(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 831 031**

(51) Int. CI.:

C07K 14/475 (2006.01)
C12N 9/88 (2006.01)
A61K 38/51 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2004 E 17164945 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2020 EP 3210999**

(54) Título: **Proteínas de fusión para el tratamiento del CNS**

(30) Prioridad:

16.05.2003 US 471236
16.05.2003 US 471239
16.05.2003 US 471240
16.05.2003 US 471300
29.05.2003 US 474372

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2021

(73) Titular/es:

ACORDA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
420 Saw Mill River Road
Ardsley, NY 10502, US

(72) Inventor/es:

GRUSKIN, ELLIOTT. A.;
CAGGIANO, ANTHONY. O.;
ROY, GARGI;
IACI, JENNIFER y
ZIMBER, MICHAEL. P.

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

DESCRIPCIÓN

Proteínas de fusión para el tratamiento del CNS

Antecedentes y sumario

La lesión de la médula espinal (SCI) inflige trauma a las células y tejidos del sistema nervioso central (CNS) y provoca una afección grave y debilitante en el individuo. Después de una SCI, la regeneración limitada de las neuronas lesionadas da como resultado una discapacidad permanente caracterizada por cierta pérdida de sensibilidad, parálisis y disfunción autónoma. Una razón por la que las neuronas no se regeneran es su incapacidad para atravesar la cicatriz glial que se desarrolla después de la SCI. Esta cicatriz glial contiene moléculas de matriz extracelular que incluyen proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPG). Los estudios *in vitro* muestran que las neuronas no logran extender los procesos sobre las superficies recubiertas de CSPG, mientras que los datos *in vivo* correlacionan el fracaso de la regeneración con áreas de expresión de CSPG. Dentro de la mielina del sistema nervioso central (CNS) del adulto también hay varios compuestos inhibidores del crecimiento de axones identificados como la glucoproteína asociada a mielina (MAG), OMgp y Reticulon 4 o Nogo que han demostrado ser inhibidores del crecimiento de neuronas.

La enzima condroitinasa ABC de tipo I que degrada proteglicanos (SEQ ID NO: 1) se ha usado para potenciar el crecimiento neuronal en un modelo de lesión de la columna dorsal de la lesión de la médula espinal. También se ha informado de que el tratamiento de una lesión de la médula espinal con un antagonista del receptor NOGO promueve un cierto grado limitado de regeneración neuronal. Se ha informado además de que la creación de un ratón con deficiencia genética de NOOO dio como resultado ciertos grados limitados e inconsistentes de regeneración neuronal después de la hemisección dorsal de la médula espinal.

Los tratamientos experimentales para la lesión del CNS han usado la aplicación de condroitinasa al espacio extracelular, sin embargo, la enzima digiere CSPG en la matriz extracelular y no en las reservas intracelulares. Adicionalmente, la difusión de condroitinasa dentro del parénquima (el tejido esencial y distintivo de un órgano o un crecimiento anormal que se distingue de su marco de soporte) o entre compartimentos anatómicos es limitada. El acceso limitado de fármacos, agentes de formación de imágenes y anestésicos, etc. a las células y/o tejidos diana del sistema nervioso central (CNS) puede reducir la utilidad o eficacia de cualquiera de estas sustancias.

El suministro de moléculas terapéuticas y de diagnóstico en células y tejidos depende, en parte, de matrices extracelulares, así como de carbohidratos y proteínas unidos a las membranas celulares. La matriz extracelular está compuesta en parte por proteoglicanos, entre ellos se encuentran los proteoglicanos sulfatados con condroitina (CSPG). Los CSPG son una familia de proteoglicanos compuestos de una proteína central y glucosaminoglicanos sulfatados unidos covalentemente. Cada proteoglicano está determinado por las cadenas laterales de glucosaminoglicano. Para los CSPG, estas cadenas laterales están formadas por aproximadamente 40 a 100 disacáridos sulfatados compuestos de condroitina 4, 6 y dermatán sulfato. El componente proteico del CSPG se sintetiza ribosómicamente y la glucosilación se produce en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. A continuación, las cadenas de azúcar se sulfatan en las posiciones 4 o 6 mediante varias sulfotransferasas de glucosaminoglicano.

Se pueden usar proteínas de transducción para transportar polipéptidos y cargas de polinucleótidos a través de barreras anatómicas y al interior de las células. Por ejemplo, la proteína TAT del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) contiene un dominio de transducción de proteínas (PTD) que participa en la transducción del VIH a las células. El PTD contiene un dominio de 11 aminoácidos (péptido TAT) que es responsable de la actividad del PTD. El péptido TAT se puede unir a proteínas y facilitar la transducción de las proteínas a las células. El mecanismo de transducción es independiente del peso molecular o de las propiedades químicas de las proteínas que están unidas al péptido TAT. Los estudios *in vivo* muestran que si se inyecta en ratones una proteína de fusión que consiste en el péptido TAT unido a la enzima de 120 kd, beta-galactosidasa (β-Gal), entonces se observa una liberación sólida de β-Gal en una amplia variedad de células. Cuando se unió al péptido de transducción TAT, se observó actividad de β-Gal en el cerebro; sin el péptido TAT, no se observó β-Gal en el cerebro. El transporte a través de la barrera hematoencefálica normalmente está restringido a ciertas moléculas pequeñas hidrófobas y péptidos lipófilos particulares de bajo peso molecular. El transporte de proteínas tan grandes como β-Gal al cerebro generalmente no es posible sin una alteración sustancial de la barrera hematoencefálica, pero el péptido TAT facilita el transporte mientras deja intacta la barrera hematoencefálica.

Las proteínas quiméricas, también denominadas proteínas de fusión, son proteínas híbridas que combinan al menos partes de dos o más proteínas o polipéptidos precursores. Las proteínas quiméricas se pueden producir mediante tecnología recombinante, esto es fusionando al menos una parte de la secuencia codificante de un gen con al menos una parte de la secuencia codificante de otro gen. El gen fusionado se puede usar luego para transformar un organismo apropiado que luego expresa la proteína de fusión.

Complejos de péptidos Tat Frankel et al. (Patentes de Estados Unidos Nos. 5,804,604; 5,747,641; 5,674,980; 5,670,617; 5,652,122) describe el uso de péptidos Tat para transportar moléculas de carga biológicamente activas unidas covalentemente al citoplasma y núcleos de las células. Frankel solo describe unidades estructurales de carga unidas covalentemente que son (terapéuticas, de diagnóstico o profilácticos), y no enseña ni sugiere la unión de moléculas que facilitan la difusión, plasticidad, crecimiento de neuritas y regeneración de axones. Estas moléculas pueden incluir, pero no se limitan a, moléculas que superan la inhibición del crecimiento neurítico o promueven el crecimiento nervioso, tal

como los antagonistas NOGO solubles como NgR_{27-311}, moléculas de adhesión de células neurales como L1, factores neurotróficos, factores de crecimiento, inhibidores de la fosfodiesterasa e inhibidores. de MAG o MOG. Además, los mutantes de deleción se pueden combinar con otros compuestos que promueven la remielinización, tales como las neuregulinas (GGF2) y los anticuerpos que promueven la remielinización o moléculas que degradan proteoglicanos a péptidos Tat.

La regeneración después de SCI está limitada debido a una variedad de obstáculos que incluyen el depósito de CSPG en la cicatriz glial, desmielinización de axones, falta de soporte trófico y falta de guía axonal. Una sola terapia dirigida contra un aspecto de la SCI puede no ser tan eficaz como un enfoque combinatorio. Las proteínas de fusión con condroitinasa permitirán la terapia combinatoria con una sola proteína. Los socios de fusión para condroitinasa que se construirán en esta propuesta fueron elegidos entre las proteínas que tienen evidencia de eficacia en SCI.

El uso de una molécula que tiene la capacidad tanto de degradar las glicoproteínas de la matriz extracelular como de bloquear o superar la naturaleza inhibidora de los componentes de mielina se puede usar para mejorar la capacidad de las neuronas dañadas para crecer o regenerarse en comparación con cualquier tratamiento solo. Las moléculas que degradan proteoglicanos también se pueden usar ventajosamente para proporcionar un método para facilitar el acceso y la difusión de sustancias en células o tejidos mediante el uso de al menos una enzima capaz de escindir proteoglicanos y preferiblemente degradar proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPG).

Las realizaciones de la presente divulgación incluyen composiciones que comprenden polipéptidos que escinden proteoglicanos, polipéptidos que bloquean y/o superan la actividad de moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal, o una combinación de estos. Las composiciones que contienen la molécula de degradación de proteoglicanos o moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal también pueden incluir moléculas para la transducción de los polipéptidos a través de las membranas celulares y la barrera hematoencefálica. Las composiciones se pueden usar en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (CNS). Las composiciones se pueden usar en la regeneración de tejido neurológico dañado y facilitan la difusión y transporte de moléculas terapéuticas capaces de bloquear y/o vencer la actividad de moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal en tejido dañado o enfermo.

Las realizaciones de la presente divulgación incluyen composiciones y métodos para su uso para facilitar la administración y difusión de agentes terapéuticos o de diagnóstico, y preferiblemente agentes que promueven la regeneración de nervios y axones, en células o tejidos. Preferiblemente, la composición incluye el uso de una enzima capaz de escindir proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPG) para aumentar la difusión de estos agentes en las células o tejidos del sistema nervioso central.

Las composiciones de la presente divulgación pueden incluir proteínas quiméricas o de fusión capaces de uso sistémico en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (CNS) y, en particular, proteínas de fusión capaces de cruzar la barrera hematoencefálica. La proteína de fusión puede incluir un dominio de transducción de polipéptido, un dominio de polipéptido capaz de degradar un proteoglicano, preferiblemente un dominio que escinde el proteoglicano de sulfato de condroitina (CSPG), un dominio de polipéptido que bloquea o supera la actividad de moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal, o cualquier combinación de estos dominios de polipéptidos que se pueden usar en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (CNS). Los diversos dominios de polipéptidos se pueden unir o unirse químicamente mediante enlazantes polipeptídicos.

Las composiciones de la presente divulgación incluyen polinucleótidos que codifican las proteínas quiméricas o de fusión capaces de uso sistémico en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (CNS) y, en particular, codifican proteínas de fusión capaces de cruzar la barrera hematoencefálica. Los polinucleótidos que codifican estas proteínas quiméricas o de fusión pueden incluir un dominio de polinucleótido que codifica un dominio de transducción de polipéptidos, un dominio de polinucleótido que codifica un dominio de polipéptido capaz de degradar un proteoglucano, preferiblemente escindiendo el proteoglicano de sulfato de condroitina (CSPG), un dominio de polinucleótido que codifica para un dominio de polipéptido que bloquea o supera la actividad de moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal, o cualquier combinación de estos dominios que se pueda usar en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (CNS). El polinucleótido también incluye uno o más dominios de polinucleótido que codifican polipéptidos que unen los dominios de polipéptido para formar la proteína de fusión.

Una realización es una composición y un método para su uso que facilita el acceso y distribución del agente terapéutico y de diagnóstico en la composición en células, a través de membranas o en tejidos mediante el uso de composición que incluye al menos una enzima capaz de escindir proteoglicanos, preferiblemente la composición incluye una proteína de fusión que tiene una enzima capaz de escindir los CSPG. Las moléculas o agentes en la composición pueden incluir uno o más factores de crecimiento que incluyen, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento de fibroblastos, factor neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado de la glía, factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento glial 2, L1, GM1, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento nervioso, inmunofilinas. Las moléculas en la composición pueden incluir agentes fluorescentes o de contraste para la formación de imágenes. Los agentes pueden incluir células para trasplante: células madre, neuronas, otras, células como agentes de administración, agentes quimioterapéuticos, antibióticos, terapias con anticuerpos, antagonistas del receptor Nogo, otras enzimas condroitinasas. La composición puede incluir un dominio de transducción, una enzima capaz

de escindir proteoglicanos o ambos. Preferiblemente, la composición incluye una proteína de fusión que tiene un dominio de transducción, un dominio de enzima capaz de escindir proteoglicanos o ambos. La proteína de fusión puede facilitar el transporte o modificar el transporte de tales agentes a células, tejidos y/o ubicaciones inaccesibles de otro modo; y/o para mejorar las tasas de penetración, la distancia de penetración; o proporcionar una distribución de concentración más uniforme. Preferiblemente, el transporte modificado se produce mediante el uso de al menos una enzima capaz de escindir CSPG. Las composiciones se pueden usar para tratar una lesión del CNS, preferiblemente la composición se usa en el tratamiento del daño neuronal de una lesión por contusión.

Las realizaciones de la presente divulgación incluyen proteínas quiméricas de un dominio de degradación de proteoglicanos unidas a un polipéptido que bloquea la acción de inhibidores del crecimiento neuronal tales como, pero sin limitarse a, un dominio antagonista del receptor de Nogo (NgR_{27-311}) o una variante unida a una condroitinasa como condroitinasa ABC I o una variante de condroitinasa que tiene uno o más aminoácidos N terminales suprimidos. El compuesto puede incluir proteínas quiméricas de un dominio de degradación de proteoglicanos unido a un polipéptido que es un promotor de adhesión de células neurales, tales como un dominio promotor de adhesión de células neurales L1 o variante unida a condroitinasa ABC I o una variante de condroitinasa que tiene uno o más aminoácidos N terminales suprimidos. Las proteínas quiméricas pueden incluir proteínas quiméricas de un dominio de degradación de proteoglicanos unido a un polipéptido que es un estimulador de células gliales, tal como, pero no limitado a, un estimulador de células gliales GGF2 o variante unida a condroitinasa ABCI o una variante de condroitinasa que tiene uno o más aminoácidos N terminales suprimidos.

Se puede usar un sistema de expresión recombinante de *E. Coli* y un procedimiento de purificación para producir condroitinasa ABCI esencialmente pura y catalíticamente activa. Estos métodos se pueden modificar para producir quimeras de moléculas degradantes de proteoglicanos y otros agentes.

La quimera se puede ensayar para determinar la actividad enzimática de la condroitinasa y la actividad biológica específica de cada socio de fusión. Los métodos para medir las actividades de la quimera se pueden modificar para los usados para medir la actividad de la condroitinasa, incluido un ensayo espectrofotométrico, zimografía, un ensayo de HPLC para detectar productos de digestión de disacáridos CSPG y un ensayo de crecimiento de neuritas *in vitro*. Se puede usar un ensayo de colapso del cono de crecimiento de neuronas para evaluar los antagonistas del receptor NOGO y se puede usar un ensayo de crecimiento de neuritas para medir la actividad de LI. La actividad de GGF2 se puede medir usando un ensayo de proliferación de células de Schwann.

Las composiciones y el método de la presente divulgación se pueden usar para el tratamiento de lesiones de la médula espinal y en la promoción de la regeneración de axones. Las composiciones también se pueden usar para promover la plasticidad, el recrecimiento, la reparación y/o la regeneración de neuronas disfuncionales en el CNS que se han dañado como resultado de una enfermedad, tales como enfermedades degenerativas que incluyen la enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Ventajosamente, el uso de polipéptidos que degradan proteoglicanos o polipéptidos transductores de membrana en las composiciones de la presente divulgación también promueve la difusión y el acceso del tejido dañado o enfermo a otros agentes terapéuticos que promueven la regeneración de neuronas.

Descripción de los dibujos

El archivo de esta patente contiene al menos un dibujo/fotografía ejecutado en color. La Oficina proporcionará copias de esta patente con dibujo (s)/fotografía (s) en color, previa solicitud y pago de la tarifa necesaria.

En parte, otros aspectos, características, beneficios y ventajas de las realizaciones de la presente divulgación serán evidentes con respecto a la siguiente descripción, las reivindicaciones adjuntas y los dibujos adjuntos donde:

La figura 1 es un ejemplo ilustrativo de una construcción ABCI de TAT-condroitinasa; la secuencia de ADN para el fragmento de gen completo fusionada con la secuencia de Tat seguida por el enlazante de 5-glicina, los oligonucleótidos sentido y antisentido que tienen las secuencias como 5'-tatgtatggtc gtaaaaagcgtc gtcaacgtcgtcgtgg tggtggtggtca-3' y 5'-tatgaccaccaccaccaccacgac gacgttgacgac gcttttt acgaccataca-3' se hibridaron y ligaron en el sitio NdeI que se encuentra en el extremo 5' del gen ABCI clonado en pET15b (Novagen) en los sitios NdeI y BamHI. La secuencia del péptido Tat_{48-57} (GRKKRRQRR) se une con la secuencia ABCI mediante un enlazante de pentaglicina.

La figura 2 son imágenes de la sección del cerebro; (I) ilustrando lóbulos de rata adulta que se incubaron en beta-galactodidasa sola (B&D), o con la adición de condroitinasa ABCI (A, 0.5 U/ml o C, 0.005 U/ml); (II) Penetración de la eosina Y a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con condroitinasa y el control muestra aproximadamente la misma penetración, la eosina Y es un ion híbrido, tiene una carga negativa general al pH bajo al que se usó, y es de 692 kDa ; (III) Una solución saturada de rojo Congo demuestra una mayor penetración a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con condroitinasa en comparación con el cerebro no tratado, el rojo Congo es un colorante cargado negativamente de 697 kDa;

La figura 3 (A) es un diagrama que representa la proteína GGF de longitud completa (GGF2-M_1-E_{422}) y los tres fragmentos GGF2 que contienen los dominios Ig y EFG solos y en combinación; (B) una presentación esquemática de proteínas quiméricas de una molécula de degradación de proteoglicanos como condroitinasa ABCI y una isoforma del gen de neuregulina 1, GGF2;

La figura 4 ilustra la estructura de (A) una proteína quimérica NgR_{27-311}-N terminal condroitinasa ABCI con y sin un péptido espaciador o grupo de enlace; (B) una proteína quimérica condroitinasa ABCI NgR_{27-311}-C terminal con y sin un péptido espaciador o grupo de enlace; (C) una proteína quimérica condroitinasa ABCI N-terminal de dominio extracelular L1 con y sin un espaciador o péptido de enlace; (D) una proteína quimérica condroitinasa ABCI C-terminal de dominio extracelular L1 con y sin un espaciador o péptido de enlace.

La figura 5 (A) puntuaciones BBB de animales con lesión de la médula espinal tratados con condroitinasa (condroitinasa ABC I), penicilinasa o líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF); (B) Secciones parasagitales de médula espinal de animales lesionados tratados con condroitinasa (columna izquierda) o penicilinasa (columna derecha). Las secciones se cortaron a 30 micrómetros. Cada conjunto de imágenes contiene cuatro secciones parasagitales realineadas con el cordón rostral a la izquierda y el cordón caudal a la derecha. La sección más central de cada conjunto se ha eliminado y reemplazado a continuación para facilitar la visualización. Los pares de imágenes tienen tinción de Weil, anti-GFAP y una tinción de amino cúprico de degeneración neuronal (de arriba a abajo). (C) y (D) Distribución de las puntuaciones BBB individuales según el grupo de tratamiento. Las puntuaciones son puntuaciones BBB a las diez semanas posteriores a la cirugía. Los promedios de grupo se muestran debajo de los puntos de datos.

Descripción detallada

Antes de que se describan las presentes composiciones y métodos, se debe entender que esta divulgación no se limita a las moléculas, composiciones, metodologías o protocolos particulares descritos, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en la descripción tiene el propósito de describir únicamente las versiones o realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará limitada únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

También se debe tener en cuenta que, como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a una "célula" es una referencia a una o más células y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por un experto en la técnica. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento se puede usar en la práctica o ensayo de realizaciones de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Nada en este documento se debe interpretar como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser anterior a dicha divulgación en virtud de la invención anterior.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento y casos en los que no.

Las enzimas apropiadas que escinden los CSPG incluyen condroitinasa ABC tipo I, condroitinasa ABC tipo II, condroitinasa AC y condroitinasa B o enzimas de mamíferos con actividad similar a la condroitinasa tales como hialuronidasa 1, hialuronidasa 2, hialuronidasa 3, hialuronidasa 4, hialuronidasa, catepsinas, ADAMT y PH-20 o mezclas de los mismos.

Los CSPG son una familia de proteoglicanos compuesta por una proteína central y glucosaminoglicanos sulfatados unidos covalentemente. Las cadenas de polisacáridos son escindidas por varias enzimas, incluida una familia de condroitinasas. Hasta la fecha, esta familia de enzimas contiene al menos cuatro miembros, condroitinasa ABC I, ABC II, AC y B. La condroitinasa ABC I es una exo-liasa que escinde tanto condroitinas como dermatán sulfato. Se ha usado ampliamente en el estudio de la regeneración neuronal *in vitro* sobre sustratos cargados de CSPG y más recientemente en estudios *in vivo* después de una lesión del CNS.

Las proteínas y polipéptidos que se pueden usar en las composiciones y proteínas de fusión de la presente divulgación son las que promueven la plasticidad así como la regeneración de neuronas y axones lesionados o enfermos. Estas proteínas y polipéptidos regeneradores pueden incluir proteínas de adhesión celular, aquellas que estimulan las células gliales, y polipéptidos que bloquean el efecto inhibidor de proteínas que actúan como inhibidores del crecimiento de axones.

La plasticidad del sistema nervioso se refiere a cualquier tipo de reorganización funcional. Esta reorganización ocurre con el desarrollo, el aprendizaje y la reparación de la memoria y el cerebro. Los cambios estructurales que ocurren con la plasticidad pueden incluir formación de sinapsis, eliminación de sinapsis, brote de neuritas e incluso pueden incluir el fortalecimiento o debilitamiento de las sinapsis existentes. La regeneración generalmente se diferencia de la plasticidad por el crecimiento a largo plazo de los axones en los tractos interrumpidos que es característico de la regeneración.

Las proteínas y polipéptidos que son capaces de bloquear la actividad de moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal pueden incluir péptidos y polipéptidos que bloquean las propiedades inhibidoras de péptidos tales como, pero sin limitación, Nogo, MAG, OMgp. Las composiciones apropiadas que superan la actividad de moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la familia de la proteína quinasa C, inhibidores de la familia de la quinasa Rho y agentes, tales como inhibidores de la fosfodiesterasa, que aumentan el AMP cíclico intracelular

y L1. Se ha demostrado que el péptido (NgR_{27-311}) inhibe la unión de $Nogo_{66}$, OMgp, MAG y MOG a NogoR unido a la membrana y supera los efectos inhibidores de Nogo sobre la regeneración de los procesos nerviosos.

Las proteínas y polipéptidos que afectan la adhesión celular o estimulan las células pueden incluir, pero no se limitan a, polipéptidos tales como L1 y GGF2. L1 es una proteína de adhesión de células neurales que es un potente estimulador del crecimiento de neuritas *in vitro*, por lo que se ha encontrado que el tratamiento de la SCI aguda en roedores usando una forma soluble de L1 conduce a un aumento en la recuperación de la función neurológica. GGF2 estimula las células gliales y se ha demostrado que mejora las medidas de resultado clínico en un modelo murino de encefalomielitis alérgica experimental (EAE), probablemente como resultado de la estimulación de oligodendrocitos para promover la remielinización.

Las secuencias de péptidos que penetran la membrana celular incluyen, pero no se limitan a, RQARRNRRRRWRERQR-51 (motivo básico de la proteína Rev del VIH-1; (SEQ ID NO:51)); MPKTRRRPRRSQRKRPPTP-119 (motivo básico de la proteína Rex de HILV-1; SEQ ID NO:52)) (Kubota et al. 1989); la tercera hélice del homeodominio de Antennapedia (Derossi, et al., J. Biol. Chem. 271:18188-93, 1996) (43-RQILIWFQNRRMKWLL-58 (SEQ ID NO:53)); un péptido derivable de la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo monoclonal anti-ADN (Avrameas, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 95:5601-06, 1998) (VAYISRGGVSTYYSDTVKGRFTRQKYNKRA (SEQ ID NO:54)); y la proteína VP22 del virus del herpes simple (Elliot and O'Hare, Cell, 88:223-33,1997) (1-MTSRRSVKSGPREVPRDEYEDLYYTPSSGMASPDSPPDTSRRGALQTRSRQR
GEVRFVQYDESDYALYGGSSSEDDEHPEVPRTRRPVSGAVLSGPGPARAPPPP
AGSGGAGRTPTTAPRAPRTQRVATKAPAAPAAETTRGRKSAQPESAALPDAP
ASRAPTVQLWQMSRPRTDEDLNELLGITHRVTVCEGKNLLQRANELVNPDV
VQDVDAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE-246 (SEQ ID NO:55)). En una realización preferida, el péptido básico se puede derivar de la proteína Tat del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (Fawell et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 91:664-68, 1994). En particular, el péptido Tat puede comprender cualquier residuo secuencial del motivo peptídico básico de la proteína Tat 37-72 (Vives et al. 1997) (37-CFITKALGISYGRKKRRQRRRPPQGSQTHQVSLSKQ-72 (SEQ ID NO:56)). El número mínimo de residuos de aminoácidos puede estar en el intervalo de aproximadamente tres a aproximadamente seis, preferiblemente desde aproximadamente tres a aproximadamente cinco, y más preferiblemente de aproximadamente cuatro, esto es, el requisito mínimo de una vuelta helicoidal Alfa. Una realización preferida comprende los residuos 48-57 de la proteína Tat (GRKKRRQRRR) (SEQ ID NO:57).

Los dominios de PTD apropiados incluyen los derivados de la proteína TAT. Las proteínas Tat y péptidos Tat es una proteína de 86 aminoácidos que participa en la replicación del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). La proteína de transactivación Tat del VIH-1 es absorbida eficazmente por las células (Mann and Frankel 1991; Vives et al. 1994), y las concentraciones bajas (nM) son suficientes para transactivar un gen indicador expresado a partir del promotor del VIH-1 (Mann and Frankel 1991). La proteína Tat exógena es capaz de translocarse a través de la membrana plasmática y llegar al núcleo para transactivar el genoma viral.

Se cree que una región de la proteína Tat centrada en un grupo de aminoácidos básicos es responsable de esta actividad de translocación (Vives et al. 1997). La captación celular y la translocación nuclear mediada por péptidos Tat se han demostrado en varios sistemas (Vives, et al., J Biol Chem 272:16010-16017, 1997; Jones, Genes Dev 11:2593-2599, 1997). El acoplamiento químico de un péptido derivado de Tat (residuos 37-72) a varias proteínas da como resultado su internalización en varias líneas celulares o tejidos (Fawell, et al., Proc Natl Acad Sci USA 91:664-668,1994; Anderson, et al., Biochem Biophys Res Commun 194:876-8884, 1993; Fahraeus, et al., Curr Biol 6:84-91, 1996; Nagahara, et al., Nat Med 4:1449-1452, 1998). Un péptido sintético que consta de los aminoácidos básicos Tat 48-60 con un residuo de cisteína en el extremo C acoplado a fluoresceína maleimida se transloca al núcleo celular según se determina mediante microscopía de fluorescencia (Vives et al. 1997). Además, una proteína de fusión (Tat-NLS-.beta.-Gal) que consta de los aminoácidos Tat 48-59 fusionados por sus aminoácidos terminal amino con los aminoácidos beta-galactosidasa 9-1023 se transloca al núcleo celular en un factor citosólico dependiente del ATP, de manera independiente (Efthymiadis et al. 1998).

Las proteínas quiméricas, también denominadas en la técnica proteínas de fusión, son proteínas híbridas que combinan al menos partes de dos o más proteínas o péptidos precursores. Las proteínas quiméricas se pueden producir mediante tecnología recombinante, esto es fusionando al menos una parte de la secuencia codificante de un gen con al menos una parte de la secuencia codificante de otro gen. Cuando sea deseable, se pueden fusionar uno o más genes para péptidos enlazantes a la secuencia codificante de genes para los otros dominios de polipéptidos en la proteína de fusión. El gen fusionado se puede usar luego para transformar un organismo apropiado tal como, pero sin limitarse a, células de *E. coli* o CHO que luego expresan la proteína de fusión.

Los genes que codifican mutantes de deleción de terminales ya sea N o C de los dominios de polipéptidos de las proteínas de fusión se pueden usar en construcciones para la expresión de las proteínas de fusión. Preferiblemente, los mutantes de deleción generados mantienen su actividad catalítica de degradación de proteoglicanos, actividad de bloqueo, actividad de crecimiento o actividad de transducción. Los mutantes de deleción generados de las moléculas que degradan proteoglicanos como la enzima condroitinasa ABCI, donde al mutante le falta un cierto número de aminoácidos del N- y/o C-terminal, son aquellos que retienen alguna actividad de degradación de proteoglicanos. Las deleciones N-terminales de condroitinasa como condroitinasa ABC I mantienen una etiqueta de histidina que está unida al extremo N. Se espera que una construcción de ADN de fusión de condroitinasa ABC I mutante por deleción de TAT se pueda expresar sin la

eliminación del polipéptido TAT durante la expresión. Por ejemplo, fusionar el péptido TAT en el extremo N del mutante de deleción ya sea ABCI-NΔ20 o ABCINΔ60. Fragmentos de polipéptidos, tales como los que se muestran en la figura 3 para GGF2, se puede usar en la construcción de proteínas de fusión quiméricas.

Se pueden preparar mutantes de deleción catalíticamente activos de condroitinasa ABCI, por ejemplo, pero sin limitarse a la deleción de 20, 40 y 60 aminoácidos respectivamente del extremo N de la proteína ABCI madura. La deleción de 60 aminoácidos del N-terminal y 80 aminoácidos del extremo C-terminal también se puede usar para hacer un mutante de deleción de una condroitinasa ABCI que degrada proteoglicanos. Estos mutantes de deleción y los de otras moléculas que degradan proteoglicanos se pueden usar para la construcción de proteína quimérica de fusión N-terminal. Se pueden realizar estudios bioquímicos comparativos detallados para determinar la eficacia de la condroitinasa ABCI madura frente a diversos mutantes de deleción en composiciones y proteínas de fusión con respecto a la especificidad del sustrato, la unión del sustrato y la penetración tisular.

Se puede preparar un mutante de condroitinasa ABCI que tiene una estructura proteica nativa, pero que carece de actividad catalítica, como control nulo o negativo para bioensayos y estudios de SCI. En base a la estructura cristalina de la condroitinasa ABCI, se puede preparar un mutante específico de sitio designado H501a e Y508a para anular la actividad catalítica en el supuesto sitio activo. Tales mutantes se pueden probar para la inactivación de la actividad catalítica y SEC para compararlos con la enzima de tipo salvaje. Si el mutante de actividad nula se crea con éxito, proporcionará un control negativo para las diversas proteínas de fusión para su uso en bioensayos y, en última instancia, en estudios de SCI con animales.

Un sistema de expresión de *E. Coli* puede consistir en producir condroitinasa usando vectores de expresión de PET (Novagen). La proteína de fusión GGF2-condroitinasa ABCI se puede expresar en *E. coli*. Las construcciones para proteínas de fusión mutantes de deleción de Tat-condroitinasa, proteínas de fusión Tat-GGF2 o proteínas de fusión Tat-condroitinasa-GGF2 se pueden expresar a partir de *E. coli*. Otras proteínas de fusión se pueden expresar en las líneas celulares CHO.

La tabla 1 ilustra diversos componentes no limitantes que se pueden usar en las composiciones de la presente divulgación como una mezcla, y preferiblemente como una molécula de fusión o quimérica. La composición o molécula quimérica descrita puede incluir una o más de las moléculas en la tabla 1. En el caso de moléculas quiméricas, se usan uno o más segmentos enlazantes, preferiblemente polipéptidos.

Tabla 1 Componentes de las composiciones

Moléculas de transducción	Moléculas degradantes de proteoglicanos	Moléculas terapéuticas, de diagnóstico, antagonistas de los receptores
Residuos de proteína Tat 48-57 Motivo básico de la proteína Rev de HTV-1 Motivo básico de la proteína Rev del VIH-1 Motivo básico de la proteína VP22 del virus del herpes simple	Cualquier agente que degrade las glicoproteínas de la matriz extracelular, incluidos: Condroitinasa ABC I, condroitinasa ABC II, condroitinasa AC, condroitinasa B, hialuronidasa 1, hialuronidasa 2, hialuronidasa 3, hialuronidasa 4, Mutantes de deleción o sustitución de PH20 de las moléculas mencionadas anteriormente que mantienen la actividad enzimática.	Cualquier péptido que bloquee las propiedades inhibidoras de Nogo, MAG, OMgp, incluidos: Péptido Nogo 1-40* Cualquier componente del péptido Nogo 1-40 que mantenga la capacidad de bloquear las propiedades inhibidoras de Nogo Otros péptidos bloqueadores de Nogo Anticuerpos que reconocen los péptidos de bloqueo de Nogo de Anticuerpos MAG que reconocen los péptidos de bloqueo de MAG de OMgp Anticuerpos que reconocen a OMgp Anticuerpos que reconocen el
		receptor de Nogo-66 Péptidos de bloqueo del receptor de p75 Anticuerpos que reconocen el receptor de neurotrofina p75 Péptidos o anticuerpos que bloquean otros receptores de Nogo, MAG y/o OMgp Péptido que supera las propiedades inhibidoras de la mielina, Nogo, MAG, OMgp, incluidos: Inhibidores de la familia de la proteína quinasa C * Agentes inhibidores de la familia de la quinasa Rho que aumentan la concentración intracelular de AMPc L1
* Péptido Nogo 1-40: El 40-aa humano NEP1-40 aa (Acetil-RIY KGV IQA IQK SDE GHP FRA YLE SEV AIS EEL VQK YSN S-amida correspondiente a 1-40 aa de Nogo-66		

En la figura 4A y la figura 4B se ilustra una ilustración esquemática de versiones no limitantes de proteínas de fusión quiméricas.

Un componente peptídico de cualquier columna en la tabla 1 se podría unir mediante un enlazante oligopéptido bien conocido en la técnica, tal como un péptido rico en glicina, se pueden usar por ejemplo Gly-Gly-Gly-Gly-Gly, o enlazantes

preparados que incluyen uno de los aminoácidos de origen natural así como aminoácidos sustituidos o beta o gamma como ácido 4-aminobutírico o ácido 6-aminocaproico. También se pueden usar otros enlazantes que incluyen pero no se limitan a alquil diaminas, amino o alquil dioles. Preferiblemente, el componente de transducción de la proteína de fusión está en una posición terminal en la proteína quimérica. Otros ejemplos de enlazantes comunes pueden incluir, pero sin limitarse a enlazantes ricos en Gly-Gly-Ala-Gly-Gly, Gly/Ser (por ejemplo, Gly_4Ser_3), o enlazantes ricos en Gly/Ala. Además, los enlazantes pueden tener cualquier longitud y diseño para promover o restringir la movilidad de los componentes en la proteína de fusión.

La incorporación de aminoácidos no naturales, incluidos aminoácidos no nativos sintéticos, aminoácidos sustituidos o uno o más D-aminoácidos en los péptidos (u otros componentes de los complejos) de la presente divulgación (denominada posteriormente en este documento como "péptidos D") es ventajoso en un número de formas diferentes. Los péptidos que contienen D-aminoácidos exhiben una mayor estabilidad *in vitro* o *in vivo* en comparación con sus homólogos que contienen L-aminoácidos. De este modo, la construcción de péptidos que incorporan D-aminoácidos puede ser particularmente útil cuando se desea o se requiere una mayor estabilidad intracelular. Más específicamente, los péptidos D son resistentes a las peptidasas y proteasas endógenas, proporcionando así una mejor liberación oral transepitelial y transdérmica de fármacos unidos y conjugados, una biodisponibilidad mejorada de los complejos que penetran la membrana y una vida útil intravascular e intersticial prolongada cuando tales propiedades son deseables. El uso de péptidos D también puede mejorar la administración transepitelial transdérmica y oral de fármacos enlazados y otras moléculas de carga.

En una lesión de la médula espinal, los axones de las neuronas motoras sensoriales ascendentes y descendentes se interrumpen, lo que puede dar como resultado la pérdida de sensibilidad y parálisis. Estos axones no se regeneran con éxito, lo que conduce a una discapacidad permanente. Una cicatriz envuelve el sitio de la lesión que se cree que forma una pared del área de tejido frágil, estabiliza la barrera hematoencefálica y previene una cascada abrumadora de daño tisular incontrolado. Esta cicatriz está compuesta por células gliales hipertróficas y una matriz extracelular (ECM). Los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPG) son un componente importante de la cicatriz. Son expresados por las células gliales y depositados en el ECM en regiones de ruptura de la barrera hematoencefálica. La evidencia *in vitro* demuestra que estos CSPG son potentemente inhibidores del crecimiento de los axones y, sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que contribuyen al fracaso de los axones de la médula espinal para regenerar y reformar las sinapsis funcionales. Los estudios *in vivo* han demostrado que los axones en regeneración pueden crecer hasta la cicatriz e incluso más allá.

Los CSPG y los componentes de la sustancia blanca se aceptan generalmente como barreras moleculares que las neuronas deben superar para regenerar y restablecer las conexiones funcionales después de una lesión. Las neuronas sensoriales adultas trasplantadas colocadas distalmente a una cicatriz en formación pueden regenerarse de manera robusta incluso a lo largo de las vías de degeneración de la materia blanca; sin embargo, la regeneración cesa abruptamente cuando los axones entran en el proteoglicano que contiene la cicatriz glial. El tratamiento de las vías de la sustancia blanca del CNS con condroitinasa mejora la capacidad de las neuronas para crecer en estos sustratos.

Los tejidos del sistema nervioso central están estrechamente compactados con células y tienen un espacio extracelular limitado. Las proteínas y los carbohidratos de la matriz extracelular proporcionan cargas y fuerzas osmóticas, así como sitios de unión específicos e inespecíficos, que pueden impedir la penetración de agentes terapéuticos. La escisión enzimática de estos componentes celulares y de la matriz puede posteriormente o facilitar el acceso de compuestos o células a través de los tejidos. Una molécula de degradación de proteoglicanos como la condroitinasa ABC I que es una enzima que digiere proteoglicanos de sulfato de condroitina se puede usar para promover la difusión de moléculas terapéuticas en el CNS. Los péptidos Tat para transportar moléculas de carga biológicamente activas unidas covalentemente al citoplasma y núcleos de las células. En el caso de una proteína de fusión que tiene un dominio de polipéptido de transducción de proteínas como la proteína tat del VIH, se pueden administrar moléculas terapéuticas para la regeneración de axones a través de la barrera hematoencefálica.

El tratamiento de las lesiones del modelo de SCI, preferiblemente la lesión del modelo de contusión, se puede usar para determinar el grado de regeneración y recuperación funcional lograda por las composiciones y el método de la presente divulgación. El grado de recuperación funcional se puede demostrar mediante la mejora de la conducción del tracto corticoespinal, la mejor eliminación de la cinta, la marcha en viga, la marcha en cuadrícula y la colocación de la pata después del tratamiento con condroitinasa de una lesión de la columna dorsal. Mejora de la habilidad motora así como de la función autónoma: la función intestinal, vesical, sensora y sexual también se pueden usar como medidas de mejora de la función y relacionadas con la estructura molecular y los componentes en las composiciones de la presente divulgación.

Además de la capacidad de la condroitinasa para potenciar la regeneración, la condroitinasa digiere componentes de la red perineuronal (PNN). La densidad del PNN es variable dentro del CNS y es particularmente densa en las cortezas somatosensorial, auditiva, visual y el hipocampo. También se ha demostrado que la PNN es densa alrededor de las neuronas motoras espinales. Los inventores han descubierto el PNN denso dentro del cuerno dorsal del cordón. La digestión del PNN puede mejorar la plasticidad dentro del hipocampo y la corteza visual. La plasticidad dentro de los sistemas intactos en la SCI incompleta, especialmente en la región de los generadores de patrones centrales o en el núcleo reticular, puede apoyar la función de sistemas dañados o destruidos. La promoción de la plasticidad en estos sistemas puede ser un mecanismo distinto o adicional a la regeneración por el cual la condroitinasa puede mejorar la función después de una lesión del CNS. Adicionalmente, la regeneración y la plasticidad pueden trabajar en conjunto para

afectar la recuperación después de una lesión; de hecho, se ha demostrado que el tracto corticoespinal es fundamental para la modulación de la plasticidad de la médula espinal.

La recuperación de la función neurológica después de una lesión por contusión en el CNS o un estado de enfermedad se puede promover administrando las proteínas de fusión o mezclas que incluyen uno o más de los componentes en la tabla 1, a células, un tejido o un sujeto que tiene neuronas dañadas o enfermas, ya sea que la lesión o la enfermedad sea inmediata o de larga duración.

Las proteínas de fusión en este documento se administran en una cantidad eficaz para degradar los CSPG y promover de ese modo la recuperación de la función neurológica. Una vez que las proteínas o polipéptidos de las composiciones se han purificado en la medida deseada, se pueden suspender o diluir en un portador o excipiente fisiológico apropiado para el tratamiento de SCI. En modelos de SCI, las dosis intratecales eficaces en ratas han sido de aproximadamente 0.06 unidades en días alternos durante 14 días. Una dosis para un ser humano de 70 kilogramos puede ser de aproximadamente 17 unidades. Aproximadamente a 100 unidades/miligramo, esto equivaldría a unos 170 microgramos. Las dosis de hasta 20 unidades parecen seguras en la rata. Se pueden inyectar composiciones que incluyen una molécula que degrada proteoglicanos en una mezcla o como parte de una proteína de fusión diluida en un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, generalmente en concentraciones en el intervalo de 1 μg a 500 mg/kg del huésped. La administración del agente puede ser mediante inyección en bolo, administración intravenosa, infusión continua, liberación sostenida de implantes o productos farmacéuticos de liberación sostenida. La administración puede ser por inyección, tales como por vía intramuscular, peritoneal, subcutánea o intravenosa. La administración oral puede incluir comprimidos o cápsulas, preferiblemente la dosificación oral es una formulación de liberación sostenida para una administración una o dos veces al día. La administración percutánea puede ser una vez al día, y preferiblemente es menos de una administración al día. La administración al paciente humano u otro sujeto mamífero se puede continuar hasta que se logre una mejora medible en la función motora o autónoma en el paciente.

Las proteínas de fusión condroitinasa PTD se pueden administrar con un portador farmacéutico apropiado. La administración de las composiciones de la presente divulgación como mezclas o proteínas quiméricas puede ser tópica, local o sistémica. Las proteínas de fusión quiméricas también pueden ser secretadas por células genéticas, preferiblemente una proteína de fusión quimérica que tiene una porción de degradación de proteoglicanos como condroitinasa y una porción de polipéptido de transducción como TAT puede ser secretada por células modificadas genéticamente que se implantan, ya sea libres o en una cápsula, en o cerca del sitio de la lesión del CNS.

Una vez que se administran las composiciones ya sea como mezclas o proteínas de fusión, la degradación de los CSPG elimina las moléculas inhibidoras que bloquean el crecimiento de neuritas y permiten la regeneración de neuritas en el área afectada. Por ejemplo, la condroitinasa AC y la condroitinasa B degradan CS y DS, respectivamente, dando como resultado disacáridos insaturados sulfatados. La condroitinasa AC escinde el CS en 1, 4 enlaces glicosídicos entre N-acetilgalactosamina y ácido glucurónico en el esqueleto de polisacáridos del CS. La escisión se produce mediante eliminación beta en un patrón de acción endolítica aleatoria. La condroitinasa B escinde el enlace de ácido idurónico de 1, 4 galactosamina en el esqueleto polisacárido de DS. La escisión de tanto CS como DS se produce a través de un procedimiento de eliminación beta que diferencia estos mecanismos enzimáticos de las enzimas degradantes de GAG de mamíferos. La condroitinasa ABCI, condroitinasa ABCII, son exo y endoliasas que escinden tanto CS como DS. La eliminación de CS y DS de la cicatriz glial permite la regeneración de excrecencias de neuritas en el área lesionada.

Se pueden usar mezclas de cualquiera de estos polipéptidos de fusión para proporcionar un tratamiento terapéutico para lesiones y trastornos del CNS que pueden incluir, pero no se limitan a, lesión por contusión, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión del plexo braquial, amblioplia, lesiones de la médula espinal. Las lesiones de la médula espinal incluyen enfermedades y lesiones traumáticas, tales como el aplastamiento de neuronas provocado por un accidente automovilístico, caída, contusión o herida de bala, así como otras lesiones. La práctica de los presentes métodos puede conferir beneficios clínicos al mamífero tratado, proporcionando mejoras clínicamente relevantes en al menos una de las funciones de coordinación motora y percepción sensorial del sujeto. Las mejoras clínicamente relevantes pueden variar desde una mejora detectable hasta una restauración completa de una función deteriorada o pérdida del CNS.

La regeneración de las células nerviosas en el área del CNS afectada permite el retorno de la función motora y sensorial. La mejora clínicamente relevante variará desde una mejora detectable hasta una restauración completa de una función nerviosa deteriorada o perdida, variando con los pacientes individuales y las lesiones.

Una variante de una proteína o fragmentos de la misma se refiere a una molécula sustancialmente similar ya sea a la proteína completa o un fragmento, que posee una actividad biológica que es sustancialmente similar a una actividad biológica de la proteína o fragmentos del complemento. Una molécula es sustancialmente similar a otra molécula si ambas moléculas tienen estructuras sustancialmente similares o si ambas moléculas poseen una actividad biológica similar.

Las variantes de la proteína del complemento o sus fragmentos se producen por medios químicos o recombinantes. También se pueden preparar variantes de los polinucleótidos construidos para expresar proteínas de fusión. Las variantes pueden incluir, por ejemplo, deleciones de, o inserciones o sustituciones de residuos de aminoácidos dentro de la secuencia de aminoácidos, o deleción, sustitución o inserción de ácidos nucleicos de una secuencia que codifica una proteína de fusión particular o dominio de polipéptido en la proteína de fusión. Por ejemplo, en algunos casos, la

eliminación de uno o más residuos de aminoácidos de un polipéptido de condroitinasa se puede realizar sin un cambio significativo en su actividad de degradación de CSPG. Los cambios sustanciales en las propiedades funcionales, como la degradación de proteoglicanos o la actividad de bloqueo contra los inhibidores del crecimiento de axones, se realizan seleccionando sustituciones que son menos conservadoras, esto es. que difieren más significativamente en su efecto sobre el mantenimiento de la estructura, carga o hidrofobicidad del esqueleto peptídico en el área de sustitución.

No se espera que la mayoría de las deleciones, inserciones y sustituciones produzcan cambios radicales en las características de la molécula de proteína; sin embargo, cuando sea difícil predecir el efecto exacto de la sustitución, deleción o inserción antes de hacerlo, un experto en la técnica apreciará que el efecto se evaluará mediante ensayos de cribado de rutina. Por ejemplo, un cambio en el carácter de regeneración de axones de la molécula de polipéptido, a través de más o menos degradación de proteoglicanos, se puede medir con pruebas de recuperación funcional, así como ensayos de HPLC para detectar productos de digestión de disacáridos de CSPG.

La presente divulgación se refiere al uso de una molécula de degradación de proteoglicanos, una proteína tat del VIH o un polipéptido derivado de tat, o una combinación de estos como una mezcla o proteína de fusión para administrar una molécula de interés en el CNS o un sitio en el CNS donde se ha producido daño al tejido neuronal por enfermedad o trauma. En particular, el sitio del daño en el CNS es donde se produjo la cicatrización como resultado de una contusión. La molécula de interés, denominada opcionalmente agente o molécula de carga, puede ser una molécula terapéutica que promueva la plasticidad, el crecimiento de axones, una molécula de diagnóstico o una molécula que degrada los proteoglicanos. En el caso de una proteína de fusión que tiene un dominio de polipéptido de transducción de proteínas como la proteína tat de HTV, se pueden administrar moléculas terapéuticas para la regeneración de axones a través de la barrera hematoencefálica o se pueden administrar moléculas que degradan proteoglicanos a las células para degradar las reservas celulares de proteoclicanos y promover la regeneración del axón.

Los polipéptidos de transporte de esta divulgación se pueden unir ventajosamente a moléculas de carga mediante reticulación química o mediante fusión genética. Un residuo de cisteína terminal único es un medio preferido de reticulación química. Según algunas realizaciones preferidas, el terminal carboxi de la unidad estructural de transporte se fusiona genéticamente con el terminal amino de la unidad estructural de carga. La realización de la presente divulgación consiste en una metionina amino terminal seguida de los residuos tat 47-58, seguido de un polipéptido condroitinasa.

Se apreciará que los 86 aminoácidos completos que componen la proteína tat pueden no ser necesarios para la actividad de absorción de tat. Por ejemplo, se puede usar un fragmento de proteína o un péptido que tiene menos de 86 aminoácidos, pero que exhibe captación en las células y o puede cruzar la barrera hematoencefálica, se puede usar (un fragmento o porción de tat funcionalmente eficaz). Por ejemplo, la proteína tat que contiene los residuos 1-72 puede ser suficiente para la actividad de absorción y los residuos tat 1-67 pueden mediar en la entrada de una proteína heteróloga en las células. El péptido sintético que contiene los residuos de tat 1-58 puede tener actividad de absorción.

El péptido tat puede ser una secuencia de aminoácidos única (esto es, continua) presente en la proteína tat o puede ser dos o más secuencias de aminoácidos que están presentes en la proteína tat, pero en la proteína de origen natural están separadas por otras secuencias de aminoácidos. Como se usa en este documento, la proteína tat incluye una secuencia de aminoácidos de origen natural que es la misma que la de la proteína tat de origen natural, su equivalente funcional o fragmentos funcionalmente equivalentes de la misma (péptidos). Tales equivalentes funcionales o fragmentos funcionalmente equivalentes pueden poseer una actividad de captación en la célula o a través de la barrera hematoencefálica que es sustancialmente similar a la de la proteína tat de origen natural. La proteína Tat se puede obtener de fuentes naturales o se puede producir usando técnicas de ingeniería genética o síntesis química.

La secuencia de aminoácidos de la proteína tat del VIH de origen natural se puede modificar, mediante la adición, deleción y/o sustitución de al menos un aminoácido presente en la proteína tat de origen natural, para producir proteína tat modificada (también denominada en este documento como proteína o polipéptido tat). De este modo, se pueden producir análogos de proteína tat modificada o péptidos tat con mayor estabilidad usando técnicas conocidas. Por lo tanto, las proteínas o péptidos tat pueden tener secuencias de aminoácidos que son sustancialmente similares, aunque no idénticas, a las de la proteína tat de origen natural o porciones de la misma. Además, se puede agregar colesterol u otros derivados lipídicos a la proteína tat para producir una tat modificada que tiene una mayor solubilidad en la membrana.

La proteína tat de HTV-1 de origen natural tiene una región (aminoácidos 22-37) en la que 7 de los 16 aminoácidos son cisteína. Esos residuos de cisteína son capaces de formar enlaces disulfuro entre sí, con residuos de cisteína en la región rica en cisteína de otras moléculas de proteína tat y con residuos de cisteína en una proteína de carga o la unidad estructural de carga de un conjugado. Esta formación de enlaces disulfuro puede provocar la pérdida de la actividad biológica de la carga. Adicionalmente, incluso si no hay posibilidad de enlaces disulfuro a la unidad estructural de carga (por ejemplo, cuando la proteína de carga no tiene residuos de cisteína), la formación de enlaces disulfuro entre polipéptidos de transporte puede conducir a la agregación e insolubilidad del polipéptido de transporte, el conjugado del polipéptido de transporte-carga, o ambos. La región rica en cisteína tat se puede suprimir para evitar la formación de enlaces disulfuro y prevenir la agregación y la insolubilidad del polipéptido de transporte, el conjugado del polipéptido de transporte-carga o ambos.

La condroitinasa también es capaz de promover la plasticidad en regiones del CNS con PNN significativamente denso, incluyendo corteza, tectum, hipocampo y médula espinal. Es razonable que alguna combinación de efectos, incluida la

regeneración, la germinación y la plasticidad, sean responsables de la mejora de la función después de la SCI con el tratamiento con condroitinasa o el tratamiento con moléculas de fusión, incluida la condroitinasa u otra molécula degradadora de proteoglicanos.

NbR_{27-311}:Nogo es un componente de mielina de alto peso molecular que inhibe el crecimiento de neuritas. La región amino terminal (Nogo66) es la parte de la molécula que está específicamente asociada con la inhibición del crecimiento de neuritas. Los métodos de clonación de expresión revelaron que el receptor de Nogo66 (NgR) es una glicoproteína anclada a GPI expresada principalmente en neuronas. NgR interactúa no solo con Nogo, sino también con otros inhibidores asociados a la mielina tales como MAG y MOG. Debido a su papel central en las propiedades inhibidoras de la mielina en las neuronas, NgR ha sido el objetivo de enfoques para antagonizar sus interacciones con sus ligandos. El segmento soluble de NgR interactúa con Nogo66, MAG y MOG. La región abarca los residuos 27-311 y, por lo tanto, este fragmento de NgR puede actuar como un receptor señuelo que interferirá con la inhibición de neuronas asociada a la mielina. Si NgR_{27-311} se une a una molécula que degrada proteoglicanos como la condroitinasa ABCI para formar una proteína de fusión quimérica, se esperaría que el dominio de polipéptido NgR_{27-311} de la proteína de fusión limite la inhibición asociada a la mielina del crecimiento de neuritas y promueva la regeneración axonal en las regiones de condroitinasa digeridas con condroitinasa de una lesión de la médula espinal.

Para el (NgR_{27-311}) clonado, la región precisa de interés o los fragmentos se pueden derivar del clon inicial. La actividad biológica de NgR_{27-311}, sus fragmentos y polipéptidos de fusión que incluyen NgR_{27-311} se pueden confirmar usando un ensayo *in vitro* para el colapso de conos de crecimiento en neuronas. Se ha establecido el ensayo de colapso del cono de crecimiento y la adición de MAG o Nogo66 provoca el colapso de los conos de crecimiento de una manera dependiente de la dosis. Si NgR_{27-311}, sus fragmentos y polipéptidos de fusión, incluido NgR_{27-311}, son activos, si son biológicamente activos, entonces deberían inhibir el colapso del cono de crecimiento mediado por MAG y Nogo66. Los datos del colapso del cono de crecimiento se pueden recopilar mediante la inspección de fotomicrografías de neuronas DRG en respuesta a Nogo66 y MAG.

El polipéptido L1 es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas de moléculas de adhesión celular y se expresa en axones en crecimiento, células progenitoras gliales y células de Schwann durante toda la vida, pero sólo tiene una expresión limitada en el CNS. L1 interactúa consigo mismo y con otras moléculas extracelulares, tales como el receptor FGF, para promover la fasciculación y el crecimiento de neuritas. La expresión de L1 generalmente se asocia con un entorno permisivo para la regeneración axonal, la región precisa de interés, o los fragmentos de L1 se pueden derivar del clon inicial. Por ejemplo, las células de Schwann que expresan L1 apoyan la regeneración de nervios periféricos y se observa crecimiento axonal en los nervios ópticos de ratones transgénicos que expresan L1 en astrocitos pero no en nervios ópticos de tipo salvaje. Los fibroblastos diseñados para expresar L1 apoyan el crecimiento axonal cuando se trasplantan a la médula espinal. Finalmente, una forma soluble de L1 ligada a Fc promovió la recuperación funcional después de SCL aguda. Si L1 está ligada a una molécula de degradación de proteoglicanos como la condroitinasa ABCI en una proteína de fusión, es razonable esperar que la proteína de fusión promueva la regeneración axonal en las regiones de digestión de condroitinasa de una lesión de la médula espinal

Las neuregulinas y sus receptores comprenden un factor de crecimiento diverso y un sistema receptor de tirosina quinasa que se ha demostrado que es esencial para la organogénesis en el CNS, el epitelio muscular y otros tejidos. GGF2 es una isoforma soluble del gen de la neuregulina 1. Inicialmente se caracterizó como un mitógeno de células de Schwann 32, pero estudios posteriores han demostrado acciones directas sobre oligodendrocitos, neuronas y otros tipos de células. GGF2 disminuye la desmielinización y la inflamación y mejora la remielinización en un modelo de ratón para la esclerosis múltiple. En base a estos resultados, es razonable esperar que un GGF2 humano recombinante sea un tratamiento potencial para la desmielinización asociada con la SCI. Con GGF2 está ligado a una molécula degradante de proteoglicanos como condroitinasa ABCI, es razonable esperar que promueva la remielinización de axones en regiones digeridas con condroitinasa de una SCL

Tabla 2. Ejemplos de fragmentos de GGF2 no limitantes para expresión en *E. coli* para su uso en composiciones y composiciones de polipéptidos de fusión.

Construcción	Dominio	Secuencia de nucleótidos	Secuencia de aminoácidos	Peso Mol.
GGF2-FL	Longitud total GGF2		M1-E422	46kDa
GGF2/1	Dominio Ig + dominio EGF	748-1206	L250-C402	16.8 kDa
GGF2/2	Dominio Ig a extremo C	748-1266	L250-E422	19 kDa
GGF2/3	Dominio EGF	1048-1206	T350-C402	5.7 kDa

La eficacia de una composición de la presente divulgación, tal como una molécula de degradación de proteoglicanos y una molécula que bloquea la actividad de un inhibidor del crecimiento de axones, ya sea como una mezcla o como una proteína de fusión, se puede evaluar usando un modelo de SCI de rata validado en tres niveles diferentes de gravedad de la SCI.

Una molécula de degradación de proteoglicanos como la condroitinasa ABCI está disponible comercialmente en pequeñas cantidades como una enzima derivada de forma natural (Seikagaku Corporation) y se puede preparar mediante un sistema de producción recombinante para que tenga esencialmente la misma actividad que la enzima purificada de *Proteus*

vulgaris. El ADN genómico se puede aislar de *Proteus vulgaris* usando el kit DNeasy Tissue (Qiagen). Los cebadores de PCR se pueden sintetizar con un sitio de restricción Ndel en el extremo 5' y un sitio BamHI en el extremo 3' con secuencias 5'- CAT ATG GCC ACC AGC MT CCT GCA TTT G-3'(F2) y 5'- GGA TCC TCA AGG GAG TGG CGA GAG-3'(R) respectivamente, para sintetizar la proteína madura. Los productos de PCR de 3.0 kb se pueden ligarse en el vector pCR 2.1 (kit de clonación TOPO, Invitrogen) y transformarse en células competentes DH5a (Invitrogen). El ADN plasmídico se puede aislar a partir de un número de clones seleccionados mediante digestión con la enzima de restricción EcoRI. La integridad de un gen preparado de esta manera se puede confirmar mediante secuenciación repetida de ADN.

La secuencia de condroitinasa ABCI se puede clonar en un vector PET (Novogen) para su expresión en *E. Coli*. Después de la inducción de la expresión génica con IPTG, las bacterias se pueden lisar mediante sonicación con la extracción concomitante de condroitinasa ABCI con Triton X-1 14/PBS. Los inventores descubrieron que la mayor parte de la condroitinasa ABCI recombinante se encontró en la fracción citosólica del lisado de células bacterianas que permitió el desarrollo de un protocolo de purificación de condroitinasa ABCI que produce una enzima con alta actividad con altos rendimientos. El protocolo incluye cromatografía de intercambio catiónico como una etapa de captura y filtración en gel como etapa de pulido. Después de estas etapas, la condroitinasa ABCI alcanza una pureza de ~95 %. La filtración por membrana de intercambio aniónico (Intercept Q, Millipore) se puede usar para la eliminación de endotoxinas y ADN del huésped. Se espera que esta etapa elimine aproximadamente el 75 % de la endotoxina. Después de la filtración, la condroitinasa ABCI se puede dializar en solución reguladora volátil, pH 8.0 y liofilizar hasta sequedad. El producto final es estable a -70 °C para almacenamiento a largo plazo. El cABCI purificado es una proteína muy básica con pI-9.5 según se determina mediante análisis IEF-PAGE de las muestras del lisado celular crudo.

Se puede usar una variedad de métodos analíticos para comparar la actividad enzimática de la versión recombinante de condroitinasa ABCI con la de una forma comercialmente disponible de la enzima (Seikagaku Corporation) purificada de *Proteus vulgaris*. Los métodos se pueden adaptar para evaluar la actividad de proteínas de fusión que incluyen polipéptidos que degradan proteoglicanos como condroitinasa. Las mediciones de actividad específica se obtuvieron usando un ensayo espectrofotométrico aceptado que mide el cambio en la absorbancia debido a la producción de productos de reacción a partir de la degradación de proteoglicanos. La forma recombinante de condroitinasa ABCI tenía aproximadamente un 25 % más de actividad específica que la condroitinasa ABCI de Seikagaku. La cromatografía de exclusión por tamaño se puede usar para comparar las propiedades hidrodinámicas de las enzimas. Los perfiles de elución de la enzima recombinante fueron idénticos a los de la enzima de origen natural.

Se puede usar una forma de zimografía para caracterizar adicionalmente la enzima y se puede adaptar para la caracterización de las proteínas de fusión. Los geles de poliacrilamida se pueden polimerizar en presencia de agrecano, un sustrato para la condroitinasa ABCI. Las muestras de enzimas se pueden resolver en los geles impregnados con agrecano mediante electroforesis en presencia de SDS. A continuación, los geles se pueden someter a una etapa de renaturalización en la que se extrajo el SDS y se dejó que las enzimas se replegaran. La enzima se replega y recupera la actividad, luego digiere agrecano dentro del gel y la pérdida resultante de carbohidratos en esa región del gel puede visualizarse mediante una tinción específica de carbohidratos. Se esperaría una pérdida similar de carbohidratos en el gel para las formas activas de una proteína de fusión que incluye una porción de polipéptido que degrada los proteoglicanos. En el caso de la condroitinasa ABCI recombinante, su actividad se puede visualizar como una mancha clara en el zimograma. Los resultados de la zimografía fueron consistentes con el análisis espectrofotométrico que demuestra que la forma recombinante de condroitinasa ABCI tiene la misma o mayor actividad específica que la forma natural.

Se pueden usar métodos de HPLC para detectar los cuatro y seis disacáridos sulfatados (Δ4DS y Δ6DS, respectivamente) liberados como resultado de la digestión con condroitinasa ABCI de CSPG. Los dos disacáridos se pueden resolver eficazmente mediante cromatografía de intercambio aniónico. El ensayo de HPLC se ha validado al demostrar que la cuantificación de Δ4DS y Δ6DS de los cromatogramas produce una relación lineal con las cantidades inyectadas en la HPLC. La producción de Δ4DS y Δ6DS a partir de la digestión con CSPG está directamente relacionada con la cantidad de actividad específica de condroitinasa determinada por el ensayo espectrofotométrico descrito anteriormente. Este ensayo se puede usar como un medio sensible y preciso para cuantificar independientemente Δ4DS y Δ6DS liberados por digestión con condroitinasa de una variedad de sustratos y también se puede usar para determinar la actividad de polipéptidos de condroitinasa en una proteína de fusión.

Otro ensayo funcional que se puede realizar para caracterizar la actividad del polipéptido de proteoglicano es cuando las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) se siembran en placa sobre agrecano o agrecano tratado con un proteoglicano como condroitinasa ABCI. Se espera que las neuronas sembradas en placa sobre agrecano no se adhieran a la placa y no extiendan los axones. Por el contrario, se esperaría que las neuronas sembradas en placas sobre agrecano tratadas con un polipéptido que degrada los proteoglicanos como condroitinasa ABCI en una composición o como parte de un polipéptido de fusión se adhieran a la superficie y extiendan los axones. Se cree que el extenso crecimiento de axones, que se observa para la condroitinasa ABCI, se debe a la digestión de los carbohidratos en la proteína del núcleo de agrecano que crea un sustrato más permisivo para el crecimiento de axones.

El modelo de contusión de rata de SCI es un modelo clínicamente relevante y se puede usar para evaluar la eficacia de las proteínas de fusión y otras composiciones de la presente invención para promover la regeneración de axones. Con una SCI de contusión, las células se destruyen, se produce una hemorragia y comienza la inflamación. Las células destruidas son eliminadas por los macrófagos y comienza una gliosis reactiva. Se forma una cavidad quística y la gliosis

madura y se convierte en una cicatriz glial. La mielina en el área se destruye y muchas neuronas locales que no se destruyen quedan en un estado desmielinizado.

El modelo de compresión con fórceps de SCI es un modelo de contusión desarrollado y caracterizado. Este modelo ha sido validado y da como resultado lesiones muy similares a los modelos impactadores usados más ampliamente. El modelo puede implicar una compresión con fórceps a nivel vertebral T9/T10. Los fórceps comprimen el cordón a un ancho de 0.9, 1.3 o 1.7 mm durante 15 segundos. Estos tres niveles de compresión permiten una lesión grave, leve o moderada. Este modelo ha sido validado usando la prueba locomotora de campo abierto y el sistema de puntuación de Basso, Bresnahan y Beattie (BBB). También se caracterizó histológicamente. Las pruebas de comportamiento y la puntuación BBB demostraron que los fórceps producen una lesión altamente reproducible, con una recuperación similar a la observada con los modelos impactadores. Estos datos de prueba y puntuación demuestran que el modelo de compresión de fórceps es comparable a otros modelos de contusión y suficientemente reproducible para usarse como un modelo experimental de SCI y se puede usar para la evaluación de composiciones de la presente divulgación.

El tejido de animales lesionados por compresión con fórceps se puede procesar histológicamente para examinar la formación de quistes, cicatrices gliales y conservación de materia blanca. Al igual que con otros modelos de SCI por contusión, se forma un quiste central después de la lesión, con un tamaño que aumenta con el aumento de la gravedad de la lesión (disminución de la brecha del fórceps). Alrededor del quiste se forma una cicatriz glial que se caracteriza por astrogliosis (GFAP), activación de macrófagos y pérdida de mielina.

Se ilustrarán diversos aspectos de la presente divulgación con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra cómo se puede administrar, estudiar y demostrar que una molécula degradadora de proteoglicanos muestra una mejora funcional en animales que tienen una lesión por contusión modelo.

El modelo de compresión con fórceps de SCI es un modelo de contusión desarrollado y caracterizado. Este modelo ha sido validado y da como resultado lesiones muy similares a los modelos impactadores usados más ampliamente. El modelo puede implicar una compresión con fórceps a nivel vertebral T9/T10. Los fórceps comprimen el cordón a un ancho de 0.9, 1.3 o 1.7 mm durante 15 segundos. Estos tres niveles de compresión permiten una lesión grave, leve o moderada.

Las ratas se lesionaron con el modelo de compresión de fórceps en las vértebras T9/T10/En el momento de la cirugía se colocó un catéter intratecal para la administración de condroitinasa. Los animales se trataron todos los días durante una semana y luego en días alternos durante una semana con 0.06 U/dosis de condroitinasa ABC I (Seikagaku), penicilinasa o líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF). Las dosis y los controles se obtuvieron de Bradbury et al., 2002. El comportamiento se evaluó usando pruebas locomotoras en campo abierto y el sistema de puntuación BBB en el día 2 y luego semanalmente después de la lesión durante diez semanas.

La figura 5A que se muestran son puntuaciones BBB medias para animales tratados con condroitinasa ABC I, penicilinasa y aCSF. Las ratas tratadas con aCSF o penicilinasa se recuperaron hasta una puntuación BBB media de aproximadamente 4. Las ratas tratadas con condroitinasa se recuperaron hasta una puntuación BBB media de aproximadamente 8. Múltiples animales se recuperaron hasta puntuaciones superiores a 10, lo que indica una entrada supraespinal. Las puntuaciones de condroitinasa fueron significativamente diferentes de ambos grupos de control por ANOVA y Tukey post hoc.

El tejido de estos animales se procesó inmunohistoquímicamente para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) para evaluar la arquitectura general de la cicatriz. El tejido también se tiñó con una tinción de Weil y una tinción de degeneración de plata para evaluar la mielina y la degeneración de neuronas, respectivamente. Curiosamente, no se observaron diferencias obvias en estos parámetros entre los tejidos tratados experimentales y de control.

En la figura 5B la gran lesión que comprende varios segmentos y la preservación en el cordón ventral. La tinción de Weil reveló una desmielinización extensa tanto en los animales tratados como en los no tratados. Las imágenes GFAP (conjunto medio) demuestran la extensión de la cicatriz que se forma después de una lesión con fórceps. La mancha de degeneración de plata amino cúprica inferior demuestra la vasta degeneración neural que se extiende tanto rostral como caudalmente después de la lesión. De nuevo, no se observaron diferencias obvias entre los tejidos tratados con condroitinasa y los de control.

Se han realizado experimentos preliminares adicionales a niveles de lesión moderados y se observó una mejora significativa en la actividad locomotora en campo abierto con el tratamiento con condroitinasa. Los animales que recibieron condroitinasa ABCI se recuperaron hasta una puntuación BBB media de 9.1 a diez semanas después de la lesión, en comparación con 7.1 para los controles con penicilinasa. La consistencia de los datos (SEM de 0.6 y 0.3, respectivamente) y la región de puntajes en la escala BBB hacen que este cambio de 2 puntos no solo sea estadísticamente significativo, sino también clínicamente significativo. Una puntuación de 9 indica colocación plantar con soporte de peso o soporte de peso frecuente o constante con etapa dorsal, mientras que una puntuación de 7 indica movimiento de cada articulación en la extremidad trasera pero sin soporte de peso y sin barrido constante de las extremidades. Un examen de las puntuaciones de los animales individuales a las diez semanas muestra que 6 de 12 animales en el grupo de condroitinasa

se recuperaron a puntuaciones de 9 o más, mientras que solo uno de 12 animales en el grupo de penicilinasa se recuperó a una puntuación de 9. Un animal de cada grupo se eliminó del análisis porque su puntuación nunca llegó a superar los 2.5, lo que indica una gravedad de la lesión fuera de las normas del modelo. La figura 5C y la figura 5D incluye un gráfico de dispersión de puntuaciones a las 10 semanas para cada animal en los grupos de tratamiento con penicilinasa y condroitinasa para la lesión moderada. Las medias de grupo se muestran a continuación.

Los resultados muestran en este estudio bien controlado, que la condroitinasa mejora la función locomotora de campo abierto en ratas que se lesionaron con el modelo de compresión de fórceps en T9/T10 vertebral. Los animales se recuperaron con puntuaciones BBB medias de 9.7 y 9.9 para los grupos de penicilinasa y condroitinasa, respectivamente. Este estudio demuestra un efecto significativo en niveles de lesiones graves y moderadas, pero no en niveles de lesiones leves. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el estudio de lesiones leves (fórceps de 1.3 mm). No está claro si la condroitinasa no es eficaz con una lesión leve, si la condroitinasa efectuó cambios que no fueron evaluados adecuadamente por las pruebas locomotoras de campo abierto, tales como la longitud de la zancada, la ubicación de las patas, las funciones sensoriales o autonómicas. El análisis preliminar de la histología de los animales en este estudio confirmó la colocación de los catéteres y las lesiones en cada animal. Los experimentos en curso que sacrifican animales en puntos de tiempo después de la lesión con y sin tratamiento con condroitinasa caracterizarán el contenido de CSPG de la cicatriz y los efectos de la digestión con condroitinasa sobre la expresión del antígeno stub. Los experimentos futuros ampliarán la batería de pruebas de comportamiento y examinarán el cordón en busca de evidencia de regeneración con el rastreo del tracto.

Se realizaron dos estudios de toxicidad aguda en ratas. El primero fue un estudio intravenoso (IV) en el que se inyectaron a las ratas 0, 0.2, 0.775 o 7.775 mg/kg de condroitinasa ABCI. En el segundo estudio, se colocaron catéteres intratecales (IT) sobre la médula espinal usando los mismos métodos empleados en los estudios de SCI en animales y se administraron 0.06, 0.6 y 6.0 unidades de condroitinasa ABCI a través de los catéteres IT. Estas dosis fueron 1, 10 y 100 veces mayores que las concentraciones locales estimadas de condroitinasa ABCI logradas con catéteres IT en los experimentos SCI. Se controlaron el dolor y la angustia de los animales y se adquirieron diariamente los pesos corporales. No se observaron reacciones manifiestas durante o inmediatamente después de la dosificación de condroitinasa ABCI. No se observó hinchazón, inflamación, hematomas o necrosis en el lugar de la inyección para el experimento intravenoso. No se observaron cambios en la temperatura corporal en los animales tratados por vía IT. No se observaron alteraciones en la alimentación, el aseo o las vocalizaciones. Se evaluó el comportamiento motor de los animales en una piscina abierta. El personal de cuidado animal o los especialistas en comportamiento no notaron anomalías. Los animales no mostraron signos de dolor o hinchazón de las articulaciones. No hubo diferencias significativas en el cambio de peso entre los grupos de tratamiento. Los resultados demuestran que el tratamiento con condroitinasa ABCI no está asociado con toxicidad aguda usando dosis IV e IT sustancialmente mayores que las dosis IT eficaces.

Ejemplo 2

Este ejemplo describe la preparación del agonista del receptor de Nogo, la proteína de adhesión de células neurales L1 y los dominios de polipéptidos GGF2 que se pueden usar para las composiciones y proteínas de fusión de la presente divulgación.

Se seleccionó una porción soluble del receptor Nogo humano que abarca los aminoácidos 27 a 311 (NgR_{27-311}) ya que se ha demostrado que inhibe la unión de Nogo66, MAG y MOG a NgR unido a la membrana. Se diseñaron cebadores flanqueando esta región y se realizó RT-PCR usando ARN del hipocampo humano (BD Biosciences). La región de 1.05 kb se amplificó y purificó con éxito.

Se preparó L1 a través de una línea celular CHO del laboratorio de la Dra. Melitta Schachner que secreta L1 humana como una proteína de fusión con Fc humana (L1-Fc). Las células se cultivaron en botellas rotativas y luego se purificó L1-Fc del medio acondicionado usando cromatografía en columna de afinidad de proteína A. La pureza de L1-Fc se evaluó mediante SDS-PAGE y se observó una única banda al peso molecular apropiado. La actividad biológica de L1-Fc se confirmó usando un ensayo de crecimiento de neuritas. Las placas de cultivo de tejidos se recubrieron con ya sea poli L-lisina o L1-Fc y luego se aislaron células granulares cerebelares de ratas del día 10 postnatal y se colocaron en cultivo sobre los sustratos. Se observó que las neuronas colocadas sobre el sustrato L1-Fc exhibieron un número sustancial de neuritis prolongada en comparación con los controles del sustrato de polilisina. Estos resultados demuestran que la L1-Fc producida es biológicamente activa en la promoción del crecimiento de neuritas. Este ensayo de crecimiento de neuritas se usará para evaluar la actividad biológica relacionada con la porción L1 de la proteína de fusión condroitinasa ABCI.

Se obtuvo de CeNes una línea celular CHO que secreta una forma soluble de glicoproteína GGF2 de longitud completa. Se completó una amplia optimización de los medios y métodos de purificación para obtener GGF2 esencialmente pura y biológicamente activa. Se desarrollaron un número de métodos analíticos para caracterizar la GGF2, incluidos SDS-PAGE, enfoque isoeléctrico, mapeo de péptidos y análisis de carbohidratos. Por ejemplo, un gel SDS-PAGE de GGF2 reducido y no reducido; el aislado está esencialmente libre de proteínas contaminantes y muestra el peso molecular y la estructura monomérica esperados. La actividad biológica de GGF2 se ensayó usando un método de proliferación de células de Schwann de rata primaria y el efecto esperado se obtuvo de forma reproducible con cuatro lotes independientes de GGF2. Se desarrolló otro ensayo funcional que mide la fosforilación de la quinasa Akt, un componente de señalización celular aguas abajo de la vía del receptor erbB. Se observó que existe una fosforilación dependiente de la dosis de la quinasa Akt.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la manipulación de condroitinasa ABCI para la construcción de quimeras.

La condroitinasa ABCI se clonó a partir de *P. vulgans* y se expresó en *E. coli*. Sorprendentemente, los intentos repetidos para crear proteínas de fusión N-terminal no tuvieron éxito porque la porción de fusión N-Terminal se escindió de la condroitinasa ABCI durante la síntesis. Sin embargo, se prepararon mutantes de deleción catalíticamente activos con etiquetas de fusión de His N-terminal denominadas ABC INΔ2O, ABC INΔ4O y ABCI-NΔ6O por deleción de 20, 40 y 60 aminoácidos respectivamente del extremo N de la proteína ABCI madura. A diferencia de la condroitinasa ABCI de longitud completa, los mutantes de deleción N-terminal son capaces de sintetizar una etiqueta 6xHis como una proteína de fusión N-terminal. También se observó que la deleción de 80 aminoácidos del extremo C-terminal formaba un mutante con actividad de degradación de proteoglicanos de condroitinasa ABCI como se probó en un ensayo de zimografía.

Las proteínas de fusión con NgR_{27-311} o L1 con una molécula de degradación de proteoglicanos tales como la condroitinasa ABCI usarán la expresión de mamíferos y se pueden realizar en células CHO. El ADNc de la condroitinasa ABCI se ha clonado en el vector pSECTag (Invitrogen) en el marco de lectura apropiado. Se puede desarrollar una línea celular CHO que tiene condroitinasa ABCI secretora y se puede ensayar la actividad catalítica del medio acondicionado mediante un ensayo de zimografía para confirmar que la condroitinasa ABCI expresada en células de mamífero es funcional. Se puede sintetizar una versión optimizada por codones de células de mamífero de condroitinasa ABCI mediante métodos conocidos en la técnica para su uso en la expresión de células CHO.

GGF2 es una variante empalmada del gen NRG1 expresado en el cerebro y la médula espinal de humanos adultos. Es una proteína glicosilada de masa molecular entre 66-90 kDa. Los inventores han descubierto que la GGF2 recombinante expresado en células CHO está altamente glicosilado y promueve la proliferación de células de Schwann *in vitro* y además que un dominio similar a EGF de NRG1 expresado en *E. coli* es completamente funcional para promover la proliferación y supervivencia de miocitos.

Los inventores han expresado fragmentos de GGF2 en *E. coli* como se describe en la sección de datos preliminares. Se puede determinar el dominio GGF2 específico responsable de la proliferación de células de Schwann y, de este modo, de la remielinización. Si los dominios de Ig y EGF juntos o por separado muestran actividad biológica *in vitro*, entonces se pueden usar para formar proteínas de fusión quiméricas.

Clonación y expresión de NgR_{27-311} en células CHO. Se aisló un fragmento NgR correspondiente a los residuos 1-359 mediante RT-PCR de ARN poli K de hipocampo humano (BD Biosciences) y su estructura puede confirmarse mediante secuenciación de ADN. El fragmento de gen correspondiente a los residuos 27-311 se puede clonar a partir del fragmento más grande y luego subclonarse en el vector pSECTag (Invitrogen) en el marco de lectura apropiado para expresar el fragmento como proteína secretora en células CHO. El ADN plasmídico que contiene el gen NgR_{27-311} se puede transfectar en células CHO y la línea celular que produce NgR_{27-311} se puede seleccionar bajo la presión de selección de higromicina B. Se puede construir un plásmido de expresión de quimera NgR_{27-311}-ABCI para la expresión en un sistema de expresión de células CHO usando métodos conocidos en la técnica

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra métodos que se pueden usar para purificar y aislar la condroitinasa ABCI expresada y los dominios GGF2 expresados en *E. coli*. Este método se puede aplicar a la purificación de proteínas de fusión quiméricas de la presente divulgación.

Los inventores han desarrollado un sistema de expresión recombinante de *E. coli* eficaz y un procedimiento de purificación para condroitinasa ABCI que podrían aplicarse para la purificación de derivados quiméricos de condroitinasa ABCI.

Por ejemplo, la expresión de varios dominios GGF2 en el huésped de expresión de condroitinasa ABCI, *E. Coli*. se ha preformado y se han probado los siguientes péptidos: aa250-402, aa250-422 y aa350-402. Estos péptidos expresados se encontraron en la fracción soluble de los lisados de *E. coli*. Es razonable esperar que los productos quiméricos finales de estos péptidos con condroitinasa ABCI en *E. coli* también sean solubles. Además, se espera que las características de carga de los productos quiméricos en comparación con la condroitinasa ABCI recombinante sean similares. De este modo, los valores teóricos del punto isoeléctrico (p1) para los péptidos GGF2 son 9.3 para aa250-402, 9.18 para aa250-422 y 7.55 para aa350-402. Se espera que la fusión de los dos primeros péptidos con condroitinasa ABCI dé como resultado proteínas quiméricas con valores de p1 todavía por encima de 9. En este caso, se espera que la cromatografía SP funcione bien como etapa de captura. El péptido GGF2 más pequeño, aa 350-402, reducirá el p1 de la quimera condroitinasa ABCI final a aproximadamente 8.4. Este cambio puede requerir la optimización de las condiciones de la etapa de captura.

Los productos quiméricos de condroitinasa ABCI con péptidos NgR_{27-311} y L1 se pueden expresar en un sistema de células CHO. Antes de la purificación de las proteínas quiméricas expresadas, las condiciones de crecimiento para la línea celular que produce las proteínas quiméricas NgR_{27-311} o L1 se optimizarán en medio libre de suero. Se puede realizar un estudio detallado de optimización de medios para determinar las condiciones de producción más altas. El volumen de escalado se puede decidir en base a la tasa de producción de las proteínas quiméricas (pg/célula/día). Los medios acondicionados de las diversas líneas celulares productoras de quimeras se pueden recolectar y someter a filtración de flujo tangencial.

La cromatografía de intercambio iónico se puede usar para capturar las proteínas secretadas de los medios acondicionados, la cromatografía de filtración en gel se puede usar como una etapa de purificación de pulido y luego se puede usar la filtración con membrana de intercambio aniónico para la eliminación de endotoxinas y ADN. En cada etapa, la eficacia de la purificación se analizará mediante SDS-PAGE y cuantificación espectrofotométrica de la concentración de proteína.

Ejemplo 5

Este ejemplo profético describe la evaluación *in vitro* de la actividad biológica de la quimera: cada quimera se puede ensayar para determinar la actividad enzimática de la condroitinasa y la actividad biológica específica de cada socio de fusión.

La primera etapa en el análisis puede emplear metodologías bioquímicas de proteínas convencionales para confirmar la fidelidad de la expresión génica. Estos incluyen SDSPAGE, lEE, espectrometría de masas y cromatografía de exclusión por tamaño.

La actividad específica de la quimera condroitinasa se puede determinar usando un ensayo espectrofotométrico estándar y aceptado uniformemente. La producción de productos de reacción a partir de la actividad catalítica de un polipéptido quimérico de condroitinasa se puede determinar midiendo la absorbancia del producto a una longitud de onda de 232 nm. Una mezcla de reacción típica consta de 120 microlitros de mezcla de reacción (Tris 40 mM, pH 8.0, acetato de Na 40 mM, caseína al 0.002 %) combinada con sustrato (5 microlitros de condroitina C 50 mM) y 1.5 microlitros de polipéptido de fusión quimérico de condroitinasa ABCI o muestra de prueba. El cambio en las unidades de absorbancia es la tasa inicial que se puede convertir en una unidad de medida de actividad.

Ensayo de HPLC de disacárido: se espera que la actividad catalítica del polipéptido quimérico de condroitinasa en un sustrato de CSPG libere dos especies de disacáridos sulfatados que incluyen α-ΔAUA- [1 → 3]-GalNAc-4S (Δ4DS) y α-ΔAUA-L1 → 3]-GalNAc-6S (α-Δ6DS). Estas especies se pueden resolver mediante HPLC y la cuantificación de los cromatogramas resultantes es una medida sensible y precisa de la actividad de la condroitinasa. Para realizar el ensayo, las muestras de reacciones de digestión de condroitinasa llevadas a cabo con condroitinasa de tipo salvaje y proteínas de fusión de condroitinasa se pueden clarificar por centrifugación y luego se pueden someter a un método de HPLC de intercambio aniónico validado como sigue. Se puede usar una columna analítica Dionex CarboPac PA-10 (4 x 250 mm) equipada con una columna de protección Dionex CarboPac PA-10 (4x 50 mm) con una fase móvil que consta de un gradiente de agua a pH 3.5 (solución reguladora A) y NaCl 2M, a pH 3.5 (solución reguladora B). La detección se puede establecer en una longitud de onda de 232 nm. Una tasa de flujo de 1 mL/minuto y un gradiente continuo de 45 minutos de 100 % A 100 % B proporciona una resolución aceptable de Δ4DS y Δ6DS. Se pueden generar curvas estándar usando cantidades conocidas de Δ4DS y Δ6DS.

La zimografía permite la resolución de proteínas por peso molecular con una evaluación concomitante de la actividad condroitinasa. Se puede polimerizar un gel de poliacrilamida al 10 % en presencia de 85 pg/ml de agrecano. Las muestras se pueden hervir en una solución reguladora de carga de SDS y luego los analitos se pueden resolver mediante electroforesis. Después de la separación, el gel se puede incubar durante 1 hora a temperatura ambiente en Triton X100 al 2.5 % y luego durante 16 horas a 37 °C en Triton X-100 nuevo al 2.5 %. Durante estas incubaciones, el SOS se puede extraer del gel y la condroitinasa se pliega y digiere el agrecano en sus inmediaciones. Después del procedimiento de replegamiento, el gel se puede teñir en busca de carbohidratos: El gel se puede incubar primero en cetilpiridinio al 0.2 % durante 90 minutos a temperatura ambiente y luego se puede transferir a azul de toludina al 0.2 % en 49:50:1 H2O, etanol y ácido acético 30 minutos. A continuación, el gel se puede desteñir completamente. Después de la decoloración, el gel se puede incubar durante la noche en una solución de 50 microgramos/ml de Stains-All (Sigma) en etanol al 50 %. La actividad de la condroitinasa se puede detectar como una mancha clara en el gel que coincide con el peso molecular de la enzima. Se ha demostrado que el tamaño del claro guarda una relación casi lineal con la actividad de la unidad.

La quimera $NgR_{27\text{-}311}$-condroitinasa se puede evaluar para determinar la actividad del receptor señuelo Nogo. El ensayo se puede usar para medir el colapso de los conos de crecimiento: los ganglios de la raíz dorsal (DRG) se disecan de las crías de rata Sprague Dawley del día 1 postnatal (PI) y se disocian en 200 U/ml de colagenasa I (Worthington) y 2.5 U/ml de dispasa. (Boehringer/Roche) 2 veces durante 30 min. a 37 °C. Se eliminan las enzimas y se puede agregar ADNasa (0.5 mg/ml) a los ganglios. La trituración se puede hacer con una punta de pipeta unida a un Pipetman de 1000 μl. La suspensión celular resultante se puede filtrar a través de un filtro celular de 40 micrómetros y centrifugar a 70xg durante 5 min. Las células se pueden volver a suspender en DMEM/FBS al 10 % y se pueden sembrar previamente durante 2 horas en una placa de cultivo de tejidos sin recubrimiento (1 00 mm de diámetro). Las neuronas no adherentes se extraen y se siembran en placas a 10,000 células/pocillo en una placa de 24 pocillos recubierta con Polilisina/laminina en Neurobasal/B27 libre de suero con 50 ng/ml de NGF. Después de 20 a 24 horas, se puede agregar MAG o Nogo66 en concentraciones variables durante 1 hora a 37 °C para inducir el colapso del cono de crecimiento. La quimera $NgR_{27\text{-}311}$-condroitinasa se puede agregar en diversas concentraciones para competir con MAG y Nogo66 y de este modo proteger a las neuronas del colapso del cono de crecimiento. Los cultivos se pueden fijar agregando un volumen igual de paraformaldehído al 8 %/sacarosa 0,6 M precalentado al medio durante 20 min., mientras que las células se mantienen en una placa caliente a 37 °C. Los conos de crecimiento se pueden marcar con faloidina AlexaS68 (Molecular Probes). En resumen, las células se pueden permeabilizar con Triton-X 100 al 0,1 % durante 5 min. a RT, bloqueado durante 20

min. en BSA al 1 % en PBS y se incubó en faloidina, diluida 1:40 en BSA al 1 %, en PBS durante 20 min. a RT. Las células se pueden lavar en PBS y montar en medio de montaje fluorescente (DAKO). El porcentaje de conos de crecimiento colapsados se determina analizando un mínimo de 100 conos de crecimiento por pocillo con un objetivo de 40x.

La actividad biológica de las proteínas de fusión de L1 se puede determinar usando un ensayo estandarizado de crecimiento de neuritas. Después de grabar un círculo de 25 mm en el centro de una placa de 35 mm tratada con cultivo de tejidos, se puede agregar 1 ml de 10 μg/ml de poli-lisina a cada círculo grabado e incubar a 37 °C, durante 60 minutos. La polilisina proporciona un control negativo para el crecimiento de neuritas. Los círculos grabados se pueden lavar 2 veces con la solución salina balanceada de Hank más calcio y magnesio (HBSS++) después del último enjuague; se colocan 1.2 μl de L1-Fc (0.6 uM, 0.3 μM, 0.15 μM, 0.075 μM) en las placas de Petri para que sirvan como control positivo y se pueden aplicar diversas concentraciones de la proteína de fusión L1-condroitinasa a las placas como muestras de prueba. Las placas se pueden incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. Las manchas se aspiran ligeramente, para no secarlas, e inmediatamente se lavan 2 veces con 1 ml de HBSS ++ y luego se agrega 1 ml de BSA al 1 % en PBS a cada círculo grabado. Después de aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente, los círculos grabados se pueden lavar 2 veces con HBSS++ y una vez con medio de bioensayo (NeuralBasal (Gibco) + suplementos de B27 (Gibco) + L-glutamina + ácido L-glutámico, penicilina y estreptomicina (100 U/ml) + 1 % de suero fetal bovino que permanecerá en las placas de Petri hasta el momento del ensayo. Para proporcionar neuronas a la placa sobre los sustratos se recolectan células granulares cerebelosas del día postnatal (PND) 9 o 10. Se extrae el cerebro del cráneo de 1 cría, y el cerebelo se separa del resto del tejido. Se extraen las meninges y el cerebelo se coloca en HBSS ++ helado. El tejido se pica y se tripsiniza con tripsina al 0.25 % durante 15 minutos a 37 °C. La acción de la tripsina se inhibe añadiendo 0.5 mg/ml de inhibidor de tripsina de soja (Gibco). El tejido se enjuaga con HBSS++ y se tritura usando una pipeta Pasteur estrechada con llama recubierta con EBS. Las células disociadas se sedimentan a 500xg durante 3 minutos, el sobrenadante se decanta y las células se resuspenden en 2 ml de medio de cultivo. Después de triturar ligeramente, la suspensión celular se coloca cuidadosamente en capas sobre un cojín de BSA al 3.5 % (en PBS) y se centrifuga a 500xg durante 3 minutos. Se aspira el sobrenadante y se resuspende las pellas en 2 ml de medio de cultivo. Se realiza un recuento de células y las células se diluyen hasta una concentración de trabajo final de $1.5x10^5$ células/ml. Se agrega una alícuota de 300 μl de células diluidas al centro de cada placa, lo que da como resultado una distribución uniforme de 6 x 10^4 células en toda la superficie del círculo grabado. Las células se dejan crecer durante 16 horas a 37 °C en un ambiente humidificado suplementado con CO_2 al 5 %. Al día siguiente, las placas se retiran de la incubadora a 37 °C, las células se fijan con paraformaldehído al 4 % y se registra el crecimiento de neuritas mediante fotomicroscopía.

Se pueden realizar ensayos de actividad biológica para GGF2 usando proliferación de células de Schwann. Se disecan los nervios ciáticos de crías de rata Sprague Dawley de tres días y se disocian en medio L-15 (Invitrogen) que contiene tripsina al 0.25 % y colagenasa de tipo I al 0.03 % (SIGMA) durante 15 minutos a 37 ºC. Los nervios se centrifugan a 400 xg durante 5 minutos y el medio de disociación se reemplaza por DMEM/FBS al 10 %. Los nervios se trituran usando una jeringa de 10 ml con una aguja de 21 g y posteriormente una aguja de 23 g. La suspensión celular se filtra a través de una malla de 40 μm colocada sobre la abertura de un tubo cónico de 50 ml. Las células se pueden centrifugar a 400xg durante 5 min, se pueden sembrar en un matraz T-75 recubierto de poli-D-lisina (PDL) a una densidad de aproximadamente 5 millones de células en 15 ml de DMEM/FBS al 10 %/PenStrep y se incuba a una incubadora a 37 °C regulada con 10 % de CO_2. Después de una incubación de 24 horas, las células se pueden lavar dos veces con DMEM/FBS al 10 % y volver a alimentar con medio de inhibición de fibroblastos que consiste en DMEM/FBS al 10 % y 10 μl/ml de arabinósido de citosina 1 mM (Ara-C). Después de un tiempo de incubación de 2 a 3 días, el medio de inhibición de fibroblastos se reemplaza por medio de crecimiento de células de Schwann (DMEM/FBS al 10 %/150 ng/ml de GGF2/forskolina 5 μM). Las células se pueden expandir y se congelan alícuotas de 2 x 10^6 células/ml en DMEM/DMSO al 10 %, FBS al 54 % en nitrógeno líquido. En el momento de su uso, las células de Schwann se descongelan y se siembran en placas a una densidad de aproximadamente 16,000 células/pocillo en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos recubierta con PDL en DMEM/FBS al 5 %. Después de aproximadamente 24 horas, se agrega GGF2 en diluciones seriadas que varían desde 100 ng/ml a 0.78 ng/ml que contienen forskolina 5 μM para establecer una curva estándar. También se pueden agregar muestras de proteínas de fusión GGF2 en diluciones en serie junto con forskolina 5 μM. Se agrega BrdU a 10 μM. Las células se incuban durante 48 horas en una incubadora de CO^2 al 10 %. Se puede usar un kit de ELISA BrdU de Roche Applied Science (No. de cat. 1 647 229) para detectar la proliferación de células de Schwann. Se vierte el medio de la placa y la placa se golpea ligeramente sobre papel de seda. Se agrega una alícuota de 200 μl/pocillo de Fix/Denat y se incuba durante 30 min a 15-25 °C. Se puede agregar una alícuota de 100 μl/pocillo de solución de trabajo anti-BrdU-POD (el anticuerpo liofilizado se disuelve en 1.1 ml de agua bidestilada y se diluye 1:100 con una solución de dilución de anticuerpo) e incubar durante 90 min a temperatura ambiente. Los pocillos se pueden lavar 3 veces con 200-300 μl/pocillo de solución de lavado. Se agrega una alícuota de 100 μl de solución de sustrato y se incuba durante 15 minutos o hasta que el desarrollo de color sea suficiente para la detección fotométrica. Las placas se leen en un lector de placas SpectraMax a 450 nm ya sea antes de la adición de la solución de parada a 370 nm o después de la adición de 50 ml de ácido sulfúrico 1N a cada pocillo.

ELISA de Akt [pS473]: Se cultivan células de glioma C6, obtenidas de ATCC, en DMEM/FBS al 10 % en un matraz T-75 hasta la confluencia. Después de la tripsinización, las células se siembran en una placa de 24 pocillos a una densidad de 500,000 células/pocillo en 0.5 ml de medio. Un día después de la siembra en placa, las células se tratan con GGF2 (lote: Glu de Lonza Biologics) en diluciones en serie que varían desde 0.78 a 100 ng/ml durante 30 minutos a 37 °C para establecer una curva estándar. Como control negativo, se agrega wortmanina, un inhibidor de la PI3-quinasa, a las células

a 10 nnM durante 30 minutos antes de la adición de GGF2. También se agregarán muestras de proteínas de fusión GGF2 en diluciones seriadas. Las células se lavan con PBS y luego se extraen con 100 µl de solución reguladora de extracción celular (Tris 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, $Na_4P_2O_7$ 20 mM, Na_3VO_4 2 mM, Triton X-100 al 1 %, glicerol al 10 %, SDS al 0.1 %, desoxicolato al 0.5 %, PMSF 1 mM, cóctel inhibidor de proteasa (Pierce)). Los extractos celulares se mantienen a -80 °C hasta su uso posterior. Se puede usar un kit ELISA de Biosource (Cat. # KHOO1 II) para medir los niveles de quinasa Akt fosforilada. Brevemente, se cargan 100 µl de una dilución 1:50 de muestras y una dilución en serie de estándares de Akt [pS473] en pocillos recubiertos previamente con anticuerpo anti-Akt durante 2 h a temperatura ambiente (RT) o durante la noche a 4 ºC. Se lavan los pocillos y se agrega el anticuerpo anti-Akt [pS473] y se incuban durante 1 hora. Después del lavado, se agrega a los pocillos antisuero anticonejo conjugado con HRP y se incuba durante 30 min. Después del lavado, se agrega cromógeno TMB a los pocillos y se incuba durante 30 min a RT antes de detener la reacción con la solución de parada. La placa se lee en un lector de placas SpectraMax a 450 nm. Las densidades ópticas se representan frente a los estándares de Akt [pS473] y la concentración de pAkt en las muestras C6 se deduce de la curva estándar.

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la construcción de una proteína de fusión del polipéptido condroitinasa y un péptido de transducción celular TAT.

La secuencia génica que codifica una enzima condroitinasa se puede unir funcionalmente al dominio de transducción de proteínas del VIH denominado péptido TAT. La construcción de ADN de fusión de genes quiméricos TAT-condroitinasa ABCI resultante se muestra en la figura 1. Se observó que durante la expresión bacteriana de esta construcción, el péptido TAT se eliminó de la enzima condroitinasa en algún punto de procesamiento durante el crecimiento bacteriano. También se observó la eliminación de péptidos unidos en el N-terminal n durante la expresión de una enzima ABCI de condroitinasa etiquetada con histidina en el N-terminal.

Se generaron mutantes de deleción de la enzima condroitinasa ABCI donde al mutante le faltaba un cierto número de aminoácidos de la porción N-terminal del polipéptido pero mantenía su actividad de degradación de proteoglicanos. Se observó que estas deleciones N-terminal mantenían una etiqueta de histidina que estaba unida al extremo N. Se espera que diversas construcciones de ADN de fusión de condroitinasa ABCI mutante con deleción de TAT se puedan expresar sin eliminar el polipéptido TAT durante la expresión. Por ejemplo, el péptido TAT se puede fusionar en el extremo N de mutantes de deleción como mutante de deleción ABCI-NΔ20 o ABCI-NΔ60. Sin desear limitarse a ninguna teoría, los inventores creen que la enzima degradante de proteoglicanos nativa contiene una secuencia señal que está unida al extremo N. Esta secuencia señal se elimina durante la producción natural en bacterias y en la producción de la enzima clonada en *E. coli*. Se cree que alguna señal dentro de los aminoácidos N-terminales indica a las bacterias que eliminen cualquier cosa adherida a este extremo.

Se puede preparar una construcción de ADN con el péptido TAT unido al extremo N de uno de los mutantes de deleción de condroitinasa y transferencia de Western y gel de proteína que muestre esta proteína y actividad expresadas.

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la difusión de moléculas en células y tejidos usando una composición que degrada proteoglicanos.

Se extrajo del cráneo un cerebro de una rata Sprague Dawley adulta y se dividió en cuartos en las secciones frontal derecha, frontal izquierda, posterior derecha y posterior izquierda, correspondientes aproximadamente a los lóbulos frontal (frontal) y occipito-parietal (posterior). (A) El cuarto frontal derecho se colocó en líquido cefalorraquídeo artificial (catálogo No. 59-7316; aparato de Harvard, Holliston, MA) que contenía la enzima beta-galactosidasa (catálogo No., G 5160; Sigma, St. Louis, MO) y condroitinasa ABC I a 0.5 U/ml (catálogo No. C 3667; Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas a 37 °C. El cuarto de cerebro se enjuagó varias veces en solución salina regulada con fosfato (PBS) y luego se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Catálogo No. Gal-S; Sigma, St. Louis, MO). Se dejó que se desarrollara la reacción sustrato-enzima (producto azul) durante 1 hora, y se enjuagó el cerebro varias veces en PBS y se cortaron losas del centro de cada bloque de cerebro usando navajas de afeitar rectas paralelas. (B) El cuarto frontal izquierdo se colocó en líquido cefalorraquídeo artificial (catálogo No. 59-7316; aparato de Harvard, Holliston, MA) que contenía la enzima beta-galactosidasa (catálogo No., G 5160; Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas a 37 °C. El cuarto de cerebro se enjuagó varias veces en solución salina regulada con fosfato (PBS) y luego se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Catálogo No. Gal-S; Sigma, St. Louis, MO). Se dejó que se desarrollara la reacción sustrato-enzima (producto azul) durante 1 hora, y se enjuagó el cerebro varias veces en PBS y se cortaron losas del centro de cada bloque de cerebro usando navajas de afeitar rectas paralelas. (C) El cuarto frontal derecho se colocó en líquido cefalorraquídeo artificial (Catálogo No. 59-7316; Aparato de Harvard, Holliston, MA) que contenía la enzima betagalactosidasa (Catálogo No., G 5160; Sigma, St. Louis, MO) y condroitinasa ABC I en 0.5 U/mi (Catálogo No. C 3667; Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas a 37 °C. El cuarto de cerebro se enjuagó varias veces en solución salina regulada con fosfato (PBS) y luego se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Catálogo No. Gal-S; Sigma, St. Louis, MO). Se dejó que se desarrollara la reacción sustrato-enzima (producto azul) durante 1 hora, y se enjuagó el cerebro varias veces en PBS y se cortaron losas del centro de cada bloque de cerebro usando navajas de afeitar rectas paralelas. (D) El cuarto trasero izquierdo se colocó en líquido cefalorraquídeo artificial (catálogo No. 59-7316; aparato de Harvard, Holliston, MA) que contenía la enzima beta-galactosidasa (catálogo No., G 5160; Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas. a 37 °C. El cuarto de cerebro se enjuagó varias veces en solución salina regulada con fosfato

(PBS) y luego se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Catálogo No. Gal-S; Sigma, St. Louis, MO). Se dejó que se desarrollara la reacción sustrato-enzima (producto azul) durante 1 hora, y se enjuagó el cerebro varias veces en PBS y se cortaron losas del centro de cada bloque de cerebro usando navajas de afeitar rectas paralelas. Las imágenes de cerebros se adquirieron en un escáner y se muestran en la figura 2 (I) (A-D).

Se remojaron hemisferios de cerebro de rata adulta en solución reguladora sola o que contenía 33 U/ml de condroitinasa ABCI (Acorda) durante 2 horas a 37 grados C. Se enjuagaron los hemisferios y se colocaron inmediatamente en eosina Y (Sigma) o una solución saturada de rojo Congo (Sigma) en etanol al 70 %. Se cortaron losas de tejido y se adquirieron imágenes en un escáner. Véase la figura 2 (II) Eosina y la figura 2 (III) Rojo Congo.

La solución saturada de rojo Congo en la figura 2 (III) demuestra una mayor penetración a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con condroitinasa en comparación con el cerebro no tratado. El rojo Congo es un tinte con carga negativa de 697 kDA. En la figura 2 (II), la penetración de la eosina Y a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con condroitinasa parece un poco más difusa, pero la penetración no parece ser más profunda en comparación con el cerebro no tratado. La eosina Y es ion híbrido, que tiene una carga negativa global al pH bajo al que se usó, y es de 692 kDa. Figura 2 (I) Se incubaron los lóbulos de rata adulta en beta-galactosidasa sola (B&D), o con la adición de condroitinasa ABCI (A, 0.5 U/ml o C, 0.005 U/ml).

Los resultados mostraron que el tejido tratado con condroitinasa afectaba la penetración de la beta-galactosidasa en el tejido del CNS. La condroitinasa tuvo efectos dramáticos sobre la tasa de penetración del tinte rojo Congo, pero aparentemente no la eosina.

Ejemplos

Este ejemplo ilustra un protocolo de ensayo de condroitinasa ABCI que se puede modificar para medir la actividad de proteínas de fusión mutante de deleción de condroitinasa ABCI o la actividad de otras proteínas de fusión de polipéptidos que degradan proteoglicanos de la presente invención.

La producción de productos de reacción a partir de la actividad catalítica de una molécula de degradación de proteoglicanos o proteína de fusión se determina midiendo la absorbancia del producto a una longitud de onda de 232 nm. Una mezcla de reacción típica consiste en 120 μl de mezcla de reacción (Tris 40 mM, pH 8.0, acetato de Na 40 mM, caseína al 0.002 %) combinada con un sustrato (5 μl de condroitina C 50 mM) y 1.5 μl de condroitinasa ABCI o una proteína de fusión de un mutante de deleción de condroitinasa ABCI-TAT. Referencia cABCI de Seikagaku: congelada a -20 °C en alícuotas de 5 ml, usar 1 ml por reacción, condroitina C 50 mM (MW 521) en agua: congelada a -20 °C en alícuotas de 100 ml. Se pueden preparar alícuotas de la mezcla de reacción de aproximadamente 120 μl a 37 °C, durante 3 min o más. Se usa una longitud de onda de 232 nm con el espectrómetro.

Conocer el coeficiente de extinción para el producto de reacción, medir el cambio en la absorbancia del producto de reacción a 232 nm leyendo a lo largo del tiempo tras la adición de una cantidad conocida de condroitinasa ABCI u otro polipéptido que degrada los proteoglicanos • proteínas de fusión al 120 μl de mezcla de reacción con 0.002 % de caseína y sustrato de condroitina agregado, se puede determinar la actividad específica en (μmol/min/mg de la proteína de fusión que degrada el proteoglicano, Seikagaku condroitinasa ABCI tiene una actividad específica bajo estas condiciones de ensayo de aproximadamente 450 (μmol/min/mg.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende:

un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia que codifica un polipéptido, comprendiendo dicho polipéptido al menos dos de un dominio de transducción de proteínas, un dominio de degradación de proteoglicanos o un dominio que promueve la regeneración neural.

Opcionalmente, el ácido nucleico codifica el dominio TAT del dominio de transducción de proteínas.

Opcionalmente, los dos dominios cualesquiera de dicho polipéptido están unidos entre sí por un dominio de polipéptido enlazante.

Opcionalmente, el ácido nucleico codifica un dominio de degradación de proteoglicanos que es un mutante de deleción de condroitinasa ABCI.

Opcionalmente, el dominio que promueve la regeneración neural es L1, una variante que es al menos 80 % de L1, o un mutante de deleción de LL. En una realización de la composición anterior, el dominio que promueve la regeneración neural es GGF2, una variante funcional que es al menos un 80 % de GGF2, o un mutante de deleción funcional de GGF2. En una realización de la composición anterior, el dominio que promueve la regeneración neural es $NgR_{27\text{-}311}$, una variante funcional que es al menos 80 % homóloga con NgR_2r_{311}, o un mutante de deleción funcional de NgR2r311.

Opcionalmente, la composición se expresa a partir de células modificadas genéticamente.

La composición se puede combinar con células del CNS.

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona un polipéptido que comprende al menos dos de un dominio de transducción de proteínas, un dominio de degradación de proteoglicanos o un dominio que promueve la regeneración neural.

Opcionalmente, el dominio de transducción de proteínas es un dominio TAT.

Opcionalmente, dos dominios de dicho polipéptido se unen entre sí mediante un dominio de polipéptido enlazante.

Opcionalmente, el dominio de degradación de proteoglicanos es un mutante de deleción de condroitinasa ABCI.

Opcionalmente, el dominio que promueve la regeneración neural es L1, una variante que es al menos 80 % de L1, o un mutante de deleción de L1. Alternativamente, el dominio que promueve la regeneración neural es GGF2, una variante funcional que es al menos el 80 % de GGF2, o un mutante de deleción funcional de GGF2. Opcionalmente, el dominio que promueve la regeneración neural es NgR_{27-311}, una variante funcional que es al menos 80 % homóloga con NgR_{27-311}, o un mutante de deleción funcional de $Ng_{R27-311}$.

Opcionalmente, la composición tiene una condroitinasa.

La composición se puede combinar con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición se puede combinar con células del CNS.

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona un método para promover la recuperación de la función neurológica que comprende:

identificar un paciente que tiene una función neurológica comprendida caracterizada por una lesión SCI; y administrar una composición que comprende al menos dos de: un polipéptido de transducción de proteínas, un polipéptido que degrada los proteoglicanos o un polipéptido que promueve la regeneración neural, a un paciente que necesita tal tratamiento.

Opcionalmente, la composición es secretada por células modificadas genéticamente que se implantan cerca del sitio de la lesión del CNS.

Opcionalmente, la proteína de degradación de protoglicanos es condroitinasa ABC I, condroitinasa ABC II, condroitinasa AC, condroitinasa B, hialuronidasa 1, hialuronidasa 2, hialuronidasa 3, hialuronidasa 4, PH20, o una combinación de estas.

Opcionalmente, los polipéptidos se unen entre sí.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para facilitar la difusión de un agente en un sistema nervioso central que comprende:

administrar el agente al sistema nervioso central; y modificar una matriz extracelular en el sistema nervioso central para permitir la penetración del agente en la matriz extracelular.

Opcionalmente, este método comprende además la etapa de usar al menos una enzima capaz de escindir proteoglicanos en la matriz extracelular.

Opcionalmente, en el que los proteoglicanos son proteoglicanos de sulfato de condroitina.

Opcionalmente, al menos una enzima se selecciona del grupo que consiste en condroitinasa ABC Tipo I, condroitinasa ABC Tipo II, condroitinasa AC, condroitinasa B, hialuronidasa 1, hialuronidasa 2, hialuronidasa 3, hialuronidasa 4, catespinas, PH20, ADAMT y cualquier combinación de los mismos.

Opcionalmente, se administra al menos una enzima con uno o más portadores farmacéuticos.

Opcionalmente, el agente se selecciona del grupo que consiste en biológicos complejos, moléculas pequeñas y células trasplantadas.

El agente se puede administrar por vía tópica, local o sistémica. Opcionalmente, la administración del agente es mediante inyección en bolo, administración intravenosa, infusión continua, liberación sostenida de implantes o productos farmacéuticos de liberación sostenida.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de penetración de un agente a través de una matriz extracelular, que comprende:

administrar al menos una enzima capaz de escindir proteoglicanos de sulfato de condroitina.

Opcionalmente, al menos una enzima se selecciona del grupo que consiste en condroitinasa ABC Tipo I, condroitinasa ABC Tipo II, condroitinasa AC, condroitinasa B, hialuronidasa 1, hialuronidasa 2, hialuronidasa 3, hialuronidasa 4, catespinas, PH20, ADAMT y combinaciones de los mismos. Opcionalmente, se administra al menos una enzima en una

cantidad eficaz. Opcionalmente, el agente se selecciona del grupo que consiste en biológicos complejos, moléculas pequeñas y células trasplantadas.

El método puede comprender además la etapa de administrar el agente por vía tópica, local o sistémica. Opcionalmente, la etapa de administrar el agente es mediante inyección en bolo, administración intravenosa, infusión continua, liberación sostenida de implantes o productos farmacéuticos de liberación sostenida.

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la captación de un agente en un sistema nervioso central, que comprende:

administrar el agente y al menos una enzima capaz de escindir proteoglicanos de sulfato de condroitina.

Opcionalmente, al menos una enzima se selecciona del grupo que consiste en condroitinasa ABC Tipo I, condroitinasa ABC Tipo II, condroitinasa AC, condroitinasa B, hialuronidasa 1, hialuronidasa 2, hialuronidasa 3, hialuronidasa 4, catespinas, ADAMT, PH20 y cualquier combinación de los mismos. Opcionalmente, se administra al menos una enzima en una cantidad eficaz.

Opcionalmente, se administra al menos una enzima con uno o más portadores farmacéuticos. El portador farmacéutico se puede seleccionar del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes colorantes, agentes desintegrantes, agentes reguladores, agentes isotonizantes, polioles, conservantes y anestésicos.

Opcionalmente, el agente se selecciona del grupo que consiste en biológicos complejos, moléculas pequeñas y células trasplantadas. El agente se puede administrar por vía tópica, local o sistémica. Opcionalmente, la administración del agente es mediante inyección en bolo, administración intravenosa, infusión continua, liberación sostenida de implantes o productos farmacéuticos de liberación sostenida.

SEQ ID NO: 1 Proteína condroitinasa ABC I

ORIGEN

atsnpa fdpknlmqse iyhfaqnnpl adfssdknsi
61 ltlsdkrsim gnqsllwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwrTvgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf
241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnThtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlallllc pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paivmthrqk dtlivsavtp
961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltftsyfg ipqeiklspl
1021 p

SEQ ID NO: 2 Proteína 2NΔ20 ABCI (A_{45}-N_{1023})

aqnnpl adfssdknsi
61 ltlsdkrsim gnqsllwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwrtvgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf
241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnthtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlalllle pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paiymthrqk dtlivsavtp
961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltftsyfg ipqeiklspl
1021 p

SEQ ID NO: 3 Proteína NΔ60 ABCI (F_{85}-N_{1023})

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwrtvgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf
241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnthtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlalllle pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paivmthrqk dtlivsavtp
961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltftsyfg ipqeiklspl
1021 p

SEQ ID NO: 4 Proteína NΔ60 CΔ80 ABCI (F_{85}-N_{942})

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwrtvgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf
241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnthtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlalllle pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk pa

SEQ ID NO: 5 Proteína condroitinasa AC Locus 1HMW_A

ORIGEN

1 mkklfvtciv ffsilspall iaqqtgtael imkrvmldlk kplrnmdkva eknlntlqpd
61 gswkdvpykd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
121 pksrnwwhne iatpqalgem lilmrygkkp ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgpqlq issygavfit
241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
301 ekkrllvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
361 rmvskrtrrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyni mpvwewdkip gitsrdyltd
421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
481 penitttlnq swlngpvist agktgrgkit tfkaqgqfwl lhdaigyyfp eganlslstq

541 sqkgnwfhin nshskdevsg dvfklwinhg arpenaqyay ivlpginkpe eikkyngtap
601 kvlantnqlq avyhqqldmv qaifytagkl svagieietd kpcavlikhi ngkqviwaad
661 plqkektavl sirdlktgkt nrvkidfpqq efagatvelk

SEQ ID NO: 6 Proteína CΔ200 AC (Q_{23}-T_{500})

qqtgtael imkrvmldlk kplrnmdkva eknlntlqpd
61 gswkdvpykd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
121 pksrnwwhne iatpqalgem lilmrygkkp ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgpqlq issygavfit
241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
301 ekkrllvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
361 rmvskrtrrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyni mpvwewdkip gitsrdyltd
421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
481 penitttlnq swlngpvist

SEQ ID NO: 7 Proteína **CΔ220** AC (Q_{23}-A_{480})

qqtgtael imkrvmldlk kplrnmdkva eknlntlqpd
61 gswkdvpykd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
121 pksrnwwhne iatpqalgem lilmrygkkp ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgpqlq issygavfit
241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
301 ekkrllvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
361 rmvskrtrrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyni mpvwewdkip gitsrdyltd
421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna

SEQ ID NO: 8 Proteína NΔ20 CΔ200 AC (L_{43}-T_{500})

lrnmdkva eknlntlqpd
61 gswkdvpykd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
121 pksrnwwhne iatpqalgem lilmrygkkp ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgpqlq issygavfit
241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
301 ekkrllvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
361 rmvskrtrrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyni mpvwewdkip gitsrdyltd
421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
481 penitttlnq swlngpvist

SEQ ID NO: 9 Proteína NΔ50 CΔ200 AC (T_{74}-T_{500})

tnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
121 pksrnwwhne iatpqalgem lilmrygkkp ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgpqlq issygavfit
241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
301 ekkrllvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
361 rmvskrtrrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyni mpvwewdkip gitsrdyltd
421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
481 penitttlnq swlngpvist

SEQ ID NO: 10 Proteína NΔ100 CΔ200 AC (S_{123}-T_{500})

srnwwhne iatpqalgem lilmrygkkp ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgpqlq issygavfit
241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
301 ekkrllvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
361 rmvskrtrrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyni mpvwewdkip gitsrdyltd
421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
481 penitttlnq swlngpvist

SEQ ID NO: 11 Proteína NΔ50 CΔ275 AC (T_{74}-L_{426})

tnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
121 pksrnwwhne iatpqalgem lilmrygkkp ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgpqlq issygavfit
241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
301 ekkrllvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
361 rmvskrtrrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyni mpvwewdkip gitsrdyltd
421 rpltkl

SEQ ID NO: 12 Proteína condroitinasa B Locus Q46079

ORIGEN

1 mkmlnklagy llpimvllnv apclgqvvas netlyqvvke vkpgglvqia dgtykdvqli
61 vsnsgksglp itikalnpgk vfftgdakve lrgehlileg iwfkdgnrai qawkshgpgl
121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
181 ntaraikdgs vggpgmyhrv dhcffsnpqk pgnagggiri gyyrndigrc lvdsnlfmrq
241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylncqgtmnf rhgdhqvain nfyignderf gyggmfvwgs
301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl
361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
421 kgipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlnaliskgi tgkplswdev rpywlkempg
481 tyaltarlsa draakfkavi krnkeh

SEQ ID NO: 13 Proteína NΔ80 Chase B (G_{106}-H_{506})

gnrai qawkshgpgl
121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
181 ntaraikdgs vggpgmyhrv dhcffsnpqk pgnagggiri gyyrndigrc lvdsnlfmrq
241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylncqgtmnf rhgdhqvain nfyignderf gyggmfvwgs
301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl
361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
421 kgipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlnaliskgi tgkplswdev rpywlkempg
481 tyaltarlsa draakfkavi krnkeh

SEQ ID NO: 14 Proteína NΔ120 Chase B (I_{146}-H_{506})

ittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
181 ntaraikdgs vggpgmyhrv dhcffsnpqk pgnagggiri gyyrndigrc lvdsnlfmrq
241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylncqgtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl

361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
421 kgipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlnaliskgi tgkplswdev rpywlkempg
481 tyaltarlsa draakfkavi krnkeh

SEQ ID NO: 15 Proteína CΔ19 Chase B (Q_{26}-L_{488})

qvvas netlyqvvke vkpgglvqia dgtykdvqli
61 vsnsgksglp itikalnpgk vfftgdakve lrgehlileg iwfkdgnrai qawkshgpgl
121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
181 ntaraikdgs vggpgmyhrv dhcffsnpqk pgnagggiri gyyrndigrc lvdsnlfmrq
241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylncqgtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl
361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
421 kgipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlnaliskgi tgkplswdev rpywlkempg
481 tyaltarl

SEQ ID NO: 16 Proteína CΔ120 Chase B (Q_{26}-K_{390})

qvvas netlyqvvke vkpgglvqia dgtykdvqli
61 vsnsgksglp itikalnpgk vfftgdakve lrgehlileg iwfkdgnrai qawkshgpgl
121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
181 ntaraikdgs vggpgmyhrv dhcffsnpqk pgnagggiri gyyrndigrc lvdsnlfmrq
241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylncqgtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl
361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk

SEQ ID NO: 17 Proteína NΔ120 CΔ120 Chase B (I_{146}-K_{390})

ittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
181 ntaraikdgs vggpgmyhrv dhcffsnpqk pgnagggiri gyyrndigrc lvdsnlfmrq
241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylncqgtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl
361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk

SEQ ID NO: 18 Nucleótido condroitinasa AC Locus CHU27583

ORIGEN

1 atgaagaaat tatttgtaac ctgtatagtc ttttttctcta ttttaagtcc tgctctgctt
61 attgcacagc agaccggtac tgcagaactg attatgaagc gggtgatgct ggaccttaaa
121 aagcctttgc gcaatatgga taaggtggcg gaaaagaacc tgaatacgct gcagcctgac
181 ggtagctgga aggatgtgcc ttataaagat gatgccatga ccaattggtt gccaaacaac
241 cacctgctac aattggaaac tattatacag gcttatattg aaaaagatag tcactattat
301 ggcgacgata aagtgtttga ccagatttcc aaagctttta agtattggta tgacagcgac
361 ccgaaaagcc gcaactggtg gcacaatgaa attgccactc cgcaggccct tggtgaaatg
421 ctgatcctga tgcgttacgg taaaaagccg cttgatgaag cattggtgca taaattgacc
481 gaaagaatga agcggggcga accggagaag aaaacggggg ccaacaaaac agatatcgcc
541 ctgcattact tttatcgtgc tttgttaacg tctgatgagg ctttgctttc cttcgccgta
601 aaagaattgt tttatcccgt acagtttgta cactatgagg aaggcctgca atacgattat
661 tcctacctgc agcacggtcc gcaattacag atatcgagct acggtgccgt atttattacc
721 ggggtactga aacttgccaa ttacgttagg gataccccct atgctttaag taccgagaaa
781 ctggctatat tttcaaagta ttaccgcgac agttatctga aagctatccg tggaagttat

841 atggatttta acgtagaagg ccgcggagta agccggccag acattctaaa taaaaaggca
901 gaaaaaaaga ggttgctggt ggcgaagatg atcgatctta agcatactga agaatgggct
961 gatgcgatag ccaggacaga tagcacagtt gcggccggct ataagattga gccctatcac
1021 catcagttct ggaatggtga ttatgtgcaa catttaagac ctgcctattc ttttaatgtt
1081 cgtatggtga gtaagcggac ccgacgcagt gaatccggca ataaagaaaa cctgctgggc
1141 aggtatttat ctgatggggc tactaacata caattgcgcg gaccagaata ctataacatt
1201 atgccggtat gggaatggga caagattcct ggcataacca gccgtgatta tttaaccgac
1261 agacctttga cgaagctttg gggagagcag gggagcaatg actttgcagg aggggtgtct
1321 gatggtgtat acggggccag tgcctacgca ttggattacg atagcttaca ggcaaagaaa
1381 gcctggttct tttttgacaa agagattgta tgtcttggtg ccggtatcaa cagcaatgcc
1441 cctgaaaaca ttaccactac ccttaaccag agctggttaa atggcccggt tataagtact
1501 gcaggtaaaa ccggccgggg taaaataaca acgtttaaag cacagggaca gttctggttg
1561 ttgcacgatg cgattggtta ttactttcct gaaggggcca accttagtct gagtacccag
1621 tcgcaaaaag gcaattggtt ccacatcaac aattcacatt caaaagatga agtttctggt
1681 gatgtattta agctttggat caaccatggt gccaggccag aaaatgcgca gtatgcttat
1741 atcgttttgc cgggaataaa caagccggaa gaaattaaaa aatataatgg aacggcaccg
1801 aaagtccttg ccaataccaa ccagctgcag gcagtttatc atcagcagtt agatatggta
1861 caggctatct tctatacagc tggaaaatta agcgtagcgg gcatagaaat tgaaacagat
1921 aagccatgtg cagtgctgat caagcacatc aatggcaagc aggtaatttg ggctgccgat
1981 ccattgcaaa aagaaaagac tgcagtgttg agcatcaggg atttaaaaac aggaaaaaca
2041 aatcgggtaa aaattgattt tccgcaacag gaatttgcag gtgcaacggt tgaactgaaa
2101 tag
//

SEQ ID NO: 19 Deleción ácido nucleico condroitinasa AC NΔ50 C Δ275 ($a_{220} - t_{1278}$)

atgccatga ccaattggtt gccaaacaac
241 cacctgctac aattggaaac tattatacag gcttatattg aaaaagatag tcactattat
301 ggcgacgata aagtgtttga ccagatttcc aaagctttta agtattggta tgacagcgac
361 ccgaaaagcc gcaactggtg gcacaatgaa attgccactc cgcaggccct tggtgaaatg
421 ctgatcctga tgcgttacgg taaaaagccg cttgatgaag cattggtgca taaattgacc
481 gaaagaatga agcggggcga accggagaag aaaacggggg ccaacaaaac agatatcgcc
541 ctgcattact tttatcgtgc tttgttaacg tctgatgagg ctttgctttc cttcgccgta
601 aaagaattgt tttatcccgt acagtttgta cactatgagg aaggcctgca atacgattat
661 tcctacctgc agcacggtcc gcaattacag atatcgagct acggtgccgt atttattacc
721 ggggtactga aacttgccaa ttacgttagg gataccccct atgctttaag taccgagaaa
781 ctggctatat tttcaaagta ttaccgcgac agttatctga aagctatccg tggaagttat
841 atggatttta acgtagaagg ccgcggagta agccggccag acattctaaa taaaaaggca
901 gaaaaaaaga ggttgctggt ggcgaagatg atcgatctta agcatactga agaatgggct
961 gatgcgatag ccaggacaga tagcacagtt gcggccggct ataagattga gccctatcac
1021 catcagttct ggaatggtga ttatgtgcaa catttaagac ctgcctattc ttttaatgtt
1081 cgtatggtga gtaagcggac ccgacgcagt gaatccggca ataaagaaaa cctgctgggc
1141 aggtatttat ctgatggggc tactaacata caattgcgcg gaccagaata ctataacatt
1201 atgccggtat gggaatggga caagattcct ggcataacca gccgtgatta tttaaccgac
1261 agacctttga cgaagctt

SEQ ID NO: 20 Ácido nucleico condroitinasa B Locus CHU27584

ORIGEN
1 atgaagatgc tgaataaact agccggatac ttattgccga tcatggtgct gctgaatgtg
61 gcaccatgct taggtcaggt tgttgcttca aatgaaactt tataccaggt tgtaaaggag

121 gtaaaacccg gtggtctggt acagattgcc gatgggactt ataaagatgt tcagctgatt
181 gtcagcaatt caggaaaatc tggtttgccc atcactatta aagccctgaa cccgggtaag
241 gtttttttta ccggagatgc taaagtagag ctgaggggcg agcacctgat actggaaggc
301 atctggttta aagacgggaa cagagctatt caggcatgga aatcacatgg acccggattg
361 gtggctatat atggtagcta taaccgcatt accgcatgtg tatttgattg ttttgatgaa
421 gccaattctg cttacattac tacttcgctt accgaagacg gaaaggtacc tcaacattgc
481 cgcatagacc attgcagttt taccgataag atcacttttg accaggtaat taacctgaac
541 aatacagcca gagctattaa agacggttcg gtgggaggac cggggatgta ccatcgtgtt
601 gatcactgtt ttttttccaa tccgcaaaaa ccgggtaatg ccggaggggg aatcaggatt
661 ggctattacc gtaatgatat aggccgttgt ctggtagact ctaacctgtt tatgcgtcag
721 gattcggaag cagagatcat caccagcaaa tcgcaggaaa atgtttatta tggtaatact
781 tacctgaatt gccagggcac catgaacttt cgtcacggtg atcatcaggt ggccattaac
841 aatttttata taggcaatga ccagcgattt ggatacgggg gaatgtttgt ttggggaagc
901 aggcatgtca tagcctgtaa ttattttgag ctgtccgaaa ccataaagtc gaggggggaac
961 gccgcattgt atttaaaccc cggtgctatg gcttcggagc atgctcttgc tttcgatatg
1021 ttgatagcca acaacgcttt catcaatgta aatgggtatg ccatccattt taatccattg
1081 gatgagcgca gaaaagaata ttgtgcagcc aataggctta agttcgaaac cccgcaccag
1141 ctaatgttaa aaggcaatct tttctttaag gataaacctt atgtttaccc atttttttaaa
1201 gatgattatt ttatagcagg gaaaaatagc tggactggta atgtagcctt aggtgtggaa
1261 aagggaatcc ctgttaacat ttcggccaat aggtctgcct ataagccggt aaaaattaaa
1321 gatatccagc ccatagaagg aatcgctctt gatctcaatg cgctgatcag caaaggcatt
1381 acaggaaagc cccttagctg ggatgaagta aggccctact ggttaaaaga aatgcccggg
1441 acgtatgctt taacggccag gctttctgca gatagggctg caaagtttaa agccgtaatt
1501 aaaagaaata aagagcactg a

SEQ ID NO: 21 Deleción ácido nucleico condroitinasa B NΔ120 CΔ120 ($a_{436} - g_{1170}$)

attac tacttcgctt accgaagacg gaaaggtacc tcaacattgc
481 cgcatagacc attgcagttt taccgataag atcacttttg accaggtaat taacctgaac
541 aatacagcca gagctattaa agacggttcg gtgggaggac cggggatgta ccatcgtgtt
601 gatcactgtt ttttttccaa tccgcaaaaa ccgggtaatg ccggaggggg aatcaggatt
661 ggctattacc gtaatgatat aggccgttgt ctggtagact ctaacctgtt tatgcgtcag
721 gattcggaag cagagatcat caccagcaaa tcgcaggaaa atgtttatta tggtaatact
781 tacctgaatt gccagggcac catgaacttt cgtcacggtg atcatcaggt ggccattaac
841 aatttttata taggcaatga ccagcgattt ggatacgggg gaatgtttgt ttggggaagc
901 aggcatgtca tagcctgtaa ttattttgag ctgtccgaaa ccataaagtc gaggggggaac
961 gccgcattgt atttaaaccc cggtgctatg gcttcggagc atgctcttgc tttcgatatg
1021 ttgatagcca acaacgcttt catcaatgta aatgggtatg ccatccattt taatccattg
1081 gatgagcgca gaaaagaata ttgtgcagcc aataggctta agttcgaaac cccgcaccag
1141 ctaatgttaa aaggcaatct tttctttaag

SEQ ID NO: 22 Ácido nucleico condroitinasa ABCI Locus I29953

ORIGEN

1 ggaattccat cactcaatca ttaaatttag gcacaacgat gggctatcag cgttatgaca
61 aatttaatga aggacgcatt ggtttcactg ttagccagcg tttctaagga gaaaaataat
121 gccgatattt cgttttactg cacttgcaat gacattgggg ctattatcag cgccttataa
181 cgcgatggca gccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat
241 ttaccatttt gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact
301 aacgttatct gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg

361 tggtagtagc tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa
421 agcatgggga cgctcatcta cccccgtttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat
481 tgatggttat cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc
541 aggctttaaa gtaaaattag atttcactgg ctggcgtgct gtgggagtct ctttaaataa
601 cgatcttgaa aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca
661 agacagcatt gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc
721 taatgtgagt cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg
781 ctaccaatgg tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca
841 caacgtaaag ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg
901 ccaacgtcta attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga
961 gaatatcagc aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat attcacactt tagcaaatgg
1021 tggaacgcaa ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa
1081 tcttaactcc caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac
1141 attaatgttt aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca
1201 actaaagcag atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg
1261 gagtgcttta gtgacaaccc atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccac
1321 gttattaatg tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt
1381 actgtggtat tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc
1441 tgatctagat tatttcaata ccttatctcg ccaacattta gccttattat tactagagcc
1501 tgatgatcaa aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt
1561 aacgcaagtg ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca
1621 tgaaggcaac tatccgggct actctttccc agcctttaaa aatgcctctc agcttattta
1681 tttattacgc gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaataacc tgaaaaaagc
1741 gatggtttca gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca
1801 ccctttaac tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc
1861 tgcaaaatca tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac
1921 acaaaatgaa tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg
1981 tttctatgcc tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac
2041 actgaaagct tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta
2101 tggccgttac caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca
2161 gggctatcag caagaaggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcacct
2221 tcctcttaaa gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg
2281 atttagcgga acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta
2341 tcccgccaat cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc
2401 tgataatcac ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt
2461 tgaaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg
2521 acaaaagata gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga
2581 tagcaatggc aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca
2641 tcaggtttca gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg
2701 gatcgatcac agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc
2761 gacacctgaa aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca
2821 ggttcttcgt aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg
2881 atatgccttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc
2941 tgcaattgtg atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga
3001 tttaaatatg actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg
3061 caaatggcaa tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac
3121 tgaactgacg tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaactct cgccactccc
3181 ttgatttaat caaaagaacg ctcttgcgtt ccttttttat ttgcaggaaa tctgattatg
3241 ctaataaaaa acccttagc ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attacccgca
3301 caagcattac ccactctgtc tcatgaagct ttcggcgata tttatctttt tgaaggtgaa

3361 ttacccaata cccttaccac ttcaaataat aatcaattat cgctaagcaa acagcatgct
3421 aaagatggtg aacaatcact caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaaat
3481 aatattgtta attaccaaga tgataaaaat acagccacac cactcacttt tatgatgtgg
3541 atttataatg aaaaacctca atcttcccca ttaacgttag catttaaaca aaataataaa
3601 attgcactaa gttttaatgc tgaacttaat tttacggggt ggcgaggtat tgctgttcct
3661 tttcgtgata tgcaaggctc tgcgacaggt caacttgatc aattagtgat caccgctcca
3721 aaccaagccg gaacactctt ttttgatcaa atcatcatga gtgtaccgtt agacaatcgt
3781 tgggcagtac ctgactatca aacaccttac gtaaataacg cagtaaacac gatggttagt
3841 aaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgtttc aagcccatta ccctacttta
3901 aacttcgata ctgaatttcg cgatgaccaa acagaaatgg cttcgattta tcagcgcttt
3961 gaatattatc aaggaattcc
//

SEQ ID NO: 23 Ácido nucleico condroitinasa ABCI fusión TAT

ggtcgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcg
tggtggtggtggtggtgccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat
241 ttaccatttt gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact
301 aacgttatct gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg
361 tggtagtagc tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa
421 agcatgggga cgctcatcta cccccgtttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat
481 tgatggttat cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc
541 aggctttaaa gtaaaattag atttcactgg ctggcgtgct gtgggagtct ctttaaataa
601 cgatcttgaa aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca
661 agacagcatt gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc
721 taatgtgagt cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg
781 ctaccaatgg tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca
841 caacgtaaag ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg
901 ccaacgtcta attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga
961 gaatatcagc aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat attcacactt tagcaaatgg
1021 tggaacgcaa ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa
1081 tcttaactcc caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac
1141 attaatgttt aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca
1201 actaaagcag atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg
1261 gagtgcttta gtgacaaccc atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccac
1321 gttattaatg tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt
1381 actgtggtat tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc
1441 tgatctagat tatttcaata ccttatctcg ccaacattta gccttattat tactagagcc
1501 tgatgatcaa aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt
1561 aacgcaagtg ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca
1621 tgaaggcaac tatccgggct actctttccc agcctttaaa aatgcctctc agcttattta
1681 tttattacgc gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaataacc tgaaaaaagc
1741 gatggtttca gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca
1801 ccctttttaac tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc
1861 tgcaaaatca tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac
1921 acaaaatgaa tcaactgcta ttttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg
1981 tttctatgcc tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac
2041 actgaaagct tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta
2101 tggccgttac caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca
2161 gggctatcag caagaaggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcacct
2221 tcctcttaaa gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg

2281 atttagcgga acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta
2341 tcccgccaat cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc
2401 tgataatcac ttaatttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt
2461 tgaaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg
2521 acaaaagata gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga
2581 tagcaatggc aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca
2641 tcaggtttca gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg
2701 gatcgatcac agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc
2761 gacacctgaa aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca
2821 ggttcttcgt aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg
2881 atatgccttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc
2941 tgcaattgtg atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga
3001 tttaaatatg actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg
3061 caaatggcaa tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac
3121 tgaactgacg tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaactct cgccactccc
3181 ttgatttaat caaaagaacg ctcttgcgtt ccttttttat ttgcaggaaa tctgattatg
3241 ctaataaaaa acccttttagc ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attacccgca
3301 caagcattac ccactctgtc tcatgaagct ttcggcgata tttatctttt tgaaggtgaa
3361 ttacccaata cccttaccac ttcaaataat aatcaattat cgctaagcaa acagcatgct
3421 aaagatggtg aacaatcact caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaaat
3481 aatattgtta attaccaaga tgataaaaat acagccacac cactcacttt tatgatgtgg
3541 atttataatg aaaaacctca atcttcccca ttaacgttag catttaaaca aaataataaa
3601 attgcactaa gttttaatgc tgaacttaat tttacggggt ggcgaggtat tgctgttcct
3661 tttcgtgata tgcaaggctc tgcgacaggt caacttgatc aattagtgat caccgctcca
3721 aaccaagccg gaacactctt ttttgatcaa atcatcatga gtgtaccgtt agacaatcgt
3781 tgggcagtac ctgactatca aacaccttac gtaaataacg cagtaaacac gatggttagt
3841 aaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgtttc aagcccatta ccctacttta
3901 aacttcgata ctgaatttcg cgatgaccaa acagaaatgg cttcgattta tcagcgcttt
3961 gaatattatc aaggaattcc

SEQ ID NO: 24 Una secuencia TAT VIH y proteína Gly penta enlazante

G R K K R R Q R R R G G G G G

SEQ ID NO: 25 Secuencia TAT y ácido nucleico Gly penta enlazante

ggt cgt aaa aag cgt cgt caa cgt cgt cgt ggt ggt ggt ggt ggt

SEQ ID NO: 26 Ácido nucleico condroitinasa ABC II de la presente invención

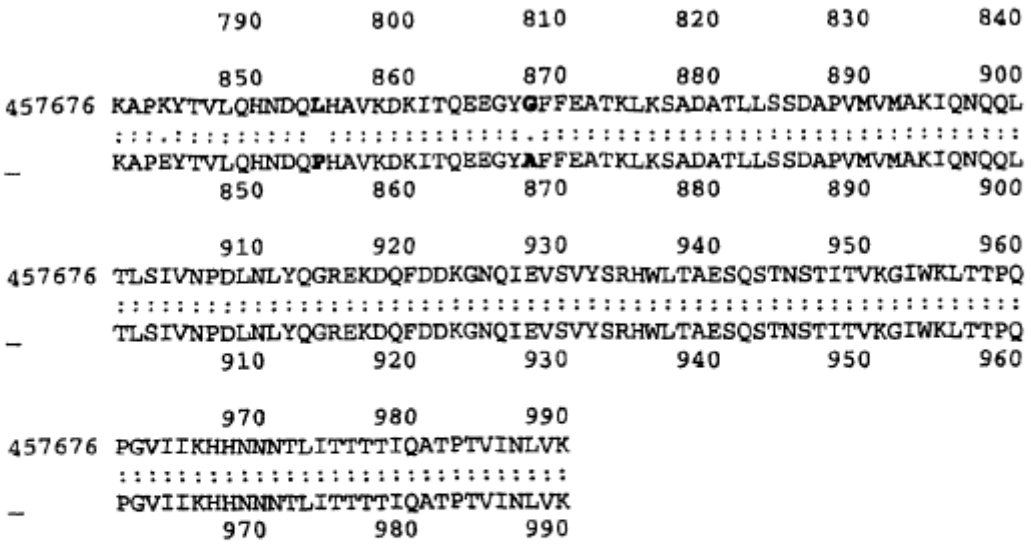
ttacccactctgtctcatgaagctttcggcgatatttatctttttgaaggcgaattacccaatatccttaccacttcaaataataatcaattatcg
ctaagcaaacagcatgctaaagatggtgaacaatcactcaaatggcaatatcaaccacaagcaacattaacactaaataatattgttaatt
accaagatgataaaaatacagccacaccactcacttttatgatgtggatttataatgaaaaacctcaatcttccccattaacgttagcattta
aacaaaataataaaattgcactaagttttaatgctgaacttaattttacggggtggcgaggtattgctgttcctttcgtgatatgcaaggctc
tgcgacaggtcaacttgatcaattagtgatcaccgctccaaaccaagccggaacactctttttgatcaaatcatcatgagtgtaccgtta
gacaatcgttgggcagtacctgactatcaaacaccttacgtaaataacgcagtaaacacgatggttagtaaaaactggagtgcattattg
atgtacgatcagatgtttcaagcccattaccctactttaaacttcgatactgaatttcgcgatgaccaaacagaaatggcttcgatttatcag
cgctttgaatattatcaaggaattcgtagtgataaaaaaattactccagatatgctagataaacatttagcgttatgggaaaaattggggtta
acacaacacgctgatggctcaatcacaggaaaagcccttgatcaccctaaccggcaacattttatgaaagtcgaaggtgtatttagtga
ggggactcaaaaagcattacttgatgccaatatgctaagagatgtgggcaaaacgcttcttcaaactgctatttacttgcgtagcgattca
ttatcagcaactggtagaaaaaaattagaagagcgctatttattaggtactcgttatgtccttgaacaaggttttacacgaggaagtggtta

tcaaattattactcatgttggttaccaaaccagagaacttttgatgcatggtttattggccgtcatgttcttgcaaaaaataacctttagccc
ccactcaacaagctatgatgtggtacaacgccacaggacgtatttttgaaaaagataatgaaattgttgatgcaaatgtcgatattctcaat
actcaattgcaatggatgataaaaagcttattgatgctaccggattatcaacaacgtcaacaagccttagcgcaactgcaaagttggcta
aataaaaccattctaagctcaaaaggtgttgctggcggtttcaaatctgatggttctatttttcaccattcacaacattaccccgcttatgcta
aagatgcatttggtggtttagcacccagtgtttatgcattaagtgattcacctttcgcttatctacttcagcacatgagcatttaaaagatgtt
ttgttaaaaatgcggatctacaccaaagagacacaaattcctgtggtattaagtggtcgtcatccaactgggttgcataaaatagggatcg
cgccatttaaatggatggcattagcaggaaccccagatggcaaacaaaagttagataccacattatccgccgcttatgcaaacttagac
aacaaaacgcattttgaaggcattaacgctgaaagtgagccagtcggcgcatgggcaatgaattatgcatcaatggcaatacaacgaa
gagcatcgacccaatcaccacaacaaagctggctcgccatagcgcgcggttttagccgttatcttgttggtaatgaaagctatgaaaata
acaaccgttatggtcgttatttacaatatggacaattggaaattattccagctgatttaactcaatcagggtttagccatgctggatgggatt
ggaatagatatccaggtacaacaactattcatcttccctataacgaacttgaagcaaaacttaatcaattacctgctgcaggtattgaaga
aatgttgctttcaacagaaagttactctggtgcaaataccccttaataataacagtatgtttgccatgaaattacacggtcacagtaaatatca
acaacaaagcttaagggcaaataaatcctatttcttatttgataatagagttattgctttaggctcaggtattgaaaatgatgataaacaacat
acgaccgaaacaacactattccagtttgccgtccctaaattacagtcagtgatcattaatggcaaaaaggtaaatcaattagatactcaatt
aactttaaataatgcagatacattaattgatcctgccggcaatttatataagctcactaaaggacaaactgtaaaatttagttatcaaaaaca
acattcacttgatgatagaaattcaaaaccaacagaacaattatttgcaacagctgttatttctcatggtaaggcaccgagtaatgaaaatt
atgaatatgcaatagctatcgaagcacaaaataataaagctcccaaatacacagtattacaacataatgatcagctccatgcggtaaaag
ataaaataacccaagaagagggatatggttttttgaagccactaagttaaaatcagcggatgcaacattattatccagtgatgcgccggt
tatggtcatggctaaaatacaaaatcagcaattaacattaagtattgttaatcctgatttaaatttatatcaaggtagagaaaaagatcaattt
gatgataaaggtaatcaaatcgaagttagtgtttattctcgtcattggcttacagcagaatcgcaatcaacaaatagtactattaccgtaaa
aggaatatggaaattaacgacacctcaacccggtgttattattaagcaccacaataacaacactcttattacgacaacaaccatacaggc
aacacctactgttattaatttagttaagtaa

SEQ ID NO: 27 Proteína condroitinasa ABC II de la presente invención

```
>_ ABC  (presente invención)                                   990 aa vs.
>_ ABC  (madura)                                               990 aa
Matriz de puntuación: , penalización brecha: -12/-2
98.3% de identidad;        Puntuación de alineación global: 6393

                10        20        30        40        50        60
457676 LPTLSHEAFGDIYLFEGELPNILTTSNNNQLSLSKQHAKDGEQSLKWQYQPQATLTLNNI
       :::::::::::::::::::: :::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_      LPTLSHEAFGDIYLFEGELPNTLTTSNNNQLSLSKQHAKDGEQSLKWQYQPQATLTLNNI
                10        20        30        40        50        60

                70        80        90       100       110       120
457676 VNYQDDKNTATPLTFMMWIYNEKPQSSPLTLAFKQNNKIALSFNAELNFTGWRGIAVPFR
       ::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_      VNYQDDKNTATPLTFMMWIYNEKPQSSPLTLAFKQNNKIALSFNAELNFTGWRGIAVPFR
                70        80        90       100       110       120

               130       140       150       160       170       180
457676 DMQGSATGQLDQLVITAPNQAGTLFFDQIIMSVPLDNRWAVPDYQTPYVNNAVNTMVSKN
       :::::.::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_      DMQGSVTGQLDQLVITAPNQAGTLFFDQIIMSVPLDNRWAVPDYQTPYVNNAVNTMVSKN
               130       140       150       160       170       180

               190       200       210       220       230       240
457676 WSALLMYDQMFQAHYPTLNFDTEFRDDQTEMASIYQRFEYYQGIRSDKKITPDMLDKHLA
       :::::::::::::::::::::::::::::::: ::::::::::::::::::::::::::::
```

```
_       WSALLMYDQMFQAHYPTLNFDTEFRDDQTEMASRYQRFEYYQGIRSDKKITPDMLDKHLA
                190       200       210       220       230       240

                250       260       270       280       290       300
457676  LWEKLGLTQHADGSITGKALDHPNRQHFMKVEGVFSEGTQKALLDANMLRDVGKTLLQTA
        ::::: ::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_       LWEKLVLTQHADGSITGKALDHPNRQHFMKVEGVFSEGTQKALLDANMLRDVGKTLLQTA
                250       260       270       280       290       300

                310       320       330       340       350       360
457676  IYLRSDSLSATGRKKLEERYLLGTRYVLEQGFTRGSGYQIITHVGYQTRELFDAWFIGRH
        :::::::::: :::::::::::::::::::: :::::::.:::::::::::::::::::
_       IYLRSDSLSATDRKKLEERYLLGTRYVLEQGFHRGSGYQIISHVGYQTRELFDAWFIGRH
                310       320       330       340       350       360

                370       380       390       400       410       420
457676  VLAKNNLLAPTQQAMMWYNATGRIFEKDNEIVDANVDILNTQLQWMIKSLLMLPDYQQRQ
        :::::::::::::::::::::::::.:::::::::::::::::::::::::::::::::
_       VLAKNNLLAPTQQAMMWYNATGRIFEKNNEIVDANVDILNTQLQWMIKSLLMLPDYQQRQ
                370       380       390       400       410       420

                430       440       450       460       470       480
457676  QALAQLQSWLNKTILSSKGVAGGFKSDGSIFHHSQHYPAYAKDAFGGLAPSVYALSDSPF
        ::::::: ::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_       QALAQLQRWLNKTILSSKGVAGGFKSDGSIFHHSQHYPAYAKDAFGGLAPSVYALSDSPF
                430       440       450       460       470       480

                490       500       510       520       530       540
457676  RLSTSAHEHLKDVLLKMRIYTKETQIPVVLSGRHPTGLHKIGIAPFKWMALAGTPDGKQK
        ::::::::.:::::::::::::::::.::::::::::::::::::::::::::::::::
_       RLSTSAHERLKDVLLKMRIYTKETQIPAVLSGRHPTGLHKIGIAPFKWMALAGTPDGKQK
                490       500       510       520       530       540

                550       560       570       580       590       600
457676  LDTTLSAAYANLDNKTHFEGINAESEPVGAWAMNYASMAIQRRASTQSPQQSWLAIARGF
        ::::::::::.:::::::::.:::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_       LDTTLSAAYAKLDNKTHFEGIKAESEPVGAWAMNYASMAIQRRASTQSPQQSWLAIARGF
                550       560       570       580       590       600

                610       620       630       640       650       660
457676  SRYLVGNESYENNNRYGRYLQYGQLEIIPADLTQSGFSHAGWDWNRYPGTTTIHLPYNEL
        ::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_       SRYLVGNESYENNNRYGRYLQYGQLEIIPADLTQSGFSHAGWDWNRYPGTTTIHLPYNEL
                610       620       630       640       650       660

                670       680       690       700       710       720
457676  EAKLNQLPAAGIEEMLLSTESYSGANTLNNNSMFAMKLHGESKYQQQSLRANKSYFLFDN
        :::::::::::::::::::::::::::::::::::::: ::::::::::::::::::::
_       EAKLNQLPAAGIEEMLLSTESYSGANTLNNNSMFAMKLHGPSKYQQQSLRANKSYFLFDN
                670       680       690       700       710       720

                730       740       750       760       770       780
457676  RVIALGSGIENDDKQHTTETTLFQFAVPKLQSVIINGKKVNQLDTQLTLNNADTLIDPAG
        ::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_       RVIALGSGIENDDKQHTTETTLFQFAVPKLQSVIINGKKVNQLDTQLTLNNADTLIDPAG
                730       740       750       760       770       780

                790       800       810       820       830       840
457676  NLYKLTKGQTVKFSYQKQHSLDDRNSKPTEQLFATAVISHGKAPSNENYEYAIAIEAQNN
        ::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
_       NLYKLTKGQTVKFSYQKQHSLDDRNSKPTEQLFATAVISHGKAPSNENYEYAIAIEAQNN
```



SEQ ID NO: 28 Ácido nucleico condroitinasa ABC I de la presente invención

gccaccagcaatcctgcatttgatcctaaaaatctgatgcagtcagaaatttaccattttgcacaaaataacccattagcagacttctcatc
agataaaaactcaatactaacgttatctgataaacgtagcattatgggaaaccaatctcttttatggaaatggaaaggtggtagtagcttta
ctttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatctaaagcatggggacgctcatccacccccgttttctcattttggctttac
aatgaaaaaccgattgatggttatcttactatcgatttcggagaaaaactcatttcaaccagtgaggctcaggcaggctttaaagtaaaatt
agatttcactggctggcgtactgtgggagtctctttaaataacgatcttgaaaatcgagagatgaccttaaatgcaaccaatacctcctctg
atggtactcaagacagcattgggcgttctttaggtgctaaagtcgatagtattcgttttaaagcgccttctaatgtgagtcagggtgaaatc
tatatcgaccgtattatgttttctgtcgatgatgctcgctaccaatggtctgattatcaagtaaaaactcgcttatcagaacctgaaattcaatt
tcacaacgtaaagccacaactacctgtaacacctgaaaatttagcggccattgatcttattcgccaacgtctaattaatgaatttgtcggag
gtgaaaaagagacaaacctcgcattagaagagaatatcagcaaattaaaaagtgatttcgatgctcttaatactcacactttagcaaatg
gtggaacgcaaggcagacatctgatcactgataaacaaatcattatttatcaaccagagaatcttaactctcaagataaacaactatttgat
aattatgttatttaggtaattacacgacattaatgtttaatattagccgtgcttatgtgctggaaaaagatcccacacaaaaggcgcaacta
aagcagatgtacttattaatgacaaagcatttattagatcaaggctttgttaaagggagtgctttagtgacnacccatcactggggataca
gttctcgttggtggtatatttccacgttattaatgtctgatgcactaaaagaagcgaacctacaaactcaagtttatgattcattactgtggtat
tcacgtgagtttaaaagtagttttgatatgaaagtaagtgctgatagctctgatctagattatttcaatacctatctcgccaacatttagcctt
attactactagagcctgatgatcaaaagcgtatcaacttagttaatactttcagccattatatcactggcgcattaacgcaagtgccaccgg
gtggtaaagatggtttacgccctgatggtacagcatggcgacatgaaggcaactatccgggctactctttcccagcctttaaaaatgcct
ctcagcttatttatttattacgcgatacaccatttcagtgggtgaaagtggttggaatagcctgaaaaaagcgatggtttcagcgtggatct
acagtaatccagaagttggattaccgcttgcaggaagacaccctcttaactcaccttcgttaaaatcagtcgctcaaggctattactggct
tgccatgtctgcaaaatcatcgcctgataaaacacttgcatctatttatcttgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgctatttttt
ggagaaactattacaccagcgtctttacctcaaggtttctatgcctttaatggcggtgcttttggtattcatcgttggcaagataaaatggtg
acactgaaagcttataacaccaatgtttggtcatctgaaatttataacaaagataaccgttatggccgttaccaaagtcatggtgtcgctca
aatagtgagtaatggctcgcagctttcacagggctatcagcaagaaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccactatccac
cttcctcttaaagacttagacagtcctaaacctcataccttaatgcaacgtggagagcgtggatttagcggaacatcatcccttgaaggtc
aatatggcatgatggcattcgatcttatttatcccgccaatcttgagcgttttgatcctaatttcactgcgaaaaagagtgtattagccgctg
ataatcacttaatttttattggtagcaatataaatagtagtgataaaaataaaaatgttgaaacgaccttattccaacatgccattactccaac
attaaataccctttggattaatggacaaaagatagaaaacatgccttatcaaacaacacttcaacaaggtgattggttaattgatagcaatg
gcaatggttacttaattactcaagcagaaaaagtaaatgtaagtcgccaacatcaggtttcagcggaaaataaaaatcgccaaccgaca
gaaggaaactttagctcggcatggatcgatcacagcactcgccccaaagatgccagttatgagtatatggtctttttagatgcgacacct
gaaaaaatgggagagatggcacaaaaattccgtgaaaataatgggttatatcaggttcttcgtaaggataaagacgttcatattattctcg
ataaactcagcaatgtaacgggatatgccttttatcagccagcatcaattgaagacaaatggatcaaaaaggttaataaacctgcaattgt
gatgactcatcgacaaaaagacactcttattgtcagtgcagttacacctgatttaaatatgactcgccaaaaagcagcaactcctgtcacc

atcaatgtcacgattaatggcaaatggcaatctgctgataaaaatagtgaagtgaaatatcaggtttctggtgataacactgaactgacgt
ttacgagttactttggtattccacaagaaatcaaactctcgccactcccttga

SEQ ID NO: 29 Proteína condroitinasa ABC I de la presente invención

365019 ATSNPAFDPKNLMQSEIYHFAQNNPLADFSSDKNSILTLSDKRSIMGNQSLLWKWKGGSS
::
365019 FTLHKKLIVPTDKEASKAWGRSSTPVFSFWLYNEKPIDGYLTIDFGEKLISTSEAQAGFK
365019 VKLDFTGWRTVGVSLNNDLENREMTLNATNTSSDGTQDSIGRSLGAKVDSIRFKAPSNVS
365019 QGEIYIDRIMFSVDDARYQWSDYQVKTRLSEPEIQFHNVKPQLPVTPENLAAIDLIRQRL
365019 INEFVGGEKETNLALEENISKLKSDFDALNTHTLANGGTQGRHLITDKQIIIYQPENLNS
365019 QDKQLFDNYVILGNYTTLMFNISRAYVLEKDPTQKAQLKQMYLLMTKHLLDQGFVKGSAL
365019 VTTHHWGYSSRWWYISTLLMSDALKEANLQTQVVYDSLLWYSREFKSSFDMKVSADSSDLD
365019 YFNTLSRQHLALLLLEPDDQKRINLVNTFSHYITGALTQVPPGGKDGLRPDGTAWRHEGN
365019 YPGYSFPAFKNASQLIYLLRDTPFSVGESGWNSLKKAMVSAWIYSNPEVGLPLAGRHPLN
365019 SPSLKSVAQGYYWLAMSAKSSPDKTLASIYLAISDKTQNESTAIFGETITPASLPQGFYA
365019 FNGGAFGIHRWQDKMVTLKAYNTNVWSSEIYNKDNRYGRYQSHGVAQIVSNGSQLSQGYQ
365019 QEGWDWNRMPGATTIHLPLKDLDSPKPHTLMQRGERGFSGTSSLEGQYGMMAFDLIYPAN
365019 LERFDPNFTAKKSVLAADNHLIFIGSNINSSDKNKNVETTLFQHAITPTLNTLWINGQKI
365019 ENMPYQTTLQQGDWLIDSNGNGYLITQAEKVNVSRQHQVSAENKNRQPTEGNFSSAWIDH
365019 STRPKDASYEYMVFLDATPEKMGEMAQKFRENNGLYQVLRKDKDVHIILDKLSNVTGYAF
365019 YQPASIEDKWIKKVNKPAIVMTHRQKDTLIVSAVTPDLNMTRQKAATPVTINVTINGKWQ
365019 SADKNSEVKYQVSGDNTELTFTSYFGIPQEIKLSPLP

Proteína hialuronidasa 1, **SEQ ID NO: 30**, Locus HSU96078
Proteína hialuronidasa 2, **SEQ ID NO: 31**,
Proteína hialuronidasa 3, **SEQ ID NO: 32**, Locus BC012892
Proteína hialuronidasa 4, **SEQ ID NO: 33**, AF009010
Proteína PH-20, **SEQ ID NO: 34**,
Péptido Tat **SEQ ID NO: 35**
ABCI un mutante específico de sitio designado H501a y Y508a **SEQ ID NO: 36**

SEQ ID NO: 37 Proteína condroitinasa ABCI Locus P59807

ORIGEN

1 mpifrftala mtlgllsapy namaatsnpa fdpknlmqse iyhfaqnnpl adfssdknsi
61 ltlsdkrsim gnqsllwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwravgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf

241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnihtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlalllle pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paivmthrqk dtlivsavtp
961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltftsyfg ipqeiklspl
1021 pXX

SEQ ID NO: 38 NΔ20 ABCI (A_{45}-N_{1023}), proteína

aqnnpl adfssdknsi
61 ltlsdkrsim gnqsllwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwravgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf
241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnihtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlalllle pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paivmthrqk dtlivsavtp
961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltftsyfg ipqeiklspl
1021 pXX

SEQ ID NO: 39 Proteína NΔ60 ABCI (F_{85}-N_{1023})

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwravgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf
241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale eniskiksdf dalnihtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlalllle pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr

661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paivmthrqk dtlivsavtp
961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltftsyfg ipqeiklspl
1021 pXX

SEQ ID NO. 40: Proteína NΔ60 CΔ80 ABCI (F_{85}-A_{942})

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwravgvsln ndlenremtl natntssdgt
181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqf
241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale eniskiksdf dalnihtlan
301 ggtqgrhlit dkqiiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdptqka
361 qlkqmyllmt khlldqgfvk gsalvtthhw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqhlalllle pddqkrinlv ntfshyitga
481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
541 amvsawiysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
661 ygryqshgva qivsngsqls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
721 gfsgtssleg qygmmafnli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
781 vettlfqhai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
841 hqvsaenknr qptegnfssa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
901 qvlrkdkdvh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk pa

SEQ ID NO. 41: I. Ácido nucleico para TAT-ABCI-nΔ20:

1 ggtc gtaaaaagcg tcgtcaacgt cgtcgtcctc ctcaatgcgc acaaaataac
61 ccattagcag acttctcatc agataaaaac tcaatactaa cgttatctga taaacgtagc
121 attatgggaa accaatctct tttatggaaa tggaaaggtg gtagtagctt tactttacat
181 aaaaaactga ttgtccccac cgataaagaa gcatctaaag catggggacg ctcatccacc
241 cccgttttct cattttggct ttacaatgaa aaaccgattg atggttatct tactatcgat
301 ttcggagaaa aactcatttc aaccagtgag gctcaggcag gctttaaagt aaaattagat
361 ttcactggct ggcgtactgt gggagtctct ttaaataacg atcttgaaaa tcgagagatg
421 accttaaatg caaccaatac ctcctctgat ggtactcaag acagcattgg gcgttcttta
481 ggtgctaaag tcgatagtat tcgttttaaa gcgccttcta atgtgagtca gggtgaaatc
541 tatatcgacc gtattatgtt ttctgtcgat gatgctcgct accaatggtc tgattatcaa
601 gtaaaaactc gcttatcaga acctgaaatt caatttcaca acgtaaagcc acaactacct
661 gtaacacctg aaaatttagc ggccattgat cttattcgcc aacgtctaat taatgaattt
721 gtcggaggtg aaaaagagac aaacctcgca ttagaagaga atatcagcaa attaaaaagt
781 gatttcgatg ctcttaatac tcacacttta gcaaatggtg gaacgcaagg cagacatctg
841 atcactgata aacaaatcat tatttatcaa ccagagaatc ttaactctca agataaacaa
901 ctatttgata attatgttat tttaggtaat tacacgacat taatgtttaa tattagccgt
961 gcttatgtgc tggaaaaaga tcccacacaa aaggcgcaac taaagcagat gtacttatta
1021 atgacaaagc atttattaga tcaaggcttt gttaaaggga gtgctttagt gacnacccat
1081 cactggggat acagttctcg ttggtggtat atttccacgt tattaatgtc tgatgcacta
1141 aaagaagcga acctacaaac tcaagtttat gattcattac tgtggtattc acgtgagttt
1201 aaaagtagtt ttgatatgaa agtaagtgct gatagctctg atctagatta tttcaatacc

1261 ttatctcgcc aacatttagc cttattacta ctagagcctg atgatcaaaa gcgtatcaac
1321 ttagttaata ctttcagcca ttatatcact ggcgcattaa cgcaagtgcc accgggtggt
1381 aaagatggtt tacgccctga tggtacagca tggcgacatg aaggcaacta tccgggctac
1441 tctttcccag cctttaaaaa tgcctctcag cttatttatt tattacgcga tacaccattt
1501 tcagtgggtg aaagtggttg gaatagcctg aaaaaagcga tggtttcagc gtggatctac
1561 agtaatccag aagttggatt accgcttgca ggaagacacc ctcttaactc accttcgtta
1621 aaatcagtcg ctcaaggcta ttactggctt gccatgtctg caaaatcatc gcctgataaa
1681 acacttgcat ctatttatct tgcgattagt gataaaacac aaaatgaatc aactgctatt
1741 tttggagaaa ctattacacc agcgtcttta cctcaaggtt tctatgcctt taatggcggt
1801 gcttttggta ttcatcgttg gcaagataaa atggtgacac tgaaagctta taacaccaat
1861 gtttggtcat ctgaaattta taacaaagat aaccgttatg gccgttacca aagtcatggt
1921 gtcgctcaaa tagtgagtaa tggctcgcag ctttcacagg gctatcagca agaaggttgg
1981 gattggaata gaatgccagg ggcaaccact atccaccttc ctcttaaaga cttagacagt
2041 cctaaacctc ataccttaat gcaacgtgga gagcgtggat ttagcggaac atcatccctt
2101 gaaggtcaat atggcatgat ggcattcgat cttatttatc ccgccaatct tgagcgtttt
2161 gatcctaatt tcactgcgaa aaagagtgta ttagccgctg ataatcactt aatttttatt
2221 ggtagcaata taaatagtag tgataaaaat aaaaatgttg aaacgacctt attccaacat
2281 gccattactc caacattaaa tacccctttgg attaatggac aaaagataga aaacatgcct
2341 tatcaaacaa cacttcaaca aggtgattgg ttaattgata gcaatggcaa tggttactta
2401 attactcaag cagaaaaagt aaatgtaagt cgccaacatc aggtttcagc ggaaaataaa
2461 aatcgccaac cgacagaagg aaactttagc tcggcatgga tcgatcacag cactcgcccc
2521 aaagatgcca gttatgagta tatggtcttt ttagatgcga cacctgaaaa aatgggagag
2581 atggcacaaa aattccgtga aaataatggg ttatatcagg ttcttcgtaa ggataaagac
2641 gttcatatta ttctcgataa actcagcaat gtaacgggat atgccttta tcagccagca
2701 tcaattgaag acaaatggat caaaaaggtt aataaacctg caattgtgat gactcatcga
2761 caaaaagaca ctcttattgt cagtgcagtt acacctgatt taaatatgac tcgccaaaaa
2821 gcagcaactc ctgtcaccat caatgtcacg attaatggca aatggcaatc tgctgataaa
2881 aatagtgaag tgaaatatca ggtttctggt gataacactg aactgacgtt tacgagttac
2941 tttggtattc cacaagaaat caaactctcg ccactcccct ga

SEQ ID NO. 42: II. Secuencia de aminoácido para ***TAT-ABCI-nΔ20:***

grkkrrqrrrppqcaqnnpladfssdknsiltlsdkrsimgnqsllwkwkggssftlhkklivptdkeaskawgrsstpvfsfw
lynekpidgyltidfgeklistseaqagfkvkldftgwrtvgvslnndlenremtlnatntssdgtqdsigrslgakvdsirfkapsnv
sqgeiyidrimfsvddaryqwsdyqvktrlsepeiqfhnvkpqlpvtpenlaaidlirqrlinefvggeketnlaleenisklksdfd
alnthtlanggtqgrhlitdkqiiiyqpenlnsqdkqlfdnyvilgnyttlmfnisrayvlekdptqkaqlkqmyllmtkhlldqgfv
kgsalvtthhwgyssrwwyistllmsdalkeanlqtqvydsllwysrefkssfdmkvsadssdldyfntlsrqhlallllepddqkr
inlvntfshyitgaltqvppggkdglrpdgtawrhegnypgysfpafknasqliyllrdtpfsvgesgwnslkkamvsawiysnp
evglplagrhplnspslksvaqgyywlamsaksspdktlasiylaisdktqnestaifgetitpaslpqgfyafnggafgihrwqdk
mvtlkayntnvwsseiynkdnrygryqshgvaqivsngsqlsqgyqqegwdwnrmpgattihlplkdldspkphtlmqrger
gfsgtsslegqygmmafdliypanlerfdpnftakksvlaadnhlifigsninssdknknvettlfqhaitptlntlwingqkienm
pyqttlqqgdwlidsngngylitqaekvnvsrqhqvsaenknrqptegnfssawidhstrpkdasyeymvfldatpekmgema
qkfrennglyqvlrkdkdvhiildklsnvtgyafyqpasiedkwikkvnkpaivmthrqkdtlivsavtpdlnmtrqkaatpvtin
vtingkwqsadknsevkyqvsgdnteltftsyfgipqeiklsplp

SEQ ID NO. 43: II. Secuencia de ácido nucleico para **TAT-ABCI-nΔ60:**

ggtcgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtcctcctcaatgctttactttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatcta
aagcatggggacgctcatccacccccgttttctcattttggctttacaatgaaaaaccgattgatggttatcttactatcgatttcggagaaa
aactcatttcaaccagtgaggctcaggcaggctttaaagtaaaattagatttcactggctggcgtactgtgggagtctctttaaataacgat
cttgaaaatcgagagatgaccttaaatgcaaccaatacctcctctgatggtactcaagacagcattgggcgttctttaggtgctaaagtcg
atagtattcgttttaaagcgccttctaatgtgagtcagggtgaaatctatatcgaccgtattatgttttctgtcgatgatgctcgctaccaatg
gtctgattatcaagtaaaaactcgcttatcagaacctgaaattcaatttcacaacgtaaagccacaactacctgtaacacctgaaaatttag
cggccattgatcttattcgccaacgtctaattaatgaatttgtcggaggtgaaaaagagacaaacctcgcattagaagagaatatcagca
aattaaaaagtgatttcgatgctcttaatactcacactttagcaaatggtggaacgcaaggcagacatctgatcactgataaacaaatcatt
atttatcaaccagagaatcttaactctcaagataaacaactatttgataattatgttattttaggtaattacacgacattaatgtttaatattagc
cgtgcttatgtgctggaaaaagatcccacacaaaaggcgcaactaaagcagatgtacttattaatgacaaagcatttattagatcaaggc
tttgttaaagggagtgctttagtgacnacccatcactggggatacagttctcgttggtggtatatttccacgttattaatgtctgatgcactaa
aagaagcgaacctacaaactcaagtttatgattcattactgtggtattcacgtgagtttaaaagtagttttgatatgaaagtaagtgctgata
gctctgatctagattatttcaatacttatctcgccaacatttagccttattactactagagcctgatgatcaaaagcgtatcaacttagttaat
actttcagccattatatcactggcgcattaacgcaagtgccaccgggtggtaaagatggtttacgccctgatggtacagcatggcgacat
gaaggcaactatccgggctactctttcccagcctttaaaaatgcctctcagcttatttatttattacgcgatacaccattttcagtgggtgaa
agtggttggaatagcctgaaaaaagcgatggtttcagcgtggatctacagtaatccagaagttggattaccgcttgcaggaagacaccc
tcttaactcaccttcgttaaaatcagtcgctcaaggctattactggcttgccatgtctgcaaaatcatcgcctgataaaacacttgcatctatt
tatcttgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgctatttttggagaaactattacaccagcgtctttacctcaaggtttctatgcct
ttaatggcggtgcttttggtattcatcgttggcaagataaaatggtgacactgaaagcttataacaccaatgtttggtcatctgaaatttataa
caaagataaccgttatggccgttaccaaagtcatggtgtcgctcaaatagtgagtaatggctcgcagctttcacagggctatcagcaag
aaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccactatccaccttcctcttaaagacttagacagtcctaaacctcataccttaatgc
aacgtggagagcgtggatttagcggaacatcatcccttgaaggtcaatatggcatgatggcattcgatcttatttatcccgccaatcttga
gcgttttgatcctaatttcactgcgaaaaagagtgtattagccgctgataatcacttaatttttattggtagcaatataaatagtagtgataaa
aataaaaatgttgaaacgaccttattccaacatgccattactccaacattaaataccctttggattaatggacaaaagatagaaaacatgc
cttatcaaacaacacttcaacaaggtgattggttaattgatagcaatggcaatggttacttaattactcaagcagaaaaagtaaatgtaagt
cgccaacatcaggtttcagcggaaaataaaaatcgccaaccgacagaaggaaactttagctcggcatggatcgatcacagcactcgc
cccaaagatgccagttatgagtatatggtctttttagatgcgacacctgaaaaaatgggagagatggcacaaaaattccgtgaaaataat
gggttatatcaggttcttcgtaaggataaagacgttcatattattctcgataaactcagcaatgtaacgggatatgccttttatcagccagca
tcaattgaagacaaatggatcaaaaaggttaataaacctgcaattgtgatgactcatcgacaaaaagacactcttattgtcagtgcagtta
cacctgatttaaatatgactcgccaaaaagcagcaactcctgtcaccatcaatgtcacgattaatggcaaatggcaatctgctgataaaa
atagtgaagtgaaatatcaggtttctggtgataacactgaactgacgtttacgagttactttggtattccacaagaaatcaaactctcgcca
ctcccttga

SEQ ID NO. 44: IV. Secuencia de aminoácido para **TAT-ABCI-nΔ60**

grkkrrqrrrppqcftlhkklivptdkeaskawgrsstpvfsfwlynekpidgyltidfgeklistseaqagfkvkldftgwrtvgvsl
nndlenremtlnatntssdgtqdsigrslgakvdsirfkapsnvsqgeiyidrimfsvddaryqwsdyqvktrlsepeiqfhnvkp
qlpvtpenlaaidlirqrlinefvggeketnlaleenisklksdfdalnthtlanggtqgrhlitdkqiiiyqpenlnsqdkqlfdnyvil
gnyttlmfnisrayvlekdptqkaqlkqmyllmtkhlldqgfvkgsalvtthhwgyssrwwyistllmsdalkeanlqtqvydsll
wysrefkssfdmkvsadssdldyfntlsrqhlallllepddqkrinlvntfshyitgaltqvppggkdglrpdgtawrhegnypgys
fpafknasqliyllrdtpfsvgesgwnslkkamvsawiysnpevglplagrhplnspslksvaqgyywlamsaksspdktlasiy
laisdktqnestaifgetitpaslpqgfyafnggafgihrwqdkmvtlkayntnvwsseiynkdnrygryqshgvaqivsngsqls
qgyqqegwdwnrmpgattihlplkdldspkphtlmqrgergfsgtsslegqygmmafdliypanlerfdpnftakksvlaadn
hlifigsninssdknknvettlfqhaitptlntlwingqkienmpyqttlqqgdwlidsngngylitqaekvnvsrqhqvsaenknr
qptegnfssawidhstrpkdasyeymvfldatpekmgemaqkfrennglyqvlrkdkdvhiildklsnvtgyafyqpasiedk
wikkvnkpaivmthrqkdtlivsavtpdlnmtrqkaatpvtinvtingkwqsadknsevkyqvsgdnteltftsyfgipqeiklsp
lp

SEQ ID NO. 45: V. Secuencia de nucleótido para **ABCI-TAT-C:**

gccaccagcaatcctgcatttgatcctaaaaatctgatgcagtcagaaatttaccattttgcacaaaataacccattagcagacttctcatc
agataaaaactcaatactaacgttatctgataaacgtagcattatgggaaaccaatctcttttatggaaatggaaaggtggtagtagcttta
ctttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatctaaagcatggggacgctcatccacccccgttttctcattttggctttac
aatgaaaaaccgattgatggttatcttactatcgatttcggagaaaaactcatttcaaccagtgaggctcaggcaggctttaaagtaaaatt
agatttcactggctggcgtactgtgggagtctctttaaataacgatcttgaaaatcgagagatgaccttaaatgcaaccaatacctcctctg
atggtactcaagacagcattgggcgttctttaggtgctaaagtcgatagtattcgttttaaagcgccttctaatgtgagtcagggtgaaatc
tatatcgaccgtattatgttttctgtcgatgatgctcgctaccaatggtctgattatcaagtaaaaactcgcttatcagaacctgaaattcaatt
tcacaacgtaaagccacaactacctgtaacacctgaaaatttagcggccattgatcttattcgccaacgtctaattaatgaatttgtcggag
gtgaaaaagagacaaacctcgcattagaagagaatatcagcaaattaaaaagtgatttcgatgctcttaatactcacactttagcaaatg
gtggaacgcaaggcagacatctgatcactgataaacaaatcattatttatcaaccagagaatcttaactctcaagataaacaactatttgat
aattatgttattttaggtaattacacgacattaatgtttaatattagccgtgcttatgtgctggaaaaagatcccacacaaaaggcgcaacta
aagcagatgtacttattaatgacaaagcatttattagatcaaggctttgttaaagggagtgctttagtgacnacccatcactggggataca
gttctcgttggtggtatatttccacgttattaatgtctgatgcactaaaagaagcgaacctacaaactcaagtttatgattcattactgtggtat
tcacgtgagtttaaaagtagttttgatatgaaagtaagtgctgatagctctgatctagattatttcaatacctttatctcgccaacatttagcctt
attactactagagcctgatgatcaaaagcgtatcaacttagttaatactttcagccattatatcactggcgcattaacgcaagtgccaccgg
gtggtaaagatggtttacgccctgatggtacagcatggcgacatgaaggcaactatccgggctactctttcccagcctttaaaaatgcct
ctcagcttatttatttattacgcgatacaccattttcagtgggtgaaagtggttggaatagcctgaaaaaagcgatggtttcagcgtggatct
acagtaatccagaagttggattaccgcttgcaggaagacaccctcttaactcaccttcgttaaaatcagtcgctcaaggctattactggct
tgccatgtctgcaaaatcatcgcctgataaaacacttgcatctatttatcttgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgctatttttt
ggagaaactattacaccagcgtctttacctcaaggtttctatgcctttaatggcggtgcttttggtattcatcgttggcaagataaaatggtg
acactgaaagcttataacaccaatgtttggtcatctgaaatttataacaaagataaccgttatggccgttaccaaagtcatggtgtcgctca
aatagtgagtaatggctcgcagctttcacagggctatcagcaagaaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccactatccac
cttcctcttaaagacttagacagtcctaaacctcataccttaatgcaacgtggagagcgtggatttagcggaacatcatcccttgaaggtc
aatatggcatgatggcattcgatcttatttatcccgccaatcttgagcgttttgatcctaatttcactgcgaaaaagagtgtattagccgctg
ataatcacttaatttttattggtagcaatataaatagtagtgataaaaataaaaatgttgaaacgaccttattccaacatgccattactccaac
attaaataccctttggattaatggacaaaagatagaaaacatgccttatcaaacaacacttcaacaaggtgattggttaattgatagcaatg
gcaatggttacttaattactcaagcagaaaaagtaaatgtaagtcgccaacatcaggtttcagcggaaaataaaaatcgccaaccgaca
gaaggaaactttagctcggcatggatcgatcacagcactcgccccaaagatgccagttatgagtatatggtctttttagatgcgacacct
gaaaaaatgggagagatggcacaaaaattccgtgaaaataatgggttatatcaggttcttcgtaaggataaagacgttcatattattctcg
ataaactcagcaatgtaacgggatatgccttttatcagccagcatcaattgaagacaaatggatcaaaaaggttaataaacctgcaattgt
gatgactcatcgacaaaaagacactcttattgtcagtgcagttacacctgatttaaatatgactcgccaaaaagcagcaactcctgtcacc
atcaatgtcacgattaatggcaaatggcaatctgctgataaaaatagtgaagtgaaatatcaggtttctggtgataacactgaactgacgt
ttacgagttactttggtattccacaagaaatcaaactctcgccactccct
ggtcgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtcctcctcaatgctag

SEQ ID NO. 46: V. Secuencia de aminoácido para **ABCI-TAT-C:**

atsnpafdpknlmqseiyhfaqnnpladfssdknsiltlsdkrsimgnqsllwkwkggssftlhkklivptdkeaskawgrsstpv
fsfwlynekpidgyltidfgeklistseaqagfkvkldftgwrtvgvslnndlenremtlnatntssdgtqdsigrslgakvdsirfka
psnvsqgeiyidrimfsvddaryqwsdyqvktrlsepeiqfhnvkpqlpvtpenlaaidlirqrlinefvggeketnlaleenisklk
sdfdalnthtlanggtqgrhlitdkqiiiyqpenlnsqdkqlfdnyvilgnyttlmfnisrayvlekdptqkaqlkqmyllmtkhlld
qgfvkgsalvtthhwgyssrwwyistllmsdalkeanlqtqvydsllwysrefkssfdmkvsadssdldyfntlsrqhlallllepd
dqkrinlvntfshyitgaltqvppggkdglrpdgtawrhegnypgysfpafknasqliyllrdtpfsvgesgwnslkkamvsawi
ysnpevglplagrhplnspslksvaqgyywlamsaksspdktlasiylaisdktqnestaifgetitpaslpqgfyafnggafgihr
wqdkmvtlkayntnvwsseiynkdnrygryqshgvaqivsngsqlsqgyqqegwdwnrmpgattihlplkdldspkphtlm
qrgergfsgtsslegqygmmafdliypanlerfdpnftakksvlaadnhlifigsninssdknknvettlfqhaitptlntlwingqki

enmpyqttlqqgdwlidsngngylitqaekvnvsrqhqvsaenknrqptegnfssawidhstrpkdasyeymvfldatpekm
gemaqkfrennglyqvlrkdkdvhiildklsnvtgyafyqpasiedkwikkvnkpaivmthrqkdtlivsavtpdlnmtrqkaa
tpvtinvtingkwqsadknsevkyqvsgdnteltftsyfgipqeiklsplpgrkkrrqrrrppqc

SEQ ID NO. 47 Secuencia de nucleótido para condroitinasa ABCI-nΔ20

gc acaaaataac
61 ccattagcag acttctcatc agataaaaac tcaatactaa cgttatctga taaacgtagc
121 attatgggaa accaatctct tttatggaaa tggaