)

<400> 436

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Pro
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 437
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR3 R378C; R217C (SISTEMA QUIM.)

<400> 437

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Cys Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 438
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR4 L312P; L155P (SISTEMA QUIM.)

<400> 438

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

His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Pro Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 439
<211> 411

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR7 S226P, I240V, I298T; S75P, I89V, I138T (SISTEMA QUIM.)

<400> 439

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Pro Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Thr Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 440

<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR32 E294G; E137G (SISTEMA QUIM.)

<400> 440

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Gly Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 441
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR36 R223G, L312P; R72G, L155P (SISTEMA QUIM.)

<400> 441

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

```
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Gly Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Pro Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 442
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR37 G290D; G133D (SISTEMA QUIM.)

<400> 442

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

```
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Asp Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 443
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR66 V317A; V160A (SISTEMA QUIM.)

<400> 443

```
 Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
  1               5                  10                  15
 Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
             20                  25                  30
 Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
```

```
         35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Ala Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 444
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR24 V185D; V38D (SISTEMA QUIM.)

<400> 444

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
```

```
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Asp Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 445
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> AR85 F289L, V317A; F132L, V160A (SISTEMA QUIM.)

<400> 445

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
```

```
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Leu Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Ala Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 446
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF2 F173T, L224A, I240V; F30T, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 446

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Thr Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 447
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ARF6 F173L, L224A, I240V; F30L, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 447

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Leu Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 448
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARFll F173V, L224A, I240V; F30V, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 448

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 449
<221> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARFI7 F173G, L224A, I240V; F30G, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 449

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Gly Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 450
<211> 411
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARFl6 F173L, L224A, I240V; F30L, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 450

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Leu Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 451
<211> 411

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF33 L224A, I240V, L312V; L155V, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 451

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Val Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 452

<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF35 F173M, L224A, I240V; F30M, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 452

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Met Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 453
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF36 L224A, L312M; L155M, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 453

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Phe Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Met Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 454
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF37 F173M, L224A, I240V; F30M, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 454

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Met Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
```

```
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 455
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF43 F173L, L224A, I240V; F30L, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 455

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Leu Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
```

```
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 456
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF47 F173V, L224A, I240V; F30V, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 456

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Ala
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
```

```
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 457
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARF48 F173L, L224A, I240V, L312M; F30L, L155M, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 457

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

```
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Met Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 458
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARFl03 F173L, L224A, I240V; F30L, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 458

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

```
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 459
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ARFl15 F173G, L224A, I240V, L312M; F30G, L155M, L73A, I189V (SISTEMA QUIM.)

<400> 459

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

```
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Met Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 460
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/Ia F164V; F21V (SISTEMA QUIM.)

<400> 460

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

```
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 461
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/Ib 1167L; I24L (SISTEMA QUIM.)

<400> 461

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

```
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 462
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/Ic Fl7 3V; F30V (SISTEMA QUIM.)

<400> 462

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

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

<210> 463
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/Id F173L; F30L (SISTEMA QUIM.)

<400> 463

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

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

<210> 464
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IIa F173V, Y209H; F30V, Y61aH (SISTEMA QUIM.)

<400> 464

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

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

<210> 465
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IIb F173V, K233E; F30V, K82E (SISTEMA QUIM.)

<400> 465

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

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

<210> 466
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IIc F173V, K313T; F30V, K156T (SISTEMA QUIM.)

<400> 466

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

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

<210> 467
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IIIa F173V, K233E, V316A; F30V, K82E, V159A (SISTEMA QUIM.)

<400> 467

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

```
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Glu Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Ala Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 468
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IIIb F173V, K233E, T186A, V316A; F30V, K82E, 39A, V15 9A (SISTEMA QUIM.)

<400> 468

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

```
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Ala Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Glu Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Ala Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 469
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IIIc F173V, K233E, T315A, V316A; F30V, K82E, T158A, V15 9A (SISTEMA QUIM.)

<400> 469

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

```
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Glu Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Ala Ala Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 470
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IIId F173V, Y209H, K243E; F173V, Y61aH, K92E (SISTEMA QUIM.)

<400> 470

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

```
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
His Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Glu Met Lys Phe Glu Val Glu Asn Leu Ile
225                 230                 235                 240
Leu His Glu Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Val Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Lys Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 471
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IVa F173V, K233E, V316A, G231E, I240V, K348E; F173V, K82E, V159A, E80G, I89V, K187E (SISTEMA QUIM.)

<400> 471

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
```

```
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Gly Met Glu Phe Glu Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Ala Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Glu Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 472
<211> 411
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> uPA/IVb F173V, K233E, V316A, G231E, E235K, I240V, K348E; F173V, K82E, V159A, E80G, E89K, I89V, K187E (SISTEMA QUIM.)

<400> 472

```
Ser Asn Glu Leu His Gln Val Pro Ser Asn Cys Asp Cys Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Gly Thr Cys Val Ser Asn Lys Tyr Phe Ser Asn Ile His Trp Cys Asn
            20                  25                  30
Cys Pro Lys Lys Phe Gly Gly Gln His Cys Glu Ile Asp Lys Ser Lys
        35                  40                  45
Thr Cys Tyr Glu Gly Asn Gly His Phe Tyr Arg Gly Lys Ala Ser Thr
    50                  55                  60
Asp Thr Met Gly Arg Pro Cys Leu Pro Trp Asn Ser Ala Thr Val Leu
65                  70                  75                  80
Gln Gln Thr Tyr His Ala His Arg Ser Asp Ala Leu Gln Leu Gly Leu
                85                  90                  95
Gly Lys His Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Arg Arg Arg Pro Trp
            100                 105                 110
Cys Tyr Val Gln Val Gly Leu Lys Pro Leu Val Gln Glu Cys Met Val
        115                 120                 125
His Asp Cys Ala Asp Gly Lys Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu Leu
    130                 135                 140
Lys Phe Gln Cys Gly Gln Lys Thr Leu Arg Pro Arg Phe Lys Ile Ile
145                 150                 155                 160
Gly Gly Glu Phe Thr Thr Ile Glu Asn Gln Pro Trp Val Ala Ala Ile
                165                 170                 175
Tyr Arg Arg His Arg Gly Gly Ser Val Thr Tyr Val Cys Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Leu Ile Ser Pro Cys Trp Val Ile Ser Ala Thr His Cys Phe Ile Asp
        195                 200                 205
Tyr Pro Lys Lys Glu Asp Tyr Ile Val Tyr Leu Gly Arg Ser Arg Leu
    210                 215                 220
Asn Ser Asn Thr Gln Gly Gly Met Glu Phe Lys Val Glu Asn Leu Val
225                 230                 235                 240
Leu His Lys Asp Tyr Ser Ala Asp Thr Leu Ala His His Asn Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Leu Leu Lys Ile Arg Ser Lys Glu Gly Arg Cys Ala Gln Pro Ser
            260                 265                 270
Arg Thr Ile Gln Thr Ile Cys Leu Pro Ser Met Tyr Asn Asp Pro Gln
        275                 280                 285
Phe Gly Thr Ser Cys Glu Ile Thr Gly Phe Gly Lys Glu Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Asp Tyr Leu Tyr Pro Glu Gln Leu Lys Met Thr Ala Val Lys Leu Ile
305                 310                 315                 320
Ser His Arg Glu Cys Gln Gln Pro His Tyr Tyr Gly Ser Glu Val Thr
                325                 330                 335
Thr Lys Met Leu Cys Ala Ala Asp Pro Gln Trp Glu Thr Asp Ser Cys
            340                 345                 350
Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Ser Leu Gln Gly Arg Met
        355                 360                 365
Thr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Leu Lys Asp
    370                 375                 380
Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser His Phe Leu Pro Trp Ile Arg
385                 390                 395                 400
Ser His Thr Lys Glu Glu Asn Gly Leu Ala Leu
                405                 410
```

<210> 473
<211> 299
<212> PRT
<213> Nucleopolihedrovirus de *autographa californica*

<220>
<223> Péptido P35

<400> 473

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

<210> 474
<211> 2105
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> u-PA de longitud completa

<400> 474

```
atgagagccc tgctggcgcg cctgcttctc tgcgtcctgg tcgtgagcga ctccaaaggc 60
agcaatgaac ttcatcaagt tccatcgaac tgtgactgtc taaatggagg aacatgtgtg 120
tccaacaagt acttctccaa cattcactgg tgcaactgcc caaagaaatt cggagggcag 180
cactggtgaa atagataagt caaaaacctg ctatgagggg aatggtcact tttaccgagg 240
aaaggccagc actgacacca gttgccggcc ctgcctgccc tggaactctg ccactgtcct 300
tcagcaaacg taccatgccc acagatctga tgctcttcag ctgggcctgg ggaaacataa 360
ttactgcagg aacccagaca accggaggcg accctggtgc tatgtgcagg tgggcctaaa 420
gccgcttgtc caagagtgca tggtgcatga ctgcgcagat ggaaaaaagc cctcctctcc 480
tccagaagaa ttaaaatttc agtgtggcca aaagactctg aggccccgct ttgagattat 540
tgggggagaa ttcaccacca tcgagaacca gccctggttt gcggccatct acaggaggca 600
ccgggggggc tctgtcacct acgtgtgtgg aggcagcctc atcagccctt gctgggtgat 660
```

cagcgccaca cactgcttca ttgattaccc aaagaaggag gactacatcg tctacctggg 720
tcgctcaagg cttaactcca acacgcaagg ggagatgaag tttgaggtgg aaaacctcat 780
cctacacaag gactacagcg ctgacacgct tgctcaccac aacgacattg ccttgctgaa 840
gatccgttcc aaggagggca ggtgtgcgca gccatcccgg actatacaga ccatctgcct 900
gccctcgatg tataacgatc cccagtttgg cacaagctgt gagatcactg gctttggaaa 960
agagaattct accgactatc tctatccgga gcagctgaaa atgactgttg tgaagctgat 1020
ttcccaccgg gagtgtcagc agccccacta ctacggctct gaagtcacca ccaaaatgct 1080
atgtgctgct gacccccaat ggaaaacaga ttcctgccag ggagactcag ggggacccct 1140
cgtctgttcc ctccaaggcc gcatgacttt gactggaatt gtgagctggg gccgtggatg 1200
tgccctgaag gacaagccag gcgtctacac gagagtctca cacttcttac cctggatccg 1260
cagtcacacc aaggaagaga atggcctggc cctctgaggg ttttcagtgt ggccaaaaga 1320
ctctgaggcc ccgctttaag attattgggg gagaattcac caccatcgag aaccagccct 1380
ggtttgcggc catctacagg aggcaccggg ggggctctgt cacctacgtg tgtggaggca 1440
gcctcatcag cccttgctgg gtgatcagcg ccacacactg cttcattgat tacccaaaga 1500
aggaggacta catcgtctac ctgggtcgct caaggcttaa ctccaacacg caaggggaga 1560
tgaagtttga ggtggaaaac ctcatcctac acaaggacta cagcgctgac acgcttgctc 1620
accacaacga cattgccttg ctgaagatcc gttccaagga gggcaggtgt gcgcagccat 1680
cccggactat acagaccatc tgcctgccct cgatgtataa cgatccccag tttggcacaa 1740
gctgtgagat cactggcttt ggaaaagaga attctaccga ctatctctat ccggagcagc 1800
tgaaaatgac tgttgtgaag ctgatttccc accgggagtg tcagcagccc cactactacg 1860
gctctgaagt caccaccaaa atgctatgtg ctgctgaccc ccaatggaaa acagattcct 1920
gccagggaga ctcaggggga cccctcgtct gttccctcca aggccgcatg actttgactg 1980
gaattgtgag ctggggccgt ggatgtgccc tgaaggacaa gccaggcgtc tacacgagag 2040
tctcacactt cttaccctgg atccgcagtc acaccaagga agagaatggc ctgccctctg 2100
agggt 2105

<210> 475
<211> 804
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio uPA proteasa

<400> 475
tttcagtgtg gccaaaagac tctgaggccc cgctttaaga ttattggggg agaattcacc 60
accatcgaga accagccctg gtttgcggcc atctacagga ggcaccgggg gggctctgtc 120
acctacgtgt gtggaggcag cctcatcagc ccttgctggg tgatcagcgc cacacactgc 180
ttcattgatt acccaaagaa ggaggactac atcgtctacc tgggtcgctc aaggcttaac 240
tccaacacgc aaggggagat gaagtttgag gtggaaaacc tcatcctaca caaggactac 300
agcgctgaca cgcttgctca ccacaacgac attgccttgc tgaagatccg ttccaaggag 360
ggcaggtgtg cgcagccatc ccggactata cagaccatct gcctgccctc gatgtataac 420
gatccccagt ttggcacaag ctgtgagatc actggctttg gaaaagagaa ttctaccgac 480
tatctctatc cggagcagct gaaaatgact gttgtgaagc tgatttccca ccgggagtgt 540
cagcagcccc actactacgg ctctgaagtc accaccaaaa tgctatgtgc tgctgacccc 600
caatggaaaa cagattcctg ccagggagac tcaggggac ccctcgtctg ttccctccaa 660
ggccgcatga ctttgactgg aattgtgagc tggggccgtg gatgtgccct gaaggacaag 720
ccaggcgtct acacgagagt ctcacacttc ttaccctgga tccgcagtca caccaaggaa 780
gagaatggcc tgccctctga gggt 804

<210> 476
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador UPAFI

<400> 476

atgagagccc tgctggcgcg cc 22

<210> 477
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador UPAF2

<400> 477
ggaaaagaga attctaccg 19

<210> 478
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 478
Ile Ala Gly Arg Ser Leu
1 5

<210> 479
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 479
Ser Leu Gly Arg Lys Ile
1 5

<210> 480
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 480
Val Leu Lys Asp
1

<210> 481
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 481
Leu Val Glu Asp
1

<210> 482
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 482
Trp Phe Lys Asp
1

<210> 483
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 483
Arg Ile Tyr Asp
1

<210> 484
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 484
Lys Val Gly Arg
1

<210> 485
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 485
Arg Val Arg Lys
1

<210> 486
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 486
Arg Lys Thr Lys
1

<210> 487
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 487
Lys Thr Lys Lys
1

<210> 488
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 488
Thr Lys Lys Arg
1

<210> 489
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada

<400> 489
Arg Arg Val Arg
1

<210> 490
<211> 1474
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Precursor de alfa-2-macroglobulina (Alfa-2-M)

<400> 490
Met Gly Lys Asn Lys Leu Leu His Pro Ser Leu Val Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15
Val Leu Leu Pro Thr Asp Ala Ser Val Ser Gly Lys Pro Gln Tyr Met
20 25 30
Val Leu Val Pro Ser Leu Leu His Thr Glu Thr Thr Glu Lys Gly Cys
35 40 45
Val Leu Leu Ser Tyr Leu Asn Glu Thr Val Thr Val Ser Ala Ser Leu

```
    50                  55                  60
Glu Ser Val Arg Gly Asn Arg Ser Leu Phe Thr Asp Leu Glu Ala Glu
65                  70                  75                  80
Asn Asp Val Leu His Cys Val Ala Phe Ala Val Pro Lys Ser Ser Ser
                85                  90                  95
Asn Glu Glu Val Met Phe Leu Thr Val Gln Val Lys Gly Pro Thr Gln
            100                 105                 110
Glu Phe Lys Lys Arg Thr Thr Val Met Val Lys Asn Glu Asp Ser Leu
        115                 120                 125
Val Phe Val Gln Thr Asp Lys Ser Ile Tyr Lys Pro Gly Gln Thr Val
    130                 135                 140
Lys Phe Arg Val Val Ser Met Asp Glu Asn Phe His Pro Leu Asn Glu
145                 150                 155                 160
Leu Ile Pro Leu Val Tyr Ile Gln Asp Pro Lys Gly Asn Arg Ile Ala
                165                 170                 175
Gln Trp Gln Ser Phe Gln Leu Glu Gly Gly Leu Lys Gln Phe Ser Phe
            180                 185                 190
Pro Leu Ser Ser Glu Pro Phe Gln Gly Ser Tyr Lys Val Val Val Gln
        195                 200                 205
Lys Lys Ser Gly Gly Arg Thr Glu His Pro Phe Thr Val Glu Glu Phe
    210                 215                 220
Val Leu Pro Lys Phe Glu Val Gln Val Thr Val Pro Lys Ile Ile Thr
225                 230                 235                 240
Ile Leu Glu Glu Glu Met Asn Val Ser Val Cys Gly Leu Tyr Thr Tyr
                245                 250                 255
Gly Lys Pro Val Pro Gly His Val Thr Val Ser Ile Cys Arg Lys Tyr
            260                 265                 270
Ser Asp Ala Ser Asp Cys His Gly Glu Asp Ser Gln Ala Phe Cys Glu
        275                 280                 285
Lys Phe Ser Gly Gln Leu Asn Ser His Gly Cys Phe Tyr Gln Gln Val
    290                 295                 300
Lys Thr Lys Val Phe Gln Leu Lys Arg Lys Glu Tyr Glu Met Lys Leu
305                 310                 315                 320
His Thr Glu Ala Gln Ile Gln Glu Glu Gly Thr Val Val Glu Leu Thr
                325                 330                 335
Gly Arg Gln Ser Ser Glu Ile Thr Arg Thr Ile Thr Lys Leu Ser Phe
            340                 345                 350
Val Lys Val Asp Ser His Phe Arg Gln Gly Ile Pro Phe Phe Gly Gln
        355                 360                 365
Val Arg Leu Val Asp Gly Lys Gly Val Pro Ile Pro Asn Lys Val Ile
    370                 375                 380
Phe Ile Arg Gly Asn Glu Ala Asn Tyr Tyr Ser Asn Ala Thr Thr Asp
385                 390                 395                 400
Glu His Gly Leu Val Gln Phe Ser Ile Asn Thr Thr Asn Val Met Gly
                405                 410                 415
Thr Ser Leu Thr Val Arg Val Asn Tyr Lys Asp Arg Ser Pro Cys Tyr
            420                 425                 430
Gly Tyr Gln Trp Val Ser Glu Glu His Glu Glu Ala His His Thr Ala
        435                 440                 445
Tyr Leu Val Phe Ser Pro Ser Lys Ser Phe Val His Leu Glu Pro Met
    450                 455                 460
Ser His Glu Leu Pro Cys Gly His Thr Gln Thr Val Gln Ala His Tyr
465                 470                 475                 480
Ile Leu Asn Gly Gly Thr Leu Leu Gly Leu Lys Lys Leu Ser Phe Tyr
                485                 490                 495
Tyr Leu Ile Met Ala Lys Gly Gly Ile Val Arg Thr Gly Thr His Gly
            500                 505                 510
Leu Leu Val Lys Gln Glu Asp Met Lys Gly His Phe Ser Ile Ser Ile
        515                 520                 525
Pro Val Lys Ser Asp Ile Ala Pro Val Ala Arg Leu Leu Ile Tyr Ala
    530                 535                 540
```

```
Val Leu Pro Thr Gly Asp Val Ile Gly Asp Ser Ala Lys Tyr Asp Val
545                 550                 555                 560
Glu Asn Cys Leu Ala Asn Lys Val Asp Leu Ser Phe Ser Pro Ser Gln
                565                 570                 575
Ser Leu Pro Ala Ser His Ala His Leu Arg Val Thr Ala Ala Pro Gln
            580                 585                 590
Ser Val Cys Ala Leu Arg Ala Val Asp Gln Ser Val Leu Leu Met Lys
        595                 600                 605
Pro Asp Ala Glu Leu Ser Ala Ser Ser Val Tyr Asn Leu Leu Pro Glu
    610                 615                 620
Lys Asp Leu Thr Gly Phe Pro Gly Pro Leu Asn Asp Gln Asp Asp Glu
625                 630                 635                 640
Asp Cys Ile Asn Arg His Asn Val Tyr Ile Asn Gly Ile Thr Tyr Thr
                645                 650                 655
Pro Val Ser Ser Thr Asn Glu Lys Asp Met Tyr Ser Phe Leu Glu Asp
            660                 665                 670
Met Gly Leu Lys Ala Phe Thr Asn Ser Lys Ile Arg Lys Pro Lys Met
        675                 680                 685
Cys Pro Gln Leu Gln Gln Tyr Glu Met His Gly Pro Glu Gly Leu Arg
    690                 695                 700
Val Gly Phe Tyr Glu Ser Asp Val Met Gly Arg Gly His Ala Arg Leu
705                 710                 715                 720
Val His Val Glu Glu Pro His Thr Glu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Pro
                725                 730                 735
Glu Thr Trp Ile Trp Asp Leu Val Val Val Asn Ser Ala Gly Val Ala
            740                 745                 750
Glu Val Gly Val Thr Val Pro Asp Thr Ile Thr Glu Trp Lys Ala Gly
        755                 760                 765
Ala Phe Cys Leu Ser Glu Asp Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr Ala
    770                 775                 780
Ser Leu Arg Ala Phe Gln Pro Phe Phe Val Glu Leu Thr Met Pro Tyr
785                 790                 795                 800
Ser Val Ile Arg Gly Glu Ala Phe Thr Leu Lys Ala Thr Val Leu Asn
                805                 810                 815
Tyr Leu Pro Lys Cys Ile Arg Val Ser Val Gln Leu Glu Ala Ser Pro
            820                 825                 830
Ala Phe Leu Ala Val Pro Val Glu Lys Glu Gln Ala Pro His Cys Ile
        835                 840                 845
Cys Ala Asn Gly Arg Gln Thr Val Ser Trp Ala Val Thr Pro Lys Ser
    850                 855                 860
Leu Gly Asn Val Asn Phe Thr Val Ser Ala Glu Ala Leu Glu Ser Gln
865                 870                 875                 880
Glu Leu Cys Gly Thr Glu Val Pro Ser Val Pro Glu His Gly Arg Lys
                885                 890                 895
Asp Thr Val Ile Lys Pro Leu Leu Val Glu Pro Glu Gly Leu Glu Lys
            900                 905                 910
Glu Thr Thr Phe Asn Ser Leu Leu Cys Pro Ser Gly Gly Glu Val Ser
        915                 920                 925
Glu Glu Leu Ser Leu Lys Leu Pro Pro Asn Val Val Glu Glu Ser Ala
    930                 935                 940
Arg Ala Ser Val Ser Val Leu Gly Asp Ile Leu Gly Ser Ala Met Gln
945                 950                 955                 960
Asn Thr Gln Asn Leu Leu Gln Met Pro Tyr Gly Cys Gly Glu Gln Asn
                965                 970                 975
Met Val Leu Phe Ala Pro Asn Ile Tyr Val Leu Asp Tyr Leu Asn Glu
            980                 985                 990
Thr Gln Gln Leu Thr Pro Glu Val Lys Ser Lys Ala Ile Gly Tyr Leu
        995                 1000                1005
Asn Thr Gly Tyr Gln Arg Gln Leu Asn Tyr Lys His Tyr Asp Gly Ser
    1010                1015                1020
Tyr Ser Thr Phe Gly Glu Arg Tyr Gly Arg Asn Gln Gly Asn Thr Trp
```

```
1025                1030                1035                1040
Leu Thr Ala Phe Val Leu Lys Thr Phe Ala Gln Ala Arg Ala Tyr Ile
                1045                1050                1055
Phe Ile Asp Glu Ala His Ile Thr Gln Ala Leu Ile Trp Leu Ser Gln
            1060                1065                1070
Arg Gln Lys Asp Asn Gly Cys Phe Arg Ser Ser Gly Ser Leu Leu Asn
        1075                1080                1085
Asn Ala Ile Lys Gly Gly Val Glu Asp Glu Val Thr Leu Ser Ala Tyr
    1090                1095                1100
Ile Thr Ile Ala Leu Leu Glu Ile Pro Leu Thr Val Thr His Pro Val
1105                1110                1115                1120
Val Arg Asn Ala Leu Phe Cys Leu Glu Ser Ala Trp Lys Thr Ala Gln
                1125                1130                1135
Glu Gly Asp His Gly Ser His Val Tyr Thr Lys Ala Leu Leu Ala Tyr
            1140                1145                1150
Ala Phe Ala Leu Ala Gly Asn Gln Asp Lys Arg Lys Glu Val Leu Lys
        1155                1160                1165
Ser Leu Asn Glu Glu Ala Val Lys Lys Asp Asn Ser Val His Trp Glu
    1170                1175                1180
Arg Pro Gln Lys Pro Lys Ala Pro Val Gly His Phe Tyr Glu Pro Gln
1185                1190                1195                1200
Ala Pro Ser Ala Glu Val Glu Met Thr Ser Tyr Val Leu Leu Ala Tyr
                1205                1210                1215
Leu Thr Ala Gln Pro Ala Pro Thr Ser Glu Asp Leu Thr Ser Ala Thr
            1220                1225                1230
Asn Ile Val Lys Trp Ile Thr Lys Gln Gln Asn Ala Gln Gly Gly Phe
        1235                1240                1245
Ser Ser Thr Gln Asp Thr Val Val Ala Leu His Ala Leu Ser Lys Tyr
    1250                1255                1260
Gly Ala Ala Thr Phe Thr Arg Thr Gly Lys Ala Ala Gln Val Thr Ile
1265                1270                1275                1280
Gln Ser Ser Gly Thr Phe Ser Ser Lys Phe Gln Val Asp Asn Asn Asn
                1285                1290                1295
Arg Leu Leu Leu Gln Gln Val Ser Leu Pro Glu Leu Pro Gly Glu Tyr
            1300                1305                1310
Ser Met Lys Val Thr Gly Glu Gly Cys Val Tyr Leu Gln Thr Ser Leu
        1315                1320                1325
Lys Tyr Asn Ile Leu Pro Glu Lys Glu Glu Phe Pro Phe Ala Leu Gly
    1330                1335                1340
Val Gln Thr Leu Pro Gln Thr Cys Asp Glu Pro Lys Ala His Thr Ser
1345                1350                1355                1360
Phe Gln Ile Ser Leu Ser Val Ser Tyr Thr Gly Ser Arg Ser Ala Ser
                1365                1370                1375
Asn Met Ala Ile Val Asp Val Lys Met Val Ser Gly Phe Ile Pro Leu
            1380                1385                1390
Lys Pro Thr Val Lys Met Leu Glu Arg Ser Asn His Val Ser Arg Thr
        1395                1400                1405
Glu Val Ser Ser Asn His Val Leu Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser Asn
    1410                1415                1420
Gln Thr Leu Ser Leu Phe Phe Thr Val Leu Gln Asp Val Pro Val Arg
1425                1430                1435                1440
Asp Leu Lys Pro Ala Ile Val Lys Val Tyr Asp Tyr Tyr Glu Thr Asp
                1445                1450                1455
Glu Phe Ala Ile Ala Glu Tyr Asn Ala Pro Cys Ser Lys Asp Leu Gly
            1460                1465                1470
Asn Ala
```

<210> 491
<211> 439
<212> PRT

<213> Nucleopolihedrovirus de *Spodoptera litura*

<400> 491

```
Met Cys Val Leu Ile Pro Thr Phe Asp Ala Ser Ala Thr Thr Ile Val
 1               5                  10                  15
Asp Cys Ala Asn Leu Ser Asp Ser Ser Leu Arg Asp Leu Ile Tyr Val
            20                  25                  30
Asn Asn Val Ala Val Ser Lys Thr Gly Asn Tyr Ile Asn Arg Ser Val
        35                  40                  45
Ile Met Ala Leu Asn Ile Ser Gly Pro Val Val Ser Val Asn Arg Val
    50                  55                  60
Ser Met His Ile Val His Met Tyr Arg Ser His Ile Asp Arg Ile Phe
65                  70                  75                  80
Asp Arg Phe Asn Arg Leu Thr Tyr Ser Ala Thr Val Thr Asp Gly Gly
                85                  90                  95
Asp Ile Asp Arg Val Leu Lys Ser Asp Asp Tyr Thr Val Val Cys Met
            100                 105                 110
Ser Arg Ser Glu Leu Leu Asp Asn Tyr Lys Lys Cys Leu Ile Asn Glu
        115                 120                 125
Met Gly Ala Thr Gln Asp Asp Val Glu Lys Phe Arg Lys Tyr Cys Leu
    130                 135                 140
Lys Pro Leu Val Glu Thr Glu Asn Asp Gly Gly Val Glu Asp Arg Lys
145                 150                 155                 160
Lys Pro Tyr Val Val Ile Cys Ser Leu Lys Pro Lys Leu Leu Asn Lys
                165                 170                 175
Asn Lys Thr Leu Cys Phe Thr Tyr Lys Pro Gln Thr Gly Gln Val Ile
            180                 185                 190
Val Pro Leu Met His Glu Ile Asn Glu Asn Gly Ser Asp Val Tyr Ser
        195                 200                 205
Tyr Glu Val Met Ala Met Ile Lys Asp Val Arg Leu Ser Asn Lys Pro
    210                 215                 220
Leu Ser Met Leu Glu Arg Leu Lys Arg Ser Met Asp Gln Ile Val Leu
225                 230                 235                 240
Asn His Asn Glu Asn Lys Tyr Met Met Thr Asn Gln Leu Glu Ser Leu
                245                 250                 255
Lys Tyr Tyr Leu Lys Ser Ile Asn Ser Asn Glu Asp Asp Asp Leu Asn
            260                 265                 270
Lys Leu Met Asn Val Leu Asn Asn Leu Ile Asp Gln Leu Glu Lys Val
        275                 280                 285
Leu His Lys Lys Ser Ile Cys Asp Phe Ser Asp Asp Asp Glu Asp Asp
    290                 295                 300
Asp Gly Leu Ile Asp Met Lys Tyr Tyr Asn Ser Ile Ile Glu Asp Asn
305                 310                 315                 320
Met Arg Ile Leu Leu Met Lys Ile Gln Gln Tyr Ile Asp Asp Arg His
                325                 330                 335
Met Phe Leu Ser Pro Pro Leu Ser Val Glu Lys Ser Thr Lys Ile Arg
            340                 345                 350
Leu Phe Glu Asn Val Met Ser Phe Met Lys Arg Phe Asn Leu Gly Glu
        355                 360                 365
Leu Tyr Ser Tyr Leu Lys Lys Ile Ile Asp Trp Lys Thr His Glu Asn
    370                 375                 380
Asn Gln Lys Leu Ala Trp Pro Glu Ile Val Asp Asp Lys Tyr Ala Phe
385                 390                 395                 400
Leu Lys Tyr Asp Tyr Phe Gly Thr Pro His Gly Phe Val Tyr Asp Gln
                405                 410                 415
Lys Asp Arg Thr Met Tyr Val Lys Leu His Cys Gly Ile Ala Ala Asn
            420                 425                 430
Arg Asn Ile Tyr Ile Asp Ile
        435
```

<210> 492
<211> 341
<212> PRT
<213> Virus de la viruela bovina

<400> 492

```
Met Asp Ile Phe Arg Glu Ile Ala Ser Ser Met Lys Gly Glu Asn Val
 1               5                  10                  15
Phe Ile Ser Pro Pro Ser Ile Ser Ser Val Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ala Asn Gly Ser Thr Ala Glu Gln Leu Ser Lys Tyr Val Glu Lys
        35                  40                  45
Glu Ala Asp Lys Asn Lys Asp Asp Ile Ser Phe Lys Ser Met Asn Lys
    50                  55                  60
Val Tyr Gly Arg Tyr Ser Ala Val Phe Lys Asp Ser Phe Leu Arg Lys
65                  70                  75                  80
Ile Gly Asp Asn Phe Gln Thr Val Asp Phe Thr Asp Cys Arg Thr Val
                85                  90                  95
Asp Ala Ile Asn Lys Cys Val Asp Ile Phe Thr Glu Gly Lys Ile Asn
            100                 105                 110
Pro Leu Leu Asp Glu Pro Leu Ser Pro Asp Thr Cys Leu Leu Ala Ile
        115                 120                 125
Ser Ala Val Tyr Phe Lys Ala Lys Trp Leu Met Pro Phe Glu Lys Glu
    130                 135                 140
Phe Thr Ser Asp Tyr Pro Phe Tyr Val Ser Pro Thr Glu Met Val Asp
145                 150                 155                 160
Val Ser Met Met Ser Met Tyr Gly Glu Ala Phe Asn His Ala Ser Val
                165                 170                 175
Lys Glu Ser Phe Gly Asn Phe Ser Ile Ile Glu Leu Pro Tyr Val Gly
            180                 185                 190
Asp Thr Ser Met Val Val Ile Leu Pro Asp Asn Ile Asp Gly Leu Glu
        195                 200                 205
Ser Ile Glu Gln Asn Leu Thr Asp Thr Asn Phe Lys Lys Trp Cys Asp
    210                 215                 220
Ser Met Asp Ala Met Phe Ile Asp Val His Ile Pro Lys Phe Lys Val
225                 230                 235                 240
Thr Gly Ser Tyr Asn Leu Val Asp Ala Leu Val Lys Leu Gly Leu Thr
                245                 250                 255
Glu Val Phe Gly Ser Thr Gly Asp Tyr Ser Asn Met Cys Asn Ser Asp
            260                 265                 270
Val Ser Val Asp Ala Met Ile His Lys Thr Tyr Ile Asp Val Asn Glu
        275                 280                 285
Glu Tyr Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala Leu Val Ala Asp Cys
    290                 295                 300
Ala Ser Thr Val Thr Asn Glu Phe Cys Ala Asp His Pro Phe Ile Tyr
305                 310                 315                 320
Val Ile Arg His Val Asp Gly Lys Ile Leu Phe Val Gly Arg Tyr Cys
                325                 330                 335
Ser Pro Thr Thr Asn
            340
```

<210> 493
<211> 432
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Antitrombina III madura

<400> 493

```
His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
```

```
 1               5                  10                  15
Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
            20                  25                  30
Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val
        35                  40                  45
Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
    50                  55                  60
His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
65                  70                  75                  80
Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
                85                  90                  95
Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
            100                 105                 110
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
        115                 120                 125
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
    130                 135                 140
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
145                 150                 155                 160
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
                165                 170                 175
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
            180                 185                 190
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
        195                 200                 205
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
    210                 215                 220
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
225                 230                 235                 240
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
                245                 250                 255
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
            260                 265                 270
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
        275                 280                 285
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
    290                 295                 300
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
305                 310                 315                 320
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
                325                 330                 335
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
            340                 345                 350
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
        355                 360                 365
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
    370                 375                 380
Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn Arg Val
385                 390                 395                 400
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
                405                 410                 415
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
            420                 425                 430
```

<210> 494
<211> 9765
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pAcGP67b

<400> 494

aagctttact cgtaaagcga gttgaaggat catatttagt tgcgtttatg agataagatt 60
gaaagcacgt gtaaaatgtt tcccgcgcgt tggcacaact atttacaatg cggccaagtt 120
ataaaagatt ctaatctgat atgttttaaa acacctttgc ggcccgagtt gtttgcgtac 180
gtgactagcg aagaagatgt gtggaccgca gaacagatag taaaacaaaa ccctagtatt 240
ggagcaataa tcgatttaac caacacgtct aaatattatg atggtgtgca ttttttgcgg 300
gcgggcctgt tatacaaaaa aattcaagta cctggccaga ctttgccgcc tgaaagcata 360
gttcaagaat ttattgacac ggtaaaagaa tttacagaaa agtgtcccgg catgttggtg 420
ggcgtgcact gcacacacgg tattaatcgc accggttaca tggtgtgcag atatttaatg 480
cacaccctgg gtattgcgcc gcaggaagcc atagatagat tcgaaaaagc cagaggtcac 540
aaaattgaaa gacaaaatta cgttcaagat ttattaattt aattaatatt atttgcattc 600
tttaacaaat actttatcct attttcaaat tgttgcgctt cttccagcga accaaaacta 660
tgcttcgctt gctccgttta gcttgtagcc gatcagtggc gttgttccaa tcgacggtag 720
gattaggccg gatattctcc accacaatgt tggcaacgtt gatgttacgt ttatgctttt 780
ggttttccac gtacgtcttt tggccggtaa tagccgtaaa cgtagtgccg tcgcgcgtca 840
cgcacaacac cggatgtttg cgcttgtccg cggggtattg aaccgcgcga tccgacaaat 900
ccaccacttt ggcaactaaa tcggtgacct gcgcgtcttt tttctgcatt atttcgtctt 960
tcttttgcat ggtttcctgg aagccggtgt acatgcggtt tagatcagtc atgacgcgcg 1020
tgacctgcaa atctttggcc tcgatctgct tgtccttgat ggcaacgatg cgttcaataa 1080
actcttgttt tttaacaagt tcctcggttt tttgcgccac caccgcttgc agcgcgtttg 1140
tgtgctcggt gaatgtcgca atcagcttag tcaccaactg tttgctctcc tcctcccgtt 1200
gtttgatcgc gggatcgtac ttgccggtgc agagcacttg aggaattact tcttctaaaa 1260
gccattcttg taattctatg gcgtaaggca atttggactt cataatcagc tgaatcacgc 1320
cggatttagt aatgagcact gtatgcggct gcaaatacag cgggtcgccc cttttcacga 1380
cgctgttaga ggtagggccc ccattttgga tggtctgctc aaataacgat ttgtatttat 1440
tgtctacatg aacacgtata gctttatcac aaactgtata ttttaaactg ttagcgacgt 1500
ccttggccac gaaccggacc tgttggtcgc gctctagcac gtaccgcagg ttgaacgtat 1560
cttctccaaa tttaaattct ccaattttaa cgcgagccat tttgatacac gtgtgtcgat 1620
tttgcaacaa ctattgtttt ttaacgcaaa ctaaacttat tgtggtaagc aataattaaa 1680
tatgggggaa catgcgccgc tacaacactc gtcgttatga acgcagacgg cgccggtctc 1740
ggcgcaagcg gctaaaacgt gttgcgcgtt caacgcggca aacatcgcaa aagccaatag 1800
tacagttttg atttgcatat taacggcgat tttttaaatt atcttattta ataaatagtt 1860
atgacgccta caactccccg cccgcgttga ctcgctgcac ctcgagcagt tcgttgacgc 1920
cttcctccgt gtggccgaac acgtcgagcg ggtggtcgat gaccagcggc gtgccgcacg 1980
cgacgcacaa gtatctgtac accgaatgat cgtcgggcga aggcacgtcg gcctccaagt 2040
ggcaatattg gcaaattcga aaatatatac agttgggttg tttgcgcata tctatcgtgg 2100
cgttgggcat gtacgtccga acgttgattt gcatgcaagc cgaaattaaa tcattgcgat 2160
tagtgcgatt aaaacgttgt acatcctcgc ttttaatcat gccgtcgatt aaatcgcgca 2220
atcgagtcaa gtgatcaaag tgtggaataa tgttttcttt gtattcccga gtcaagcgca 2280
gcgcgtattt taacaaacta gccatcttgt aagttagttt catttaatgc aactttatcc 2340
aataatatat tatgtatcgc acgtcaagaa ttaacaatgc gcccgttgtc gcatctcaac 2400
acgactatga tagagatcaa ataaagcgcg aattaaatag cttgcgacgc aacgtgcacg 2460
atctgtgcac gcgttccggc acgagctttg attgtaataa gtttttacga agcgatgaca 2520
tgacccccgt agtgacaacg atcacgccca aaagaactgc cgactacaaa attaccgagt 2580
atgtcggtga cgttaaaact attaagccat ccaatcgacc gttagtcgaa tcaggaccgc 2640
tggtgcgaga agccgcgaag tatggcgaat gcatcgtata acgtgtggag tccgctcatt 2700
agagcgtcat gtttagacaa gaaagctaca tatttaattg atcccgatga ttttattgat 2760
aaattgaccc taactccata cacggtattc tacaatggcg gggttttggt caaaatttcc 2820
ggactgcgat tgtacatgct gttaacggct ccgcccacta ttaatgaaat taaaaattcc 2880
aattttaaaa aacgcagcaa gagaaacatt tgtatgaaag aatgcgtaga aggaaagaaa 2940
aatgtcgtcg acatgctgaa caacaagatt aatatgcctc cgtgtataaa aaaaatattg 3000
aacgatttga aagaaaacaa tgtaccgcgc ggcggtatgt acaggaagag gtttatacta 3060
aactgttaca ttgcaaacgt ggtttcgtgt gccaagtgtg aaaaccgatg tttaatcaag 3120
gctctgacgc atttctacaa ccacgactcc aagtgtgtgg gtgaagtcat gcatctttta 3180
atcaaatccc aagatgtgta taaaccacca aactgccaaa aaatgaaaac tgtcgacaag 3240
ctctgtccgt ttgctggcaa ctgcaagggt ctcaatccta tttgtaatta ttgaataata 3300
aaacaattat aaatgctaaa tttgtttttt attaacgata caaaccaaac gcaacaagaa 3360
catttgtagt attatctata attgaaaacg cgtagttata atcgctgagg taatatttaa 3420

aatcattttc aaatgattca cagttaattt gcgacaatat aattttattt tcacataaac 3480
tagacgcctt gtcgtcttct tcttcgtatt ccttctcttt ttcatttttc tcctcataaa 3540
aattaacata gttattatcg tatccatata tgtatctatc gtatagagta aatttttgt 3600
tgtcataaat atatatgtct tttttaatgg ggtgtatagt accgctgcgc atagtttttc 3660
tgtaatttac aacagtgcta ttttctggta gttcttcgga gtgtgttgct ttaattatta 3720
aatttatata atcaatgaat ttgggatcgt cggttttgta caatatgttg ccggcatagt 3780
acgcagcttc ttctagttca attacaccat tttttagcag caccggatta acataacttt 3840
ccaaaatgtt gtacgaaccg ttaaacaaaa acagttcacc tccctttttct atactattgt 3900
ctgcgagcag ttgtttgttg ttaaaaataa cagccattgt aatgagacgc acaaactaat 3960
atcacaaact ggaaatgtct atcaatatat agttgctgat atcatggaga taattaaaat 4020
gataaccatc tcgcaaataa ataagtattt tactgttttc gtaacagttt tgtaataaaa 4080
aaacctataa atattccgga ttattcatac cgtcccacca tcgggcgcgg atctatgcta 4140
ctagtaaatc agtcacacca aggcttcaat aaggaacaca caagcaagat ggtaagcgct 4200
attgttttat atgtgctttt ggcggcggcg gcgcattctg cctttgcggc ggatcttgga 4260
tcccgggcca tgggaattcc ggagcggccg ctgcagatct gatcctttcc tgggacccgg 4320
caagaaccaa aaactcactc tcttcaagga aatccgtaat gttaaacccg acacgatgaa 4380
gcttgtcgtt ggatggaaag gaaaagagtt ctacagggaa acttggaccc gcttcatgga 4440
agacagcttc cccattgtta acgaccaaga agtgatggat gttttccttg ttgtcaacat 4500
gcgtcccact agacccaacc gttgttacaa attcctggcc caacacgctc tgcgttgcga 4560
ccccgactat gtacctcatg acgtgattag gatcgtcgag ccttcatggg tgggcagcaa 4620
caacgagtac cgcatcagcc tggctaagaa gggcggcggc tgcccaataa tgaaccttca 4680
ctctgagtac accaactcgt tcgaacagtt catcgatcgt gtcatctggg agaacttcta 4740
caagcccatc gtttacatcg gtaccgactc tgctgaagag gaggaaattc tccttgaagt 4800
ttccctggtg ttcaaagtaa aggagtttgc accagacgca cctctgttca ctggtccggc 4860
gtattaaaac acgatacatt gttattagta catttattaa gcgctagatt ctgtgcgttg 4920
ttgatttaca gacaattgtt gtacgtattt taataattca ttaaatttat aatctttagg 4980
gtggtatgtt agagcgaaaa tcaaatgatt ttcagcgtct ttatatctga atttaaatat 5040
taaatcctca atagatttgt aaaataggtt tcgattagtt tcaaacaagg gttgtttttc 5100
cgaaccgatg gctggactat ctaatggatt ttcgctcaac gccacaaaac ttgccaaatc 5160
ttgtagcagc aatctagctt tgtcgatatt cgtttgtgtt ttgttttgta ataaaggttc 5220
gacgtcgttc aaaatattat gcgcttttgt atttctttca tcactgtcgt tagtgtacaa 5280
ttgactcgac gtaaacacgt taaataaagc ttggacatat ttaacatcgg gcgtgttagc 5340
tttattaggc cgattatcgt cgtcgtccca accctcgtcg ttagaagttg cttccgaaga 5400
cgattttgcc atagccacac gacgcctatt aattgtgtcg gctaacacgt ccgcgatcaa 5460
atttgtagtt gagctttttg gaattatttc tgattgcggg cgtttttggg cgggtttcaa 5520
tctaactgtg cccgatttta attcagacaa cacgttagaa agcgatggtg caggcggtgg 5580
taacatttca gacggcaaat ctactaatgg cggcggtggt ggagctgatg ataaatctac 5640
catcggtgga ggcgcaggcg gggctggcgg cggaggcgga ggcggaggtg gtggcggtga 5700
tgcagacggc ggtttaggct caaatgtctc tttaggcaac acagtcggca cctcaactat 5760
tgtactggtt tcgggcgccg tttttggttt gaccggtctg agacgagtgc gatttttttc 5820
gtttctaata gcttccaaca attgttgtct gtcgtctaaa ggtgcagcgg gttgaggttc 5880
cgtcggcatt ggtggagcgg gcggcaattc agacatcgat ggtggtggtg gtggtggagg 5940
cgctggaatg ttaggcacgg gagaaggtgg tggcggcggt gccgccggta taatttgttc 6000
tggtttagtt tgttcgcgca cgattgtggg caccggcgca ggcgccgctg gctgcacaac 6060
ggaaggtcgt ctgcttcgag gcagcgcttg gggtggtggc aattcaatat tataattgga 6120
atacaaatcg taaaaatctg ctataagcat tgtaatttcg ctatcgttta ccgtgccgat 6180
atttaacaac cgctcaatgt aagcaattgt attgtaaaga gattgtctca agctccgcac 6240
gccgataaca agccttttca tttttactac agcattgtag tggcgagaca cttcgctgtc 6300
gtcgacgtac atgtatgctt tgttgtcaaa aacgtcgttg gcaagcttta aaatatttaa 6360
aagaacatct ctgttcagca ccactgtgtt gtcgtaaatg ttgtttttga taatttgcgc 6420
ttccgcagta tcgacacgtt caaaaaattg atgcgcatca attttgttgt tcctattatt 6480
gaataaataa gattgtacag attcatatct acgattcgtc atggccacca caaatgctac 6540
gctgcaaacg ctggtacaat tttacgaaaa ctgcaaaaac gtcaaaactc ggtataaaat 6600
aatcaacggg cgctttggca aaatatctat tttatcgcac aagcccacta gcaaattgta 6660
tttgcagaaa acaatttcgg cgcacaattt taacgctgac gaaataaaag ttcaccagtt 6720
aatgagcgac cacccaaatt ttataaaaat ctattttaat cacggttcca tcaacaacca 6780
agtgatcgtg atggactaca ttgactgtcc cgatttattt gaaacactac aaattaaagg 6840
cgagctttcg taccaacttg ttagcaatat tattagacag ctgtgtgaag cgctcaacga 6900
tttgcacaag cacaatttca tacacaacga cataaaactc gaaaatgtct tatatttcga 6960
agcacttgat cgcgtgtatg tttgcgatta cggattgtgc aaacacgaaa actcacttag 7020
cgtgcacgac ggcacgttgg agtattttag tccggaaaaa attcgacaca caactatgca 7080

```
cgtttcgttt gactggtacg cggcgtgtta acatacaagt tgctaaccgg cggttcgtaa 7140
tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata 7200
cgagccggaa gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat gagtgagcta actcacatta 7260
attgcgttgc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa 7320
tgaatcggcc aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg ggcgctcttc cgcttcctcg 7380
ctcactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag cggtatcagc tcactcaaag 7440
gcggtaatac ggttatccac agaatcaggg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa 7500
ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc 7560
cgcccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg aaacccgaca 7620
ggactataaa gataccaggc gtttcccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg 7680
accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct 7740
catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa gctgggctgt 7800
gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat ccggtaacta tcgtcttgag 7860
tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc 7920
agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac 7980
actagaagga cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga 8040
gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc 8100
aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg 8160
gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga ttttggtcat gagattatca 8220
aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt 8280
atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtgaggc acctatctca 8340
gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg 8400
atacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca 8460
ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggt 8520
cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaattgtt gccgggaagc tagagtaagt 8580
agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca 8640
cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca 8700
tgatccccca tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg gtcctccgat cgttgtcaga 8760
agtaagttgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact 8820
gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga 8880
gaatagtgta tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg 8940
ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc 9000
tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga 9060
tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat 9120
gccgcaaaaa agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttccttttt 9180
caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt 9240
atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac 9300
gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa ataggcgtat cacgaggccc 9360
tttcgtctcg cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct gacacatgca gctcccggag 9420
acggtcacag cttgtctgta agcggatgcc gggagcagac aagcccgtca gggcgcgtca 9480
gcgggtgttg gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg catcagagca gattgtactg 9540
agagtgcacc atatgcggtg tgaaataccg cacagatgcg taaggagaaa ataccgcatc 9600
aggcgccatt cgccattcag gctgcgcaac tgttgggaag ggcgatcggt gcgggcctct 9660
tcgctattac gccagctggc gaaaggggga tgtgctgcaa ggcgattaag ttgggtaacg 9720
ccagggtttt cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca gtgcc                 9765
```

<210> 495
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Etiqueta FLAG

<400> 495

```
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 1               5
```

<210> 496
<211> 6
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Etiqueta 6xHis

<400> 496
His His His His His His
1 5

<210> 497
<211> 432
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Secuencia AT3 mutante

<223> AT3/RRVRKE

<400> 497
His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
1 5 10 15
Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30
Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val
35 40 45
Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
50 55 60
His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
65 70 75 80
Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
85 90 95
Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
100 105 110
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
115 120 125
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
130 135 140
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
145 150 155 160
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
165 170 175
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
180 185 190
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
195 200 205
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
210 215 220
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
225 230 235 240
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
245 250 255
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
260 265 270
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
275 280 285
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
290 295 300
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met

```
305                 310                 315                 320
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
                325                 330                 335
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
            340                 345                 350
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
        355                 360                 365
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
    370                 375                 380
Ser Thr Ala Val Val Arg Arg Val Arg Lys Glu Asn Pro Asn Arg Val
385                 390                 395                 400
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
                405                 410                 415
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
            420                 425                 430
```

<210> 498
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de sustitución RRVRKE

<400> 498

```
Arg Arg Val Arg Lys Glu
 1               5
```

<210> 499
<211> 432
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Secuencia AT mutante

<223> AT3/SLGRKI

<400> 499

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

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

<210> 500
<211> 432
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Secuencia AT3 mutante

<223> SKGRSL

<400> 500

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

```
            100                 105                 110
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
        115                 120                 125
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
    130                 135                 140
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
145                 150                 155                 160
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
                165                 170                 175
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
            180                 185                 190
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
        195                 200                 205
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
    210                 215                 220
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
225                 230                 235                 240
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
                245                 250                 255
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
            260                 265                 270
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
        275                 280                 285
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
    290                 295                 300
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
305                 310                 315                 320
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
                325                 330                 335
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
            340                 345                 350
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
        355                 360                 365
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
    370                 375                 380
Ser Thr Ala Val Val Ser Lys Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn Arg Val
385                 390                 395                 400
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
                405                 410                 415
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
            420                 425                 430
```

<210> 501
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de sustitución SKGRSL

<400> 501
```
Ser Lys Gly Arg Ser Leu
 1               5
```

<210> 502
<211> 432
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Secuencia AT3 mutante

<223> AT3/PRFKII

<400> 502

```
His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
 1               5                  10                  15
Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
            20                  25                  30
Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val
        35                  40                  45
Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
    50                  55                  60
His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
65                  70                  75                  80
Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
                85                  90                  95
Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
            100                 105                 110
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
        115                 120                 125
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
    130                 135                 140
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
145                 150                 155                 160
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
                165                 170                 175
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
            180                 185                 190
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
        195                 200                 205
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
    210                 215                 220
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
225                 230                 235                 240
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
                245                 250                 255
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
            260                 265                 270
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
        275                 280                 285
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
    290                 295                 300
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
305                 310                 315                 320
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
                325                 330                 335
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
            340                 345                 350
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
        355                 360                 365
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
    370                 375                 380
Ser Thr Ala Val Val Pro Arg Phe Lys Ile Ile Asn Pro Asn Arg Val
385                 390                 395                 400
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
                405                 410                 415
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
            420                 425                 430
```

<210> 503
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de sustitución PRFKII

<400> 503
Pro Arg Phe Lys Ile Ile
1 5

<210> 504
<211> 723
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MT-SPI

<400> 504
gttgttgggg gcacggatgc ggatgagggc gagtggccct ggcaggtaag cctgcatgct 60
ctgggccagg gccacatctg cggtgcttcc ctcatctctc ccaactggct ggtctctgcc 120
gcacactgct acatcgatga cagaggattc aggtactcag accccacgca gtggacggcc 180
ttcctgggct tgcacgacca gagccagcgc agcgcccctg gggtgcagga gcgcaggctc 240
aagcgcatca tctcccaccc cttcttcaat gacttcacct tcgactatga catcgcgctg 300
ctggagctgg agaaaccggc agagtacagc tccatggtgc ggcccatctg cctgccggac 360
gcctcccatg tcttccctgc cggcaaggcc atctgggtca cgggctgggg acacacccag 420
tatggaggca ctggcgcgct gatcctgcaa aagggtgaga tccgcgtcat caaccagacc 480
acctgcgaga acctcctgcc gcagcagatc acgccgcgca tgatgtgcgt gggcttcctc 540
agcggcggcg tggactcctg ccagggtgat tccgggggac ccctgtccag cgtggaggcg 600
gatgggcgga tcttccaggc cggtgtggtg agctggggag acggctgcgc tcagaggaac 660
aagccaggcg tgtacacaag gctccctctg tttcgggact ggatcaaaga gaacactggg 720
gta 723

<210> 505
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MT-SPI

<400> 505
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

```
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 506
<211> 444
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Fusión del dominio proteasa MT-SPI

<223> STII/MT-SPI/Gen II

<400> 506

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

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

<210> 507
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio de proteasa MT-SPI mutado

<223> CB496

<400> 507

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

```
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 508
<211> 44
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador directo MT-SPI

<400> 508
gcgcagatat cgtaccgcat atgaaaaaga atatcgcatt tctt 44

<210> 509
<211> 43
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador inverso MT-SPI

<400> 509
gtgcatgctg actgactgag ctcccgctta ccccagtgtt ctc 43

<210> 510
<211> 1335
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Fusión del dominio proteasa MT-SPI

<223> STII/MT-SPI/Gen III

<400> 510
```
atgaaaaaga atatcgcatt tcttcttgca tctatgttcg ttttttctat tgctacaaat 60
gcctatgcag ttgttggggg cacggatgcg gatgagggcg agtggccctg gcaggtaagc 120
ctgcatgctc tgggccaggg ccacatctgc ggtgcttccc tcatctctcc caactggctg 180
gtctctgccg cacactgcta catcgatgac agaggattca ggtactcaga ccccacgcag 240
tggacggcct tcctgggctt gcacgaccag agccagcgca gcgcccctgg ggtgcaggag 300
cgcaggctca agcgcatcat ctcccacccc ttcttcaatg acttcacctt cgactatgac 360
atcgcgctgc tggagctgga gaaaccggca gagtacagct ccatggtgcg gcccatctgc 420
ctgccggacg cctcccatgt cttccctgcc ggcaaggcca tctgggtcac gggctgggga 480
```

cacacccagt atggaggcac tggcgcgctg atcctgcaaa agggtgagat ccgcgtcatc 540
aaccagacca cctgcgagaa cctcctgccg cagcagatca cgccgcgcat gatgtgcgtg 600
ggcttcctca gcggcggcgt ggactcctgc cagggtgatt ccgggggacc cctgtccagc 660
gtggaggcgg atgggcggat cttccaggcc ggtgtggtga gctggggaga cggctgcgct 720
cagaggaaca agccaggcgt gtacacaagg ctccctctgt ttcgggactg gatcaaagag 780
aacactgggg taagcgggag ctccggtggt ggctctgagg gtggcggttc tgagggtggc 840
ggctctgagg gaggcggttc cggtggtggc tctggttccg gtgattttga ttatgaaaag 900
atggcaaacg ctaataaggg ggctatgacc gaaaatgccg atgaaaacgc gctacagtct 960
gacgctaaag gcaaacttga ttctgtcgct actgattacg gtgctgctat cgatggtttc 1020
attggtgacg tttccggcct tgctaatggt aatggtgcta ctggtgattt tgctggctct 1080
aattcccaaa tggctcaagt cggtgacggt gataattcac ctttaatgaa taatttccgt 1140
caatatttac cttccctccc tcaatcggtt gaatgtcgcc cttttgtctt tagcgctggt 1200
aaaccatatg aattttctat tgattgtgac aaaataaact tattccgtgg tgtctttgcg 1260
tttcttttat atgttgccac ctttatgtat gtattttcta cgtttgctaa catactgcgt 1320
aataaggagt cttaa 1335

<210> 511
<211> 23
<212> PRT
<213> Escherichia coli

<220>
<223> Secuencia líder STII

<400> 511

Met	Lys	Lys	Asn	Ile	Ala	Phe	Leu	Leu	Ala	Ser	Met	Phe	Val	Phe	Ser
1				5				10					15		
Ile	Ala	Thr	Asn	Ala	Tyr	Ala									
			20												

<210> 512
<211> 180
<212> PRT
<213> Fago M13

<220>
<223> Gen III

<400> 512

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

165 170 175
Asn Lys Glu Ser
180

<210> 513
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada RQAR

<400> 513
Arg Gln Ala Arg
1

<210> 514
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de proteasa sintetizada SLGR

<400> 514
Ser Leu Gly Arg
1

<210> 515
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CB469

<400> 515
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
1 5 10 15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
20 25 30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
35 40 45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
50 55 60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65 70 75 80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
85 90 95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu

```
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
```

```
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 516
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante MTSP-I

<223> CPC-0019595

<400> 516

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

```
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Thr Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asp Gln Ala
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Leu Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 517
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0023085

<400> 517

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

<210> 518
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0024153

<400> 518

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

<210> 519
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0025366

<400> 519

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Glu Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
```

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

<210> 520
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0025387

<400> 520

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

```
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 521
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0025582

<400> 521

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

<210> 522
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0025720

<400> 522

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

<210> 523
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0025876

<400> 523

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
```

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

<210> 524
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I
<223> CPC-0025974

<400> 524

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 525
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0026100

<400> 525

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

<210> 526
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0026323

<400> 526

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

<210> 527
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0027399

<400> 527

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

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

<210> 528
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0027706

<400> 528

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

```
            180                 185                 190
 Gly Pro Leu Ser Ile Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
         195                 200                 205
 Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
     210                 215                 220
 Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
 225                 230                 235                 240
 Val
```

<210> 529
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-00277 97

<400> 529

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

<210> 530
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0028017

<400> 530

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

<210> 531
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0028333

<400> 531

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

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

<210> 532
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0028341

<400> 532

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

```
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 533
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0033634

<400> 533

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

<210> 534
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0028791

<400> 534

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

<210> 535
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0027484

<400> 535

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

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

<210> 536
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa mutante de MTSP-I

<223> CPC-0028993

<400> 536

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

```
                 165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 537
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0019595

<400> 537

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

```
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Thr Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asp Gln Ala Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
```

```
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Leu Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 538
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0023085

<400> 538

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 539
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0024153

<400> 539

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Thr Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Gly
    850                 855
```

<210> 540
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0025366

<400> 540

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Glu Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Pro Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Ile Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 541
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0025387

<400> 541

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 542
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0025582

<400> 542

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Phe Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Gly
    850                 855
```

<210> 543
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0025720

<400> 543

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Arg
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 544
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa
<223> CPC-0025876

<400> 544

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Phe Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 545
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0025974

<400> 545

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 546
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPl mutante de longitud completa

<223> CPC-0026100

<400> 546

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Val Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Gly
    850                 855
```

<210> 547
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0026323

<400> 547

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Met Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Asp Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Leu
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 548
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-002739

<400> 548

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Leu Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 549
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0027706

<400> 549

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Tyr Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Val Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys His Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ile Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 550
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-00277 97

<400> 550

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Ser Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 551
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0028017

<400> 551

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 552
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0028333

<400> 552

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Lys Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Tyr Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 553
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0028341

<400> 553

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Ser Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Leu Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 554
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0033634

<400> 554

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Leu Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 555
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0028791

<400> 555

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 556
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0027484

<400> 556

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Lys
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 557
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> MT-SPI mutante de longitud completa

<223> CPC-0028993

<400> 557

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

```
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Ser Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile
    770                 775                 780
```

```
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 558
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia N-terminal de pIVEX 2.3d MTSP

<400> 558

```
 Met Glu Lys Thr Arg His His His His His His Ser Gly Ser Asp Cys
  1               5                  10                  15
 Gly Leu Arg Ser Phe Thr Arg Gln Ala Arg
             20                  25
```

<210> 559
<211> 3560
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pIVEX 2.3d

<400> 559

```
tcgcgcgttt cggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gagacggtca 60
cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg tcagcgggtg 120
ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtgc 180
accatatatg cggtgtgaaa taccgcacag atgcgtaagg agaaaataCC gcatcaggcg 240
ccattcgcca ttcaggctgc gcaactgttg ggaagggcga tcggtgcggg cctcttcgct 300
attacgccag ctggcgaaag ggggatgtgc tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg 360
gttttcccag tcacgacgtt gtaaaacgac ggccagtgcc aagcttgcat gcaaggagat 420
ggcgcccaac agtcccccgg ccacggggcc tgccaccata cccacgccga aacaagcgct 480
catgagcccg aagtggcgag cccgatcttc cccatcggtg atgtcggcga tataggcgcc 540
agcaaccgca cctgtggcgc cggtgatgcc ggccacgatg cgtccggcgt agaggatcga 600
gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actataggga gaccacaacg gtttccctct 660
agaaataatt ttgtttaact ttaagaagga gatataccat ggcacatatg agcggccgcg 720
tcgactcgag cgagctcccg gggggggttc tcatcatcat catcatcatt aataaaaggg 780
cgaattccag cacactggcg gccgttacta gtggatccgg ctgctaacaa agcccgaaag 840
gaagctgagt tggctgctgc caccgctgag caataactag cataacccct tggggcctct 900
aaacgggtct tgaggggttt tttgctgaaa ggaggaacta tatccggata tccacaggac 960
gggtgtggtc gccatgatcg cgtagtcgat agtggctcca agtagcgaag cgagcaggac 1020
tgggcggcgg ccaaagcggt cggacagtgc tccgagaacg ggtgcgcata gaaattgcat 1080
caacgcatat agcgctagca gcacgccata gtgactggcg atgctgtcgg aatggacgat 1140
atcccgcaag aggcccggca gtaccggcat aaccaagcct atgcctacag catccagggt 1200
gacggtgccg aggatgacga tgagcgcatt gttagatttc atacacggtg cctgactgcg 1260
ttagcaattt aactgtgata aactaccgca ttaaagctta tcgatgataa gctgtcaaac 1320
atgagaattc gtaatcatgt catagctgtt tcctgtgtga aattgttatc cgctcacaat 1380
tccacacaac atacgagccg gaagcataaa gtgtaaagcc tggggtgcct aatgagtgag 1440
ctaactcaca ttaattgcgt tgcgctcact gcccgctttc cagtcgggaa acctgtcgtg 1500
```

ccagctgcat taatgaatcg gccaacgcgc ggggagaggc ggtttgcgta ttgggcgctc 1560
ttccgcttcc tcgctcactg actcgctgcg ctcggtcgtt cggctgcggc gagcggtatc 1620
agctcactca aaggcggtaa tacggttatc cacagaatca ggggataacg caggaaagaa 1680
catgtgagca aaaggccagc aaaaggccag gaaccgtaaa aaggccgcgt tgctggcgtt 1740
tttccatagg ctccgccccc ctgacgagca tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg 1800
gcgaaacccg acaggactat aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg 1860
ctctcctgtt ccgaccctgc cgcttaccgg atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag 1920
cgtggcgctt tctcatagct cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc 1980
caagctgggc tgtgtgcacg aaccccccgt tcagcccgac cgctgcgcct tatccggtaa 2040
ctatcgtctt gagtccaacc cggtaagaca cgacttatcg ccactggcag cagccactgg 2100
taacaggatt agcagagcga ggtatgtagg cggtgctaca gagttcttga agtggtggcc 2160
taactacggc tacactagaa ggacagtatt tggtatctgc gctctgctga agccagttac 2220
cttcggaaaa agagttggta gctcttgatc cggcaaacaa accaccgctg gtagcggtgg 2280
tttttttgtt tgcaagcagc agattacgcg cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt 2340
gatcttttct acggggtctg acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggt 2400
catgagatta tcaaaaagga tcttcaccta gatcctttta aattaaaaat gaagttttaa 2460
atcaatctaa agtatatatg agtaaacttg gtctgacagt taccaatgct taatcagtga 2520
ggcacctatc tcagcgatct gtctatttcg ttcatccata gttgcctgac tccccgtcgt 2580
gtagataact acgatacggg agggcttacc atctggcccc agtgctgcaa tgataccgcg 2640
agacccacgc tcaccggctc cagatttatc agcaataaac cagccagccg gaagggccga 2700
gcgcagaagt ggtcctgcaa ctttatccgc ctccatccag tctattaatt gttgccggga 2760
agctagagta agtagttcgc cagttaatag tttgcgcaac gttgttgcca ttgctacagg 2820
catcgtggtg tcacgctcgt cgtttggtat ggcttcattc agctccggtt cccaacgatc 2880
aaggcgagtt acatgatccc ccatgttgtg caaaaaagcg gttagctcct tcggtcctcc 2940
gatcgttgtc agaagtaagt tggccgcagt gttatcactc atggttatgg cagcactgca 3000
taattctctt actgtcatgc catccgtaag atgcttttct gtgactggtg agtactcaac 3060
caagtcattc tgagaatagt gtatgcggcg accgagttgc tcttgcccgg cgtcaatacg 3120
ggataatacc gcgccacata gcagaacttt aaaagtgctc atcattggaa aacgttcttc 3180
ggggcgaaaa ctctcaagga tcttaccgct gttgagatcc agttcgatgt aacccactcg 3240
tgcacccaac tgatcttcag catcttttac tttcaccagc gtttctgggt gagcaaaaac 3300
aggaaggcaa aatgccgcaa aaaagggaat aagggcgaca cggaaatgtt gaatactcat 3360
actcttcctt tttcaatatt attgaagcat ttatcagggt tattgtctca tgagcggata 3420
catatttgaa tgtatttaga aaaataaaca aatagggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa 3480
agtgccacct gacgtctaag aaaccattat tatcatgaca ttaacctata aaaataggcg 3540
tatcacgagg ccctttcgtc 3560

<210> 560
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador directo pQE-Inserto-F2

<400> 560
ttcacgagac aggctcgtgt tgttgggggc acggat 36

<210> 561
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador inverso pQE-Inserto-R3

<400> 561
cagctaatta agcttattat accccagtgt tctcttt 37

<210> 562
<211> 30

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador pQE-Lineal-F2

<400> 562
acgagcctgt ctcgtgaatg accgcagccc 30

<210> 563
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador pQE-Lineal-Rl

<400> 563
taataagctt aattagctga gcttggactc c 31

<210> 564
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador directo: MTSP-5F

<400> 564
ggagaaaccg gcagagtac 19

<210> 565
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador inverso MTSP-5R

<400> 565
ggttctcgca ggtggtctg 19

<210> 566
<211> 5443
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pET2la

<400> 566
atccggatat agttcctcct ttcagcaaaa aacccctcaa gacccgttta gaggccccaa 60
ggggttatgc tagttattgc tcagcggtgg cagcagccaa ctcagcttcc tttcgggctt 120
tgttagcagc cggatctcag tggtggtggt ggtggtgctc gagtgcggcc gcaagcttgt 180
cgacggagct cgaattcgga tccgcgaccc atttgctgtc caccagtcat gctagccata 240
tgtatatctc cttcttaaag ttaaacaaaa ttatttctag aggggaattg ttatccgctc 300
acaattcccc tatagtgagt cgtattaatt tcgcgggatc gagatctcga tcctctacgc 360
cggacgcatc gtggccggca tcaccggcgc cacaggtgcg gttgctggcg cctatatcgc 420
cgacatcacc gatggggaag atcgggctcg ccacttcggg ctcatgagcg cttgtttcgg 480
cgtgggtatg gtggcaggcc ccgtggccgg gggactgttg ggcgccatct ccttgcatgc 540
accattcctt gcggcggcgg tgctcaacgg cctcaaccta ctactgggct gcttcctaat 600
gcaggagtcg cataagggag agcgtcgaga tcccggacac catcgaatgg cgcaaaacct 660

ttcgcggtat ggcatgatag cgcccggaag agagtcaatt cagggtggtg aatgtgaaac 720
cagtaacgtt atacgatgtc gcagagtatg ccggtgtctc ttatcagacc gtttcccgcg 780
tggtgaacca ggccagccac gtttctgcga aaacgcggga aaaagtggaa gcggcgatgg 840
cggagctgaa ttacattccc aaccgcgtgg cacaacaact ggcgggcaaa cagtcgttgc 900
tgattggcgt tgccacctcc agtctggccc tgcacgcgcc gtcgcaaatt gtcgcggcga 960
ttaaatctcg cgccgatcaa ctgggtgcca gcgtggtggt gtcgatggta gaacgaagcg 1020
gcgtcgaagc ctgtaaagcg gcggtgcaca atcttctcgc gcaacgcgtc agtgggctga 1080
tcattaacta tccgctggat gaccaggatg ccattgctgt ggaagctgcc tgcactaatg 1140
ttccggcgtt atttcttgat gtctctgacc agacacccat caacagtatt attttctccc 1200
atgaagacgg tacgcgactg ggcgtggagc atctggtcgc attgggtcac cagcaaatcg 1260
cgctgttagc gggcccatta agttctgtct cggcgcgtct gcgtctggct ggctggcata 1320
aatatctcac tcgcaatcaa attcagccga tagcggaacg ggaaggcgac tggagtgcca 1380
tgtccggttt tcaacaaacc atgcaaatgc tgaatgaggg catcgttccc actgcgatgc 1440
tggttgccaa cgatcagatg gcgctgggcg caatgcgcgc cattaccgag tccgggctgc 1500
gcgttggtgc ggatatctcg gtagtgggat acgacgatac cgaagacagc tcatgttata 1560
tcccgccgtt aaccaccatc aaacaggatt ttcgcctgct ggggcaaacc agcgtggacc 1620
gcttgctgca actctctcag ggccaggcgg tgaagggcaa tcagctgttg cccgtctcac 1680
tggtgaaaag aaaaaccacc ctggcgccca atacgcaaac cgcctctccc cgcgcgttgg 1740
ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg cagtgagcgc 1800
aacgcaatta atgtaagtta gctcactcat taggcaccgg gatctcgacc gatgcccttg 1860
agagccttca acccagtcag ctccttccgg tgggcgcggg gcatgactat cgtcgccgca 1920
cttatgactg tcttctttat catgcaactc gtaggacagg tgccggcagc gctctgggtc 1980
attttcggcg aggaccgctt tcgctggagc gcgacgatga tcggcctgtc gcttgcggta 2040
ttcggaatct tgcacgccct cgctcaagcc ttcgtcactg gtcccgccac caaacgtttc 2100
ggcgagaagc aggccattat cgccggcatg gcggccccac gggtgcgcat gatcgtgctc 2160
ctgtcgttga ggacccggct aggctggcgg ggttgcctta ctggttagca gaatgaatca 2220
ccgatacgcg agcgaacgtg aagcgactgc tgctgcaaaa cgtctgcgac ctgagcaaca 2280
acatgaatgg tcttcggttt ccgtgtttcg taaagtctgg aaacgcggaa gtcagcgccc 2340
tgcaccatta tgttccggat ctgcatcgca ggatgctgct ggctaccctg tggaacacct 2400
acatctgtat taacgaagcg ctggcattga ccctgagtga tttttctctg gtcccgccgc 2460
atccataccg ccagttgttt accctcacaa cgttccagta accgggcatg ttcatcatca 2520
gtaacccgta tcgtgagcat cctctctcgt ttcatcggta tcattacccc catgaacaga 2580
aatccccctt acacggaggc atcagtgacc aaacaggaaa aaaccgccct taacatggcc 2640
cgctttatca gaagccagac attaacgctt ctggagaaac tcaacgagct ggacgcggat 2700
gaacaggcag acatctgtga atcgcttcac gaccacgctg atgagcttta ccgcagctgc 2760
ctcgcgcgtt tcggtgatga cggtgaaaac ctctgacaca tgcagctccc ggagacggtc 2820
acagcttgtc tgtaagcgga tgccgggagc agacaagccc gtcagggcgc gtcagcgggt 2880
gttggcgggt gtcggggcgc agccatgacc cagtcacgta gcgatagcgg agtgtatact 2940
ggcttaacta tgcggcatca gagcagattg tactgagagt gcaccatata tgcggtgtga 3000
aataccgcac agatgcgtaa ggagaaaata ccgcatcagg cgctcttccg cttcctcgct 3060
cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg gtatcagctc actcaaaggc 3120
ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga aagaacatgt gagcaaaagg 3180
ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg 3240
ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg 3300
actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac 3360
cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca 3420
tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt cgctccaagc tgggctgtgt 3480
gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc 3540
caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca ggattagcag 3600
agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact acggctacac 3660
tagaaggaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt 3720
tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa 3780
gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg 3840
gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt ttggtcatga gattatcaaa 3900
aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat 3960
atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc 4020
gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc gtcgtgtaga taactacgat 4080
acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata ccgcgagacc cacgctcacc 4140
ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg gccgagcgca gaagtggtcc 4200
tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag 4260
ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct gcaggcatcg tggtgtcacg 4320

```
ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg 4380
atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt cctccgatcg ttgtcagaag 4440
taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt 4500
catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac tcaaccaagt cattctgaga 4560
atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca atacgggata ataccgcgcc 4620
acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc 4680
aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc actcgtgcac ccaactgatc 4740
ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaaatgc 4800
cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata ctcatactct tccttttttca 4860
atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat 4920
ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc cgaaaagtgc cacctgaaat 4980
tgtaaacgtt aatattttgt taaaattcgc gttaaatttt tgttaaatca gctcattttt 5040
taaccaatag gccgaaatcg gcaaaatccc ttataaatca aaagaataga ccgagatagg 5100
gttgagtgtt gttccagttt ggaacaagag tccactatta aagaacgtgg actccaacgt 5160
caaagggcga aaaaccgtct atcagggcga tggcccacta cgtgaaccat caccctaatc 5220
aagttttttg gggtcgaggt gccgtaaagc actaaatcgg aaccctaaag ggagcccccg 5280
atttagagct tgacggggaa agccggcgaa cgtggcgaga aaggaaggga agaaagcgaa 5340
aggagcgggc gctagggcgc tggcaagtgt agcggtcacg ctgcgcgtaa ccaccacacc 5400
cgccgcgctt aatgcgccgc tacagggcgc gtcccattcg cca                   5443
```

<210> 567
<211> 379
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> PAI-I estable

<400> 567

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

```
Gln Leu Ile Ser His Trp Lys Gly Asn Met Thr Arg Leu Pro Arg Leu
            260                 265                 270
Leu Val Leu Pro Lys Phe Ser Leu Glu Thr Glu Val Asp Leu Arg Lys
        275                 280                 285
Pro Leu Glu Asn Leu Gly Met Thr Asp Met Phe Arg Gln Phe Gln Ala
    290                 295                 300
Asp Phe Thr Ser Leu Ser Asp Gln Glu Pro Leu His Val Ala Leu Ala
305                 310                 315                 320
Leu Gln Lys Val Lys Ile Glu Val Asn Glu Ser Gly Thr Val Ala Ser
                325                 330                 335
Ser Ser Thr Ala Val Ile Val Ser Ala Arg Met Ala Pro Glu Glu Ile
            340                 345                 350
Ile Ile Asp Arg Pro Phe Leu Phe Val Val Arg His Asn Pro Thr Gly
        355                 360                 365
Thr Val Leu Phe Met Gly Gln Val Met Glu Pro
    370                 375
```

<210> 568
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I136T/N164D/T166A/F184(A)L/D217V

<400> 568

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

<210> 569
<211> 241

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I41F

<400> 569

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

<210> 570
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I41F/A126T/V244G

<400> 570

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

<210> 571
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> D2 3E/I41F/T98P/T144I

<400> 571

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

```
         115                 120                 125
 Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Ile Gln Tyr Gly Gly Thr
     130                 135                 140
 Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
 145                 150                 155                 160
 Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                 165                 170                 175
 Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
             180                 185                 190
 Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
         195                 200                 205
 Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
     210                 215                 220
 Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
 225                 230                 235                 240
 Val
```

<210> 572
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I41F

<400> 572

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

<210> 573

<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I41F/L171F/V2 4 4G

<400> 573

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

<210> 574
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> H143R/Q175R

<400> 574

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

<210> 575
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> 141F/L17IF

<400> 575

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

```
Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Phe Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 576
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> R2 30W

<400> 576

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

<210> 577

<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I41F/I154V/V244G

<400> 577

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

<210> 578
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I141F/L52M/V129D/Q221(A)L

<400> 578

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

<210> 579
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> F99L

<400> 579

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

```
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 580
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> F97Y/I136V/Q192H/S201I

<400> 580

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

<210> 581
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> H71R/P131S/D217V

<400> 581

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

<210> 582
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> D217V

<400> 582

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

<210> 583
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> T65K/F93L/F97Y/D217V

<400> 583

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

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 584
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> I41T/P173S/Q2 09L

<400> 584

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

```
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 585
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> F97L//F234L

<400> 585

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

<210> 586
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> Q175R
<400> 586

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

<210> 587
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> N95K

<400> 587

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

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 588
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Dominio proteasa MTSPI mutante

<223> Y60(G)S

<400> 588

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

```
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 589
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante de MTSPl de longitud completa

<223> I136T/N164D/T166A/F184(A)L/D217V

<400> 589

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Thr Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asp Gln Ala Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Leu Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 590
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> I41F

<400> 590

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 591
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> I41F/A126T/V244G

<400> 591

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Thr Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Gly
    850                 855
```

<210> 592
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> D2 3E/I41F/T98P/T144I

<400> 592

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Glu Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Pro Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Ile Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 593
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> I41F

<400> 593

```
 Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
  1               5                  10                  15
 Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
             20                  25                  30
 Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
         35                  40                  45
 Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
     50                  55                  60
 Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
 65                  70                  75                  80
 Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                 85                  90                  95
 Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
 Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
 Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
 Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
 Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
 Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
 Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
 Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
 Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
 His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
 Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
 Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
 Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
 Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
 Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 594
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> I41F/L171F/V2 4 4G

<400> 594

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Phe Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Gly
    850                 855
```

<210> 595
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> H143R/Q175R

<400> 595

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Arg
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 596
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> 141F/L17 IF

<400> 596

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Phe Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 597
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> R2 30W

<400> 597

```
  Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
   1               5                  10                  15
  Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
              20                  25                  30
  Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
          35                  40                  45
  Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
      50                  55                  60
  Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
  65                  70                  75                  80
  Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                  85                  90                  95
  Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
              100                 105                 110
  Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
          115                 120                 125
  Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
      130                 135                 140
  Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
  145                 150                 155                 160
  Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                  165                 170                 175
  Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
              180                 185                 190
  Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
          195                 200                 205
  Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
      210                 215                 220
  Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
  225                 230                 235                 240
  His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                  245                 250                 255
  Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
              260                 265                 270
  Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
          275                 280                 285
  Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
      290                 295                 300
  Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
  305                 310                 315                 320
  Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 598
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> I41F/I154V/V2 4 4G

<400> 598

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Val Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Gly
    850                 855
```

<210> 599
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> I141F/L52M/V129D/Q221(A)L

<400> 599

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Phe
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Met Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Asp Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Leu
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 600
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> F99L

<400> 600

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Leu Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 601
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> F97Y/I136V/Q192H/S201I

<400> 601

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Tyr Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Val Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys His Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ile Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 602
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> H71R/P131S/D217V

<400> 602

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu Arg Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Ser Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 603
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> D217V

<400> 603

```
 Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
  1               5                  10                  15
 Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
             20                  25                  30
 Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
         35                  40                  45
 Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
     50                  55                  60
 Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
 65                  70                  75                  80
 Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                 85                  90                  95
 Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
 Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
 Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
 Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
 145                 150                 155                 160
 Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                 165                 170                 175
 Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
 Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
 Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
 Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
 225                 230                 235                 240
 His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                 245                 250                 255
 Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
 Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
 Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
 Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
 305                 310                 315                 320
 Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 604
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> T65K/F93L/F97Y/D217V

<400> 604

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Lys Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Tyr Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 605
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> I41T/P173S/Q2 09L

<400> 605

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Ser Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Leu Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 606
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> F97L//F234L

<400> 606

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Leu Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 607
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> Q175R

<400> 607

```
 Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
  1               5                  10                  15
 Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
             20                  25                  30
 Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
         35                  40                  45
 Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
     50                  55                  60
 Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
 65                  70                  75                  80
 Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                 85                  90                  95
 Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
 Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
 Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
 Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
 145                 150                 155                 160
 Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                 165                 170                 175
 Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
 Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
 Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
 Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
 225                 230                 235                 240
 His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                 245                 250                 255
 Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
 Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
 Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
 Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
 305                 310                 315                 320
 Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 608
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> N95K

<400> 608

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Lys
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 609
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante MTSPl de longitud completa

<223> Y60(G)S

<400> 609

```
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
```

```
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Ser Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
```

```
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 610
<211> 380
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> PAI-I madura mutante

<223> PAI-1/RRAR

<400> 610

```
Met Val His His Pro Pro Ser Tyr Val Ala His Leu Ala Ser Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Val Arg Val Phe Gln Gln Val Ala Gln Ala Ser Lys Asp Arg Asn
            20                  25                  30
Val Val Phe Ser Pro Tyr Gly Val Ala Ser Val Leu Ala Met Leu Gln
        35                  40                  45
Leu Thr Thr Gly Gly Glu Thr Gln Gln Gln Ile Gln Ala Ala Met Gly
    50                  55                  60
Phe Lys Ile Asp Asp Lys Gly Met Ala Pro Ala Leu Arg His Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Lys Glu Leu Met Gly Pro Trp Asn Lys Asp Glu Ile Ser Thr Thr Asp
                85                  90                  95
Ala Ile Phe Val Gln Arg Asp Leu Lys Leu Val Gln Gly Phe Met Pro
            100                 105                 110
His Phe Phe Arg Leu Phe Arg Ser Thr Val Lys Gln Val Asp Phe Ser
        115                 120                 125
Glu Val Glu Arg Ala Arg Phe Ile Ile Asn Asp Trp Val Lys Thr His
    130                 135                 140
Thr Lys Gly Met Ile Ser Asn Leu Leu Gly Lys Gly Ala Val Asp Gln
145                 150                 155                 160
Leu Thr Arg Leu Val Leu Val Asn Ala Leu Tyr Phe Asn Gly Gln Trp
                165                 170                 175
Lys Thr Pro Phe Pro Asp Ser Ser Thr His Arg Arg Leu Phe His Lys
            180                 185                 190
Ser Asp Gly Ser Thr Val Ser Val Pro Met Met Ala Gln Thr Asn Lys
        195                 200                 205
Phe Asn Tyr Thr Glu Phe Thr Thr Pro Asp Gly His Tyr Tyr Asp Ile
    210                 215                 220
Leu Glu Leu Pro Tyr His Gly Asp Thr Leu Ser Met Phe Ile Ala Ala
225                 230                 235                 240
Pro Tyr Glu Lys Glu Val Pro Leu Ser Ala Leu Thr Asn Ile Leu Ser
                245                 250                 255
Ala Gln Leu Ile Ser His Trp Lys Gly Asn Met Thr Arg Leu Pro Arg
            260                 265                 270
Leu Leu Val Leu Pro Lys Phe Ser Leu Glu Thr Glu Val Asp Leu Arg
        275                 280                 285
Lys Pro Leu Glu Asn Leu Gly Met Thr Asp Met Phe Arg Gln Phe Gln
    290                 295                 300
Ala Asp Phe Thr Ser Leu Ser Asp Gln Glu Pro Leu His Val Ala Gln
305                 310                 315                 320
Ala Leu Gln Lys Val Lys Ile Glu Val Asn Glu Ser Gly Thr Val Ala
                325                 330                 335
```

```
 Ser Ser Ser Thr Ala Val Ile Arg Arg Ala Arg Met Ala Pro Glu Glu
             340                 345                 350
 Ile Ile Met Asp Arg Pro Phe Leu Phe Val Val Arg His Asn Pro Thr
         355                 360                 365
 Gly Thr Val Leu Phe Met Gly Gln Val Met Glu Pro
     370                 375                 380
```

<210> 611
<211> 380
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> PAI-I madura mutante

<223> PAI-I/69 (que contiene PFGRS)

<400> 611

```
 Met Val His His Pro Pro Ser Tyr Val Ala His Leu Ala Ser Asp Phe
  1               5                  10                  15
 Gly Val Arg Val Phe Gln Gln Val Ala Gln Ala Ser Lys Asp Arg Asn
             20                  25                  30
 Val Val Phe Ser Pro Tyr Gly Val Ala Ser Val Leu Ala Met Leu Gln
         35                  40                  45
 Leu Thr Thr Gly Gly Glu Thr Gln Gln Gln Ile Gln Ala Ala Met Gly
     50                  55                  60
 Phe Lys Ile Asp Asp Lys Gly Met Ala Pro Ala Leu Arg His Leu Tyr
 65                  70                  75                  80
 Lys Glu Leu Met Gly Pro Trp Asn Lys Asp Glu Ile Ser Thr Thr Asp
                 85                  90                  95
 Ala Ile Phe Val Gln Arg Asp Leu Lys Leu Val Gln Gly Phe Met Pro
             100                 105                 110
 His Phe Phe Arg Leu Phe Arg Ser Thr Val Lys Gln Val Asp Phe Ser
         115                 120                 125
 Glu Val Glu Arg Ala Arg Phe Ile Ile Asn Asp Trp Val Lys Thr His
     130                 135                 140
 Thr Lys Gly Met Ile Ser Asn Leu Leu Gly Lys Gly Ala Val Asp Gln
 145                 150                 155                 160
 Leu Thr Arg Leu Val Leu Val Asn Ala Leu Tyr Phe Asn Gly Gln Trp
                 165                 170                 175
 Lys Thr Pro Phe Pro Asp Ser Ser Thr His Arg Arg Leu Phe His Lys
             180                 185                 190
 Ser Asp Gly Ser Thr Val Ser Val Pro Met Met Ala Gln Thr Asn Lys
         195                 200                 205
 Phe Asn Tyr Thr Glu Phe Thr Thr Pro Asp Gly His Tyr Tyr Asp Ile
     210                 215                 220
 Leu Glu Leu Pro Tyr His Gly Asp Thr Leu Ser Met Phe Ile Ala Ala
 225                 230                 235                 240
 Pro Tyr Glu Lys Glu Val Pro Leu Ser Ala Leu Thr Asn Ile Leu Ser
                 245                 250                 255
 Ala Gln Leu Ile Ser His Trp Lys Gly Asn Met Thr Arg Leu Pro Arg
             260                 265                 270
 Leu Leu Val Leu Pro Lys Phe Ser Leu Glu Thr Glu Val Asp Leu Arg
         275                 280                 285
 Lys Pro Leu Glu Asn Leu Gly Met Thr Asp Met Phe Arg Gln Phe Gln
     290                 295                 300
 Ala Asp Phe Thr Ser Leu Ser Asp Gln Glu Pro Leu His Val Ala Gln
 305                 310                 315                 320
 Ala Leu Gln Lys Val Lys Ile Glu Val Asn Glu Ser Gly Thr Val Ala
                 325                 330                 335
```

```
Ser Ser Ser Thr Ala Val Ile Pro Phe Gly Arg Ser Ala Pro Glu Glu
            340                 345                 350
Ile Ile Met Asp Arg Pro Phe Leu Phe Val Val Arg His Asn Pro Thr
        355                 360                 365
Gly Thr Val Leu Phe Met Gly Gln Val Met Glu Pro
    370                 375                 380
```

<210> 612
<211> 1395
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> ATIII

<400> 612

```
atgtattcca atgtgatagg aactgtaacc tctggaaaaa ggaaggttta tcttttgtcc 60
ttgctgctca ttggcttctg ggactgcgtg acctgtcacg ggagccctgt ggacatctgc 120
acagccaagc cgcgggacat tcccatgaat cccatgtgca tttaccgctc cccggagaag 180
aaggcaactg aggatgaggg ctcagaacag aagatcccgg aggccaccaa ccggcgtgtc 240
tgggaactgt ccaaggccaa ttcccgcttt gctaccactt tctatcagca cctggcagat 300
tccaagaatg acaatgataa cattttcctg tcacccctga gtatctccac ggcttttgct 360
atgaccaagc tgggtgcctg taatgacacc ctccagcaac tgatggaggt atttaagttt 420
gacaccatat ctgagaaaac atctgatcag atccacttct tctttgccaa actgaactgc 480
cgactctatc gaaaagccaa caaatcctcc aagttagtat cagccaatcg ccttttgga 540
gacaaatccc ttaccttcaa tgagacctac caggacatca gtgagttggt atatggagcc 600
aagctccagc ccctggactt caaggaaaat gcagagcaat ccagagcggc catcaacaaa 660
tgggtgtcca ataagaccga aggccgaatc accgatgtca ttccctcgga agccatcaat 720
gagctcactg ttctggtgct ggttaacacc atttacttca agggcctgtg gaagtcaaag 780
ttcagccctg agaacacaag gaaggaactg ttctacaagg ctgatggaga gtcgtgttca 840
gcatctatga tgtaccagga aggcaagttc cgttatcggc gcgtggctga aggcacccag 900
gtgcttgagt tgcccttcaa aggtgatgac atcaccatgg tcctcatctt gcccaagcct 960
gagaagagcc tggccaaggt ggagaaggaa ctcaccccag aggtgctgca ggagtggctg 1020
gatgaattgg aggagatgat gctggtggtc cacatgcccc gcttccgcat tgaggacggc 1080
ttcagtttga aggagcagct gcaagacatg ggccttgtcg atctgttcag ccctgaaaag 1140
tccaaactcc caggtattgt tgcagaaggc cgagatgacc tctatgtctc agatgcattc 1200
cataaggcat ttcttgaggt aaatgaagaa ggcagtgaag cagctgcaag taccgctgtt 1260
gtgattgctg gccgttcgct aaaccccaac agggtgactt tcaaggccaa caggcctttc 1320
ctggttttta taagagaagt tcctctgaac actattatct tcatgggcag agtagccaac 1380
ccttgtgtta agtaa                                                  1395
```

<210> 613
<211> 1458
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión AT3 marcada con His

<400> 613

```
atgctactag taaatcagtc acaccaaggc ttcaataagg aacacacaag caagatggta 60
agcgctattg ttttatatgt gcttttggcg gcggcggcgc attctgcctt tgcggcggat 120
cttggatccc acgggagccc tgtggacatc tgcacagcca agccgcggga cattcccatg 180
aatcccatgt gcatttaccg ctccccggag aagaaggcaa ctgaggatga gggctcagaa 240
cagaagatcc cggaggccac caaccggcgt gtctgggaac tgtccaaggc caattcccgc 300
tttgctacca ctttctatca gcacctggca gattccaaga atgacaatga taacattttc 360
ctgtcacccc tgagtatctc cacggctttt gctatgacca agctgggtgc ctgtaatgac 420
accctccagc aactgatgga ggtatttaag tttgacacca tatctgagaa aacatctgat 480
cagatccact tcttctttgc caaactgaac tgccgactct atcgaaaagc caacaaatcc 540
tccaagttag tatcagccaa tcgccttttt ggagacaaat cccttacctt caatgagacc 600
```

```
taccaggaca tcagtgagtt ggtatatgga gccaagctcc agcccctgga cttcaaggaa 660
aatgcagagc aatccagagc ggccatcaac aaatgggtgt ccaataagac cgaaggccga 720
atcaccgatg tcattccctc ggaagccatc aatgagctca ctgttctggt gctggttaac 780
accatttact tcaagggcct gtggaagtca aagttcagcc ctgagaacac aaggaaggaa 840
ctgttctaca aggctgatgg agagtcgtgt tcagcatcta tgatgtacca ggaaggcaag 900
ttccgttatc ggcgcgtggc tgaaggcacc caggtgcttg agttgccctt caaaggtgat 960
gacatcacca tggtcctcat cttgcccaag cctgagaaga gcctggccaa ggtagagaag 1020
gaactcaccc cagaggtgct gcaagagtgg ctggatgaat tggaggagat gatgctggtg 1080
gtccacatgc cccgcttccg cattgaggac ggcttcagtt tgaaggagca gctgcaagac 1140
atgggccttg tcgatctgtt cagccctgaa aagtccaaac tcccaggtat tgttgcagaa 1200
ggccgagatg acctctatgt ctcagatgca ttccataagg catttcttga ggtaaatgaa 1260
gaaggcagtg aagcagctgc aagtaccgct gttgtgattg ctggccgttc gctaaacccc 1320
aacagggtga ctttcaaggc caacaggcct ttcctggttt ttataagaga agttcctctg 1380
aacactatta tcttcatggg cagagtagcc aacccttgtg ttaagggagg cggaagccat 1440
caccaccatc accactaa                                              1458
```

<210> 614
<211> 485
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión AT3 marcada con His

<400> 614

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

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

<210> 615
<211> 6644
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pMal2c

<400> 615

```
ccgacaccat cgaatggtgc aaaacctttc gcggtatggc atgatagcgc ccggaagaga 60
gtcaattcag ggtggtgaat gtgaaaccag taacgttata cgatgtcgca gagtatgccg 120
gtgtctctta tcagaccgtt tcccgcgtgg tgaaccaggc cagccacgtt tctgcgaaaa 180
cgcgggaaaa agtggaagcg gcgatggcgg agctgaatta cattcccaac cgcgtggcac 240
aacaactggc gggcaaacag tcgttgctga ttggcgttgc cacctccagt ctggccctgc 300
acgcgccgtc gcaaattgtc gcggcgatta aatctcgcgc cgatcaactg ggtgccagcg 360
tggtggtgtc gatggtagaa cgaagcggcg tcgaagcctg taaagcggcg gtgcacaatc 420
ttctcgcgca acgcgtcagt gggctgatca ttaactatcc gctggatgac caggatgcca 480
ttgctgtgga agctgcctgc actaatgttc cggcgttatt tcttgatgtc tctgaccaga 540
cacccatcaa cagtattatt ttctcccatg aagacggtac gcgactgggc gtggagcatc 600
tggtcgcatt gggtcaccag caaatcgcgc tgttagcggg cccattaagt tctgtctcgg 660
cgcgtctgcg tctggctggc tggcataaat atctcactcg caatcaaatt cagccgatag 720
cggaacggga aggcgactgg agtgccatgt ccggttttca acaaaccatg caaatgctga 780
atgagggcat cgttcccact gcgatgctgg ttgccaacga tcagatggcg ctgggcgcaa 840
tgcgcgccat taccgagtcc gggctgcgcg ttggtgcgga tatctcggta gtgggatacg 900
acgataccga agacagctca tgttatatcc cgccgttaac caccatcaaa caggattttc 960
gcctgctggg gcaaaccagc gtggaccgct tgctgcaact ctctcagggc caggcggtga 1020
agggcaatca gctgttgccc gtctcactgg tgaaaagaaa aaccaccctg gcgcccaata 1080
cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat gcagctggca cgacaggttt 1140
cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg taagttagct cactcattag 1200
gcacaattct catgtttgac agcttatcat cgactgcacg gtgcaccaat gcttctggcg 1260
tcaggcagcc atcggaagct gtggtatggc tgtgcaggtc gtaaatcact gcataattcg 1320
tgtcgctcaa ggcgcactcc cgttctggat aatgtttttt gcgccgacat cataacggtt 1380
ctggcaaata ttctgaaatg agctgttgac aattaatcat cggctcgtat aatgtgtgga 1440
```

attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagccagt ccgtttaggt gttttcacga 1500
gcacttcacc aacaaggacc atagattatg aaaatcgaag aaggtaaact ggtaatctgg 1560
attaacggcg ataaaggcta taacggtctc gctgaagtcg gtaagaaatt cgagaaagat 1620
accggaatta aagtcaccgt tgagcatccg gataaactgg aagagaaatt cccacaggtt 1680
gcggcaactg gcgatggccc tgacattatc ttctgggcac acgaccgctt tggtggctac 1740
gctcaatctg gcctgttggc tgaaatcacc ccggacaaag cgttccagga caagctgtat 1800
ccgtttacct gggatgccgt acgttacaac ggcaagctga ttgcttaccc gatcgctgtt 1860
gaagcgttat cgctgattta taacaaagat ctgctgccga acccgccaaa aacctgggaa 1920
gagatcccgg cgctggataa agaactgaaa gcgaaaggta agagcgcgct gatgttcaac 1980
ctgcaagaac cgtacttcac ctggccgctg attgctgctg acgggggtta tgcgttcaag 2040
tatgaaaacg gcaagtacga cattaaagac gtgggcgtgg ataacgctgg cgcgaaagcg 2100
ggtctgacct tcctggttga cctgattaaa aacaaacaca tgaatgcaga caccgattac 2160
tccatcgcag aagctgcctt taataaaggc gaaacagcga tgaccatcaa cggcccgtgg 2220
gcatggtcca acatcgacac cagcaaagtg aattatggtg taacggtact gccgaccttc 2280
aagggtcaac catccaaacc gttcgttggc gtgctgagcg caggtattaa cgccgccagt 2340
ccgaacaaag agctggcaaa agagttcctc gaaaactatc tgctgactga tgaaggtctg 2400
gaagcggtta ataaagacaa accgctgggt gccgtagcgc tgaagtctta cgaggaagag 2460
ttggcgaaag atccacgtat tgccgccacc atggaaaacg cccagaaagg tgaaatcatg 2520
ccgaacatcc cgcagatgtc cgctttctgg tatgccgtgc gtactgcggt gatcaacgcc 2580
gccagcggtc gtcagactgt cgatgaagcc ctgaaagacg cgcagactaa ttcgagctcg 2640
aacaacaaca acaataacaa taacaacaac ctcgggatcg agggaaggat ttcagaattc 2700
ggatcctcta gagtcgacct gcaggcaagc ttggcactgg ccgtcgtttt acaacgtcgt 2760
gactgggaaa accctggcgt tacccaactt aatcgccttg cagcacatcc cctttcgcc 2820
agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 2880
aatggcgaat ggcagcttgg ctgttttggc ggatgagata agattttcag cctgatacag 2940
attaaatcag aacgcagaag cggtctgata aaacagaatt tgcctggcgg cagtagcgcg 3000
gtggtcccac ctgaccccat gccgaactca gaagtgaaac gccgtagcgc cgatggtagt 3060
gtggggtctc cccatgcgag agtagggaac tgccaggcat caaataaaac gaaaggctca 3120
gtcgaaagac tgggcctttc gttttatctg ttgtttgtcg gtgaacgctc tcctgagtag 3180
gacaaatccg ccgggagcgg atttgaacgt tgcgaagcaa cggcccggag ggtggcgggc 3240
aggacgcccg ccataaactg ccaggcatca aattaagcag aaggccatcc tgacggatgg 3300
ccttttgcg tttctacaaa ctcttttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat 3360
ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg 3420
agtattcaac atttccgtgt cgcccttatt ccctttttg cggcattttg ccttcctgtt 3480
tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt gggtgcacga 3540
gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa 3600
gaacgttctc caatgatgag cacttttaaa gttctgctat gtggcgcggt attatcccgt 3660
gttgacgccg ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact attctcagaa tgacttggtt 3720
gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag agaattatgc 3780
agtgctgcca taaccatgag tgataacact gcggccaact tacttctgac aacgatcgga 3840
ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgcac aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat 3900
cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct 3960
gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaaacta ttaactggcg aactacttac tctagcttcc 4020
cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact tctgcgctcg 4080
gcccttccgg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc 4140
ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg 4200
acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca 4260
ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta 4320
ccccggttga taatcagaaa agccccaaaa acaggaagat tgtataagca aatatttaaa 4380
ttgtaaacgt taatattttg ttaaaattcg cgttaaattt ttgttaaatc agctcatttt 4440
ttaaccaata ggccgaaatc ggcaaaatcc cttataaatc aaaagaatag cccgagatag 4500
ggttgagtgt tgttccagtt tggaacaaga gtccactatt aaagaacgtg gactccaacg 4560
tcaaagggcg aaaaaccgtc tatcagggcg atggcccact acgtgaacca tcacccaaat 4620
caagtttttt ggggtcgagg tgccgtaaag cactaaatcg gaaccctaaa gggagccccc 4680
gatttagagc ttgacgggga aagccggcga acgtggcgag aaaggaaggg aagaaagcga 4740
aaggagcggg cgctagggcg ctggcaagtg tagcggtcac gctgcgcgta accaccacac 4800
ccgccgcgct taatgcgccg ctacagggcg cgtaaaagga tctaggtgaa gatccttttt 4860
gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc 4920
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 4980
caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 5040
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg 5100

```
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 5160
ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 5220
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 5280
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 5340
gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 5400
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 5460
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc aggggggcgg 5520
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 5580
tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 5640
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 5700
gaggaagcgg aagagcgcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca 5760
caccgcatat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt aagccagtat 5820
acactccgct atcgctacgt gactgggtca tggctgcgcc ccgacacccg ccaacacccg 5880
ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg 5940
tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgaggcagc 6000
tgcggtaaag ctcatcagcg tggtcgtgca gcgattcaca gatgtctgcc tgttcatccg 6060
cgtccagctc gttgagtttc tccagaagcg ttaatgtctg gcttctgata aagcgggcca 6120
tgttaagggc ggtttttcc tgtttggtca ctgatgcctc cgtgtaaggg ggatttctgt 6180
tcatgggggt aatgataccg atgaaacgag agaggatgct cacgatacgg gttactgatg 6240
atgaacatgc ccggttactg gaacgttgtg agggtaaaca actggcggta tggatgcggc 6300
gggaccagag aaaaatcact cagggtcaat gccagcgctt cgttaataca gatgtaggtg 6360
ttccacaggg tagccagcag catcctgcga tgcagatccg gaacataatg gtgcagggcg 6420
ctgacttccg cgtttccaga ctttacgaaa cacggaaacc gaagaccatt catgttgttg 6480
ctcaggtcgc agacgttttg cagcagcagt cgcttcacgt tcgctcgcgt atcggtgatt 6540
cattctgcta accagtaagg caaccccgcc agcctagccg ggtcctcaac gacaggagca 6600
cgatcatgcg cacccgtggc caggacccaa cgctgcccga aatt                  6644
```

<210> 616
<211> 543
<212> ADN
<213> Fago M13

<220>
<223> Gen III

<400> 616

```
agcggctcga gcggtggtgg ctctgagggt ggcggttctg agggtggcgg ctctgaggga 60
ggcggttccg gtggtggctc tggttccggt gattttgatt atgaaaagat ggcaaacgct 120
aataaggggg ctatgaccga aaatgccgat gaaaacgcgc tacagtctga cgctaaaggc 180
aaacttgatt ctgtcgctac tgattacggt gctgctatcg atggtttcat tggtgacgtt 240
tccggccttg ctaatggtaa tggtgctact ggtgattttg ctggctctaa ttcccaaatg 300
gctcaagtcg gtgacggtga taattcacct ttaatgaata atttccgtca atatttacct 360
tccctccctc aatcggttga atgtcgccct tttgtctttg gcgctggtaa accgtatgaa 420
ttttctattg attgtgacaa aataaactta ttccgtggtg tctttgcgtt tcttttatat 480
gttgccacct ttatgtatgt attttctacg tttgctaaca tactgcgtaa taaggagtct 540
taa                                                              543
```

<210> 617
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> sustrato AGR de escisión uPA

<400> 617

```
Ala Gly Arg
 1
```

<210> 618
<211> 20

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador de secuenciación MTSP

<400> 618
ggtgttttca cgagcacttc 20

<210> 619
<211> 6601
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pCAT0002

<400> 619
gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tcccctctag aaataatttt gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg tcgggattaa 120
acgacatttt cgaagcgcag aagattgaat ggcacgaggc gagcgaaaac ttgtactttc 180
agggcgtgca tcatccgccg agctatgtag cgcatctggc ttccgacttt ggcgtgcgtg 240
tgtttcagca ggtcgcccag gcgtcaaaag atcgcaatgt ggtgttcagc ccgtatggtg 300
ttgcgtccgt gttggcgatg cttcaactta ctaccggcgg tgaaacgcag caacagattc 360
aggcggcgat gggcttcaag atagatgaca aaggcatggc acccgccctg cgtcatctgt 420
ataaagaact gatggggccg tggaacaaag atgagattag caccaccgat gcgatatttg 480
tgcagcgcga tctgaagctg gtccagggat tcatgcctca tttcttccgt ctgtttcgta 540
gcaccgtgaa acaggtggat tttagcgagg tggagcgtgc ccgcttcatc ataaacgatt 600
gggtgaagac ccacacgaag ggcatgattt cgcacctgct tgggaccggc gctgtggatc 660
aactgacccg tctggtgctg gtaaatgcgt tgtatttcaa cgggcaatgg aaaaccccgt 720
ttccggattc aagcacccat cgtcgtcttt ttcataaaag cgatggctct accgtcagcg 780
tccccatgat ggcgcagacg aacaaattca attacaccga attcaccacg ccggatggcc 840
actactatga tattctggag ctgccgtacc atggcgatac cctgagcatg ttcattgcgg 900
caccgtatga gaaagaagtg ccgctgtcgg ctctgaccaa cattctgagc gcgcagctta 960
ttagccattg gaaaggcaat atgacccgcc tgccacgtct gctggttctg ccgaaattta 1020
gcctggagac cgaagtggat ctgcgtaaac cgctggagaa tctggggatg acggatatgt 1080
tccggcagtt tcaagctgat ttcaccagcc ttagcgacca ggaacctctg catgtggccc 1140
tggcgttgca gaaggttaag atcgaagtga atgaaagcgg aaccgtggcg tctagtagca 1200
ctgctgtgat tcgtcgtgcg cgtatggcgc ctgaggaaat tatcatcgac cgtccgttcc 1260
tgtttgtggt gcgtcacaat ccgaccggga ctgtgctgtt tatgggccag gtgatggaac 1320
cgtaataagc ttgcggccgc actcgagcac caccaccacc accactgaga tccggctgct 1380
aacaaagccc gaaaggaagc tgagttggct gctgccaccg ctgagcaata actagcataa 1440
ccccttgggg cctctaaacg ggtcttgagg ggtttttgc tgaaaggagg aactatatcc 1500
ggattggcga atgggacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta 1560
cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc 1620
cttcctttct cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt 1680
tagggttccg atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg 1740
gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca 1800
cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct 1860
attcttttga tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga 1920
tttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gtttacaatt tcaggtggca 1980
cttttcgggg aaatgtgcgc ggaaccccta tttgtttatt tttctaaata cattcaaata 2040
tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatattga aaaaggaaga 2100
gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc 2160
ctgtttttgc tcacccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg 2220
cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc 2280

ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat 2340
cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgcat acactattct cagaatgact 2400
tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat 2460
tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata acactgcggc caacttactt ctgacaacga 2520
tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc 2580
ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga 2640
tgcctgcagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta cttactctag 2700
cttcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc 2760
gctcggccct tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt 2820
ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct 2880
acacgacggg gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagataggtg 2940
cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg 3000
atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca 3060
tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga 3120
tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa 3180
aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga 3240
aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt 3300
taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt 3360
taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat 3420
agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct 3480
tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca 3540
cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag 3600
agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc 3660
gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg agcctatgga 3720
aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca 3780
tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc tttgagtgag 3840
ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc gaggaagcgg 3900
aagagcgcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca caccgcatat 3960
atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagt atacactccg 4020
ctatcgctac gtgactgggt catggctgcg ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg 4080
ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg 4140
agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgaggca gctgcggtaa 4200
agctcatcag cgtggtcgtg aagcgattca cagatgtctg cctgttcatc cgcgtccagc 4260
tcgttgagtt tctccagaag cgttaatgtc tggcttctga taaagcgggc catgttaagg 4320
gcggtttttt cctgtttggt cactgatgcc tccgtgtaag ggggatttct gttcatgggg 4380
gtaatgatac cgatgaaacg agagaggatg ctcacgatac gggttactga tgatgaacat 4440
gcccggttac tggaacgttg tgagggtaaa caactggcgg tatggatgcg gcgggaccag 4500
agaaaaatca ctcagggtca atgccagcgc ttcgttaata cagatgtagg tgttccacag 4560
ggtagccagc agcatcctgc gatgcagatc cggaacataa tggtgcaggg cgctgacttc 4620
cgcgtttcca gactttacga aacacggaaa ccgaagacca ttcatgttgt tgctcaggtc 4680
gcagacgttt tgcagcagca gtcgcttcac gttcgctcgc gtatcggtga ttcattctgc 4740
taaccagtaa ggcaaccccg ccagcctagc cgggtcctca acgacaggag cacgatcatg 4800
cgcacccgtg gggccgccat gccggcgata atggcctgct tctcgccgaa acgtttggtg 4860
gcgggaccag tgacgaaggc ttgagcgagg gcgtgcaaga ttccgaatac cgcaagcgac 4920
aggccgatca tcgtcgcgct ccagcgaaag cggtcctcgc cgaaaatgac ccagagcgct 4980
gccggcacct gtcctacgag ttgcatgata aagaagacag tcataagtgc ggcgacgata 5040
gtcatgcccc gcgcccaccg gaaggagctg actgggttga aggctctcaa gggcatcggt 5100
cgagatcccg gtgcctaatg agtgagctaa cttacattaa ttgcgttgcg ctcactgccc 5160
gctttccagt cgggaaacct gtcgtgccag ctgcattaat gaatcggcca acgcgcgggg 5220
agaggcggtt tgcgtattgg gcgccagggt ggtttttctt ttcaccagtg agacgggcaa 5280
cagctgattg cccttcaccg cctggccctg agagagttgc agcaagcggt ccacgctggt 5340
ttgccccagc aggcgaaaat cctgtttgat ggtggttaac ggcgggatat aacatgagct 5400
gtcttcggta tcgtcgtatc ccactaccga gatatccgca ccaacgcgca gcccggactc 5460
ggtaatggcg cgcattgcgc ccagcgccat ctgatcgttg gcaaccagca tcgcagtggg 5520
aacgatgccc tcattcagca tttgcatggt ttgttgaaaa ccggacatgg cactccagtc 5580
gccttcccgt tccgctatcg gctgaatttg attgcgagtg agatatttat gccagccagc 5640
cagacgcaga cgcgccgaga cagaacttaa tgggcccgct aacagcgcga tttgctggtg 5700
acccaatgcg accagatgct ccacgcccag tcgcgtaccg tcttcatggg agaaaataat 5760
actgttgatg ggtgtctggt cagagacatc aagaaataac gccggaacat tagtgcaggc 5820
agcttccaca gcaatggcat cctggtcatc cagcggatag ttaatgatca gcccactgac 5880
gcgttgcgcg agaagattgt gcaccgccgc tttacaggct tcgacgccgc ttcgttctac 5940

catcgacacc accacgctgg cacccagttg atcggcgcga gatttaatcg ccgcgacaat 6000
ttgcgacggc gcgtgcaggg ccagactgga ggtggcaacg ccaatcagca acgactgttt 6060
gcccgccagt tgttgtgcca cgcggttggg aatgtaattc agctccgcca tcgccgcttc 6120
cactttttcc cgcgttttcg cagaaacgtg gctggcctgg ttcaccacgc gggaaacggt 6180
ctgataagag acaccggcat actctgcgac atcgtataac gttactggtt tcacattcac 6240
caccctgaat tgactctctt ccgggcgcta tcatgccata ccgcgaaagg ttttgcgcca 6300
ttcgatggtg tccgggatct cgacgctctc ccttatgcga ctcctgcatt aggaagcagc 6360
ccagtagtag gttgaggccg ttgagcaccg ccgccgcaag gaatggtgca tgcaaggaga 6420
tggcgcccaa cagtcccccg gccacggggc ctgccaccat acccacgccg aaacaagcgc 6480
tcatgagccc gaagtggcga gcccgatctt ccccatcggt gatgtcggcg atataggcgc 6540
cagcaaccgc acctgtggcg ccggtgatgc cggccacgat gcgtccggcg tagaggatcg 6600
a 6601

<210> 620
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Engarce GGGS

<400> 620
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 621
<211> 405
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante PAI-I

<223> OptiPAI-Istab

<400> 621
Met Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His
1 5 10 15
Glu Ala Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Val His His Pro Pro Ser
20 25 30
Tyr Val Ala His Leu Ala Ser Asp Phe Gly Val Arg Val Phe Gln Gln
35 40 45
Val Ala Gln Ala Ser Lys Asp Arg Asn Val Val Phe Ser Pro Tyr Gly
50 55 60
Val Ala Ser Val Leu Ala Met Leu Gln Leu Thr Thr Gly Gly Glu Thr
65 70 75 80
Gln Gln Gln Ile Gln Ala Ala Met Gly Phe Lys Ile Asp Asp Lys Gly
85 90 95
Met Ala Pro Ala Leu Arg His Leu Tyr Lys Glu Leu Met Gly Pro Trp
100 105 110
Asn Lys Asp Glu Ile Ser Thr Thr Asp Ala Ile Phe Val Gln Arg Asp
115 120 125
Leu Lys Leu Val Gln Gly Phe Met Pro His Phe Phe Arg Leu Phe Arg
130 135 140
Ser Thr Val Lys Gln Val Asp Phe Ser Glu Val Glu Arg Ala Arg Phe
145 150 155 160
Ile Ile Asn Asp Trp Val Lys Thr His Thr Lys Gly Met Ile Ser His
165 170 175

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

<210> 622
<211> 381
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Mutante PAI-I

<223> VIC OptiPAI-Istab

<400> 622

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

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

<210> 623
<211> 6526
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pCAT0051

<400> 623

```
gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tcccctctag aaataatttt gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg tgccatcatc 120
cgccgagcta tgtagcgcat ctggcttccg actttggcgt gcgtgtgttt cagcaggtcg 180
cccaggcgtc aaaagatcgc aatgtggtgt tcagcccgta tggtgttgcg tccgtgttgg 240
cgatgcttca acttactacc ggcggtgaaa cgcagcaaca gattcaggcg gcgatgggct 300
tcaagataga tgacaaaggc atggcacccg ccctgcgtca tctgtataaa gaactgatgg 360
ggccgtggaa caaagatgag attagcacca ccgatgcgat atttgtgcag cgcgatctga 420
agctggtcca gggattcatg cctcatttct tccgtctgtt tcgtagcacc gtgaaacagg 480
tggattttag cgaggtggag cgtgcccgct tcatcataaa cgattgggtg aagacccaca 540
cgaagggcat gatttcgcac ctgcttggga ccggcgctgt ggatcaactg acccgtctgg 600
tgctggtaaa tgcgttgtat ttcaacgggc aatggaaaac cccgtttccg gattcaagca 660
cccatcgtcg tctttttcat aaaagcgatg gctctaccgt cagcgtcccc atgatggcgc 720
agacgaacaa attcaattac accgaattca ccacgccgga tggccactac tatgatattc 780
tggagctgcc gtaccatggc gataccctga gcatgttcat tgcggcaccg tatgagaaag 840
aagtgccgct gtcggctctg accaacattc tgagcgcgca gcttattagc cattggaaag 900
gcaatatgac ccgcctgcca cgtctgctgg ttctgccgaa atttagcctg gagaccgaag 960
tggatctgcg taaaccgctg gagaatctgg ggatgacgga tatgttccgg cagtttcaag 1020
ctgatttcac cagccttagc gaccaggaac ctctgcatgt ggccctggcg ttgcagaagg 1080
ttaagatcga agtgaatgaa agcggaaccg tggcgtctag tagcactgct gtgattcgtc 1140
```

gtgcgcgtat ggcgcctgag gaaattatca tcgaccgtcc gttcctgttt gtggtgcgtc 1200
acaatccgac cgggactgtg ctgtttatgg gccaggtgat ggaaccgtaa taagcttgcg 1260
gccgcactcg agcaccacca ccaccaccac tgagatccgg ctgctaacaa agcccgaaag 1320
gaagctgagt tggctgctgc caccgctgag caataactag cataacccct tggggcctct 1380
aaacgggtct tgaggggttt tttgctgaaa ggaggaacta tatccggatt ggcgaatggg 1440
acgcgccctg tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc agcgtgaccg 1500
ctacacttgc cagcgcccta gcgcccgctc ctttcgcttt cttcccttcc tttctcgcca 1560
cgttcgccgg ctttccccgt caagctctaa atcgggggct ccctttaggg ttccgattta 1620
gtgctttacg gcacctcgac cccaaaaaac ttgattaggg tgatggttca cgtagtgggc 1680
catcgccctg atagacggtt tttcgccctt tgacgttgga gtccacgttc tttaatagtg 1740
gactcttgtt ccaaactgga acaacactca accctatctc ggtctattct tttgatttat 1800
aagggatttt gccgatttcg gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa caaaaattta 1860
acgcgaattt taacaaaata ttaacgttta caatttcagg tggcactttt cggggaaatg 1920
tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat ccgctcatga 1980
gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac 2040
atttccgtgt cgcccttatt cccttttttg cggcattttg ccttcctgtt tttgctcacc 2100
cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt gggtgcacga gtgggttaca 2160
tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc 2220
caatgatgag cacttttaaa gttctgctat gtggcgcggt attatcccgt attgacgccg 2280
ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact attctcagaa tgacttggtt gagtactcac 2340
cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtgctgcca 2400
taaccatgag tgataacact gcggccaact tacttctgac aacgatcgga ggaccgaagg 2460
agctaaccgc ttttttgcac aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat cgttgggaac 2520
cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gcagcaatgg 2580
caacaacgtt gcgcaaacta ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat 2640
taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact tctgcgctcg gcccttccgg 2700
ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg 2760
cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc 2820
aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc 2880
attggtaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta aaacttcatt 2940
tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc aaaatcccct 3000
aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt 3060
gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca ccgctaccag 3120
cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta actggcttca 3180
gcagagcgca gataccaaat actgtccttc tagtgtagcc gtagttaggc caccacttca 3240
agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca gtggctgctg 3300
ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccggataagg 3360
cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag cgaacgacct 3420
acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt cccgaaggga 3480
gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc acgagggagc 3540
ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg 3600
agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg 3660
cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgttc tttcctgcgt 3720
tatcccctga ttctgtggat aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat accgctcgcc 3780
gcagccgaac gaccgagcgc agcgagtcag tgagcgagga agcggaagag cgcctgatgc 3840
ggtattttct ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg catatatggt gcactctcag 3900
tacaatctgc tctgatgccg catagttaag ccagtataca ctccgctatc gctacgtgac 3960
tgggtcatgg ctgcgccccg acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt 4020
ctgctcccgg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag 4080
aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg aggcagctgc ggtaaagctc atcagcgtgg 4140
tcgtgaagcg attcacagat gtctgcctgt tcatccgcgt ccagctcgtt gagtttctcc 4200
agaagcgtta atgtctggct tctgataaag cgggccatgt taagggcggt tttttcctgt 4260
ttggtcactg atgcctccgt gtaaggggga tttctgttca tgggggtaat gataccgatg 4320
aaacgagaga ggatgctcac gatacgggtt actgatgatg aacatgcccg gttactggaa 4380
cgttgtgagg gtaaacaact ggcggtatgg atgcggcggg accagagaaa aatcactcag 4440
ggtcaatgcc agcgcttcgt taatacagat gtaggtgttc cacagggtag ccagcagcat 4500
cctgcgatgc agatccggaa cataatggtg cagggcgctg acttccgcgt ttccagactt 4560
tacgaaacac ggaaaccgaa gaccattcat gttgttgctc aggtcgcaga cgttttgcag 4620
cagcagtcgc ttcacgttcg ctcgcgtatc ggtgattcat tctgctaacc agtaaggcaa 4680
ccccgccagc ctagccgggt cctcaacgac aggagcacga tcatgcgcac ccgtggggcc 4740
gccatgccgg cgataatggc ctgcttctcg ccgaaacgtt tggtggcggg accagtgacg 4800

```
aaggcttgag cgagggcgtg caagattccg aataccgcaa gcgacaggcc gatcatcgtc 4860
gcgctccagc gaaagcggtc ctcgccgaaa atgacccaga gcgctgccgg cacctgtcct 4920
acgagttgca tgataaagaa gacagtcata agtgcggcga cgatagtcat gccccgcgcc 4980
caccggaagg agctgactgg gttgaaggct ctcaagggca tcggtcgaga tcccggtgcc 5040
taatgagtga gctaacttac attaattgcg ttgcgctcac tgcccgcttt ccagtcggga 5100
aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg cggtttgcgt 5160
attgggcgcc agggtggttt ttcttttcac cagtgagacg ggcaacagct gattgccctt 5220
caccgcctgg ccctgagaga gttgcagcaa gcggtccacg ctggtttgcc ccagcaggcg 5280
aaaatcctgt ttgatggtgg ttaacggcgg gatataacat gagctgtctt cggtatcgtc 5340
gtatcccact accgagatat ccgcaccaac gcgcagcccg gactcggtaa tggcgcgcat 5400
tgcgcccagc gccatctgat cgttggcaac cagcatcgca gtgggaacga tgccctcatt 5460
cagcatttgc atggtttgtt gaaaaccgga catggcactc cagtcgcctt cccgttccgc 5520
tatcggctga atttgattgc gagtgagata tttatgccag ccagccagac gcagacgcgc 5580
cgagacagaa cttaatgggc ccgctaacag cgcgatttgc tggtgaccca atgcgaccag 5640
atgctccacg cccagtcgcg taccgtcttc atgggagaaa ataatactgt tgatgggtgt 5700
ctggtcagag acatcaagaa ataacgccgg aacattagtg caggcagctt ccacagcaat 5760
ggcatcctgg tcatccagcg gatagttaat gatcagccca ctgacgcgtt gcgcgagaag 5820
attgtgcacc gccgctttac aggcttcgac gccgcttcgt tctaccatcg acaccaccac 5880
gctggcaccc agttgatcgg cgcgagattt aatcgccgcg acaatttgcg acggcgcgtg 5940
cagggccaga ctggaggtgg caacgccaat cagcaacgac tgtttgcccg ccagttgttg 6000
tgccacgcgg ttgggaatgt aattcagctc cgccatcgcc gcttccactt tttcccgcgt 6060
tttcgcagaa acgtggctgg cctggttcac cacgcgggaa acggtctgat aagagacacc 6120
ggcatactct gcgacatcgt ataacgttac tggtttcaca ttcaccaccc tgaattgact 6180
ctcttccggg cgctatcatg ccataccgcg aaaggttttg cgccattcga tggtgtccgg 6240
gatctcgacg ctctcccttа tgcgactcct gcattaggaa gcagcccagt agtaggttga 6300
ggccgttgag caccgccgcc gcaaggaatg gtgcatgcaa ggagatggcg cccaacagtc 6360
ccccggccac ggggcctgcc accataccca cgccgaaaca agcgctcatg agcccgaagt 6420
ggcgagcccg atcttcccca tcggtgatgt cggcgatata ggcgccagca accgcacctg 6480
tggcgccggt gatgccggcc acgatgcgtc cggcgtagag gatcga                6526
```

<210> 624
<211> 4202
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pQE30

<400> 624

```
ctcgagaaat cataaaaaat ttatttgctt tgtgagcgga taacaattat aatagattca 60
attgtgagcg gataacaatt tcacacagaa ttcattaaag aggagaaatt aactatgaga 120
ggatcgcatc accatcacca tcacggatcc gatgagaagg actgcgactg tgggctgcgg 180
tcattcacga gacaggctcg tgttgttggg ggcacggatg cggatgaggg cgagtggccc 240
tggcaggtaa gcctgcatgc tctgggccag ggccacatct gcggtgcttc cctcatctct 300
cccaactggc tggtctctgc cgcacactgc tacatcgatg acagaggatt caggtactca 360
gaccccacgc agtggacggc cttcctgggc ttgcacgacc agagccagcg cagcgcccct 420
ggggtgcagg agcgcaggct caagcgcatc atctcccacc ccttcttcaa tgacttcacc 480
ttcgactatg acatcgcgct gctggagctg gagaaaccgg cagagtacag ctccatggtg 540
cggcccatct gcctgccgga cgcctcccat gtcttccctg ccggcaaggc catctgggtc 600
acgggctggg gacacaccca gtatggaggc actggcgcgc tgatcctgca aaagggtgag 660
atccgcgtca tcaaccagac cacctgcgag aacctcctgc cgcagcagat cacgccgcgc 720
atgatgtgcg tgggcttcct cagcggcggc gtggactcct gccagggtga ttccgggggа 780
cccctgtcca gcgtggaggc ggatgggcgg atcttccagg ccggtgtggt gagctgggga 840
gacggctgcg ctcagaggaa caagccaggc gtgtacacaa ggctccctct gtttcgggac 900
tggatcaaag agaacactgg ggtatagaag cttaattagc tgagcttgga ctcctgttga 960
tagatccagt aatgacctca gaactccatc tggatttgtt cagaacgctc ggttgccgcc 1020
gggcgttttt tattggtgag aatccaagct agcttggcga gattttcagg agctaaggaa 1080
gctaaaatgg agaaaaaaat cactggatat accaccgttg atatatccca atggcatcgt 1140
aaagaacatt ttgaggcatt tcagtcagtt gctcaatgta cctataacca gaccgttcag 1200
```

ctggatatta cggccttttt aaagaccgta aagaaaaata agcacaagtt ttatccggcc 1260
tttattcaca ttcttgcccg cctgatgaat gctcatccgg aatttcgtat ggcaatgaaa 1320
gacggtgagc tggtgatatg ggatagtgtt cacccttgtt acaccgtttt ccatgagcaa 1380
actgaaacgt tttcatcgct ctggagtgaa taccacgacg atttccggca gtttctacac 1440
atatatttcgc aagatgtggc gtgttacggt gaaaacctgg cctatttccc taaagggttt 1500
attgagaata tgtttttcgt ctcagccaat ccctgggtga gtttcaccag ttttgattta 1560
aacgtggcca atatggacaa cttcttcgcc cccgttttca ccatgggcaa atattatacg 1620
caaggcgaca aggtgctgat gccgctggcg attcaggttc atcatgccgt ttgtgatggc 1680
ttccatgtcg gcagaatgct taatgaatta caacagtact gcgatgagtg gcagggcggg 1740
gcgtaatttt tttaaggcag ttattggtgc ccttaaacgc ctggggtaat gactctctag 1800
cttgaggcat caaataaaac gaaaggctca gtcgaaagac tgggcctttc gttttatctg 1860
ttgtttgtcg gtgaacgctc tcctgagtag gacaaatccg ccctctagag ctgcctcgcg 1920
cgtttcggtg atgacggtga aaacctctga cacatgcagc tcccggagac ggtcacagct 1980
tgtctgtaag cggatgccgg gagcagacaa gcccgtcagg gcgcgtcagc gggtgttggc 2040
gggtgtcggg gcgcagccat gacccagtca cgtagcgata gcggagtgta tactggctta 2100
actatgcggc atcagagcag attgtactga gagtgcacca tatgcggtgt gaaataccgc 2160
acagatgcgt aaggagaaaa taccgcatca ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact 2220
cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac 2280
ggttatccac agaatcaggg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa 2340
aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cgccccctg 2400
acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa 2460
gataccaggc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc 2520
ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac 2580
gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac 2640
cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg 2700
taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt 2760
atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagga 2820
cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct 2880
cttgatccgg caaacaaacc accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga 2940
ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggtctgacg 3000
ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct 3060
tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt 3120
aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc 3180
tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg 3240
gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca ccggctccag 3300
atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt 3360
tatccgcctc catccagtct attaattgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag 3420
ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt 3480
ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca 3540
tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg 3600
ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat 3660
ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta 3720
tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg ccacatagca 3780
gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct 3840
taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat 3900
cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa 3960
agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttccttttt caatattatt 4020
gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa 4080
ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa 4140
ccattattat catgacatta acctataaaa ataggcgtat cacgaggccc tttcgtcttc 4200
ac 4202

<210> 625
<211> 4822
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Vector pPAI-his

<220>
<221> misc feature
<222> (1) .7. (4822)
<223> n = A,T,C o G

<400> 625

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actataggga gaccacaacg gtttccctct 60
agaaataatt ttgtttaact ttaagaagga gatatacata tgcaccatca ccatcaccat 120
gctagcgaga atctttattt tcagggcgtg caccatcccc catcctacgt ggcccacctg 180
gcctcagact tcggggtgag ggtgtttcag caggtggcgc aggcctccaa ggaccgcaac 240
gtggttttct caccctatgg ggtggcctcg gtgttggcca tgctccagct gacaacagga 300
ggagaaaccc agcagcagat tcaagcagct atgggattca agattgatga caagggcatg 360
gcccccgccc tccggcatct gtacaaggag ctcatggggc catggaacaa ggatgagatc 420
agcaccacag acgcgatctt cgtccagcgg gatctgaagc tggtccaggg cttcatgccc 480
cacttcttca ggctgttccg gagcacggtc aagcaagtgg acttttcaga ggtggagaga 540
gccagattca tcatcaatga ctgggtgaag acacacacaa aaggtatgat cagcaacttg 600
cttgggaaag gagccgtgga ccagctgaca cggctggtgc tggtgaatgc cctctacttc 660
aacggccagt ggaagactcc cttccccgac tccagcaccc accgccgcct cttccacaaa 720
tcagacggca gcactgtctc tgtgcccatg atggctcaga ccaacaagtt caactatact 780
gagttcacca cgcccgatgg ccattactac gacatcctgg aactgcccta ccacggggac 840
accctcagca tgttcattgc tgccccttat gaaaaagagg tgcctctctc tgccctcacc 900
aacattctga gtgcccagct catcagccac tggaaaggca acatgaccag gctgccccgc 960
ctcctggttc tgcccaagtt ctccctggag actgaagtcg acctcaggaa gcccctagag 1020
aacctgggaa tgaccgacat gttcagacag tttcaggctg acttcacgag tctttcagac 1080
caagagcctc tccacgtcgc gcaggcgctg cagaaagtga agatcgaggt gaacgagagt 1140
ggcacggtgg cctcctcatc cacagctgtc atannnnnnn nnnnnnnnnn ncccgaggag 1200
atcatcatgg acagaccctt cctctttgtg gtccggcaca accccacagg aacagtcctt 1260
ttcatgggcc aagtgatgga accctgaaag cttccgggat ccggctgcta acaaagcccg 1320
aaaggaagct gagttggctg ctgccaccgc tgagcaataa ctagcataac cccttggggc 1380
ctctaaacgg gtcttgaggg gttttttgct gaaaggagga actatatccg gatcgacgcg 1440
aggctggatg gccttcccca ttatgattct tctcgcttcc ggcggcatcg ggatgcccgc 1500
gttgcaggcc atgctgtcca ggcaggtaga tgacgaccat cagggacagc ttcaaggatc 1560
gctcgcggct cttaccagcc taacttcgat cattggaccg ctgatcgtca cggcgattta 1620
tgccgcctcg gcgagcacat ggaacgggtt ggcatggatt gtaggcgccg ccctatacct 1680
tgtctgcctc cccgcgttgc gtcgcggtgc atggagccgg gccacctcga cctgaatgga 1740
agccggcggc acctcgctaa cggattcacc actccaagaa ttggagccaa tcaattcttg 1800
cggagaactg tgaatgcgca aaccaaccct tggcagaaca tatccatcgc gtccgccatc 1860
tccagcagcc gcacgcggcg catctcgggc agcgttgggt cctggccacg ggtgcgcatg 1920
atcgtgctcc tgtcgttgag gacccggcta ggctggcggg gttgccttac tggttagcag 1980
aatgaatcac cgatacgcga gcgaacgtga agcgactgct gctgcaaaac gtctgcgacc 2040
tgagcaacaa catgaatggt cttcggtttc cgtgtttcgt aaagtctgga aacgcggaag 2100
tcagcgccct gcaccattat gttccggatc tgcatcgcag gatgctgctg gctaccctgt 2160
ggaacaccta catctgtatt aacgaagcgc tggcattgac cctgagtgat ttttctctgg 2220
tcccgccgca tccataccgc cagttgttta ccctcacaac gttccagtaa ccgggcatgt 2280
tcatcatcag taacccgtat cgtgagcatc ctctctcgtt tcatcggtat cattaccccc 2340
atgaacagaa atccccctta cacggaggca tcagtgacca aacaggaaaa aaccgccctt 2400
aacatggccc gctttatcag aagccagaca ttaacgcttc tggagaaact caacgagctg 2460
gacgcggatg aacaggcaga catctgtgaa tcgcttcacg accacgctga tgagctttac 2520
cgcagctgcc tcgcgcgttt cggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg 2580
gagacggtca cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg 2640
tcagcgggtg ttggcgggtg tcggggcgca gccatgaccc agtcacgtag cgatagcgga 2700
gtgtatactg gcttaactat gcggcatcag agcagattgt actgagagtg caccatatgc 2760
ggtgtgaaat accgcacaga tgcgtaagga gaaaataccg catcaggcgc tcttccgctt 2820
cctcgctcac tgactcgctg cgctcggtcg ttcggctgcg gcgagcggta tcagctcact 2880
caaaggcggt aatacggtta tccacagaat caggggataa cgcaggaaag aacatgtgag 2940
caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccata 3000
ggctccgccc ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc 3060
cgacaggact ataaagatac caggcgtttc cccctggaag ctccctcgtg cgctctcctg 3120
ttccgaccct gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct cccttcggga agcgtggcgc 3180
tttctcatag ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta ggtcgttcgc tccaagctgg 3240
gctgtgtgca cgaaccccc gttcagcccg accgctgcgc cttatccggt aactatcgtc 3300
ttgagtccaa cccggtaaga cacgacttat cgccactggc agcagccact ggtaacagga 3360

```
ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt gaagtggtgg cctaactacg 3420
gctacactag aaggacagta tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa 3480
aaagagttgg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggt ggtttttttg 3540
tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt 3600
ctacggggtc tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatgagat 3660
tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct 3720
aaagtatata tgagtaaact tggtctgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta 3780
tctcagcgat ctgtctattt cgttcatcca tagttgcctg actccccgtc gtgtagataa 3840
ctacgatacg ggagggctta ccatctggcc ccagtgctgc aatgataccg cgagacccac 3900
gctcaccggc tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgcagaa 3960
gtggtcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg gaagctagag 4020
taagtagttc gccagttaat agtttgcgca acgttgttgc cattgctgca ggcatcgtgg 4080
tgtcacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg ttcccaacga tcaaggcgag 4140
ttacatgatc ccccatgttg tgcaaaaaag cggttagctc cttcggtcct ccgatcgttg 4200
tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc 4260
ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcat 4320
tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaaca cgggataata 4380
ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct tcggggcgaa 4440
aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaacccact cgtgcaccca 4500
actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc 4560
aaaatgccgc aaaaaaggga ataagggcga cacggaaatg ttgaatactc atactcttcc 4620
tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatttg 4680
aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac 4740
ctgacgtcta agaaaccatt attatcatga cattaaccta taaaaatagg cgtatcacga 4800
ggcccttttcg tcttcaagaa tt                                        4822
```

<210> 626
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador directo del ADNc de ATIII

<400> 626
gtcactgact gacgtggatc ccacgggagc cctgtggaca tc 42

<210> 627
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador directo del ADNc de ATIII – proteína codificada

<400> 627
Gly Ser His Gly Ser Pro Val Asp Ile
1 5

<210> 628
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador inverso del ADNc de ATIII

<400> 628
gtagccaacc cttgtgttaa gggaggcgga agccatcacc accatcacca ctaagaattc 60

<210> 629
<211> 17

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador inverso del ADNc de ATIII – proteína codificada

<400> 629
Val Ala Asn Pro Cys Val Lys Gly Gly Gly Ser His His His His His
1 5 10 15
His

<210> 630
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador AT3 de tipo silvestre

<400> 630
gctgcaagta ccgctgttgt gattgctggc cgttcgctaa accccaacag ggtgactttc 60

<210> 631
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador AT3 de tipo silvestre – proteína codificada

<400> 631
Ala Ala Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn
1 5 10 15
Arg Val Thr Phe
20

<210> 632
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador de secuencia diana de complemento C2 – proteína codificada
<400> 632
gctgcaagta ccgctgttgt gtcgttaggc cgtaaaatta accccaacag ggtgactttc 60

<210> 633
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador de secuencia diana de complemento C2 – proteína codificada

<400> 633
Ala Ala Ser Thr Ala Val Val Ser Leu Gly Arg Lys Ile Asn Pro Asn
1 5 10 15
Arg Val Thr Phe
20

<210> 634
<211> 60

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador de secuencia diana VEGFR2

<400> 634
gctgcaagta ccgctgttgt gcgccgtgtg cgcaaagaaa accccaacag ggtgactttc 60

<210> 635
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cebador de secuencia diana de VEGFR2 – cebador codificado

<400> 635
Ala Ala Ser Thr Ala Val Val Arg Arg Val Arg Lys Glu Asn Pro Asn
1 5 10 15
Arg Val Thr Phe
20

<210> 636
<211> 68
<212> ADN
<213> Escherichia coli

<220>
<223> Líder STII

<400> 636
tgaaaaagaa tatcgcattt cttcttgcat ctatgttcgt tttttctatt gctacaaacg 60
cgtatgca 68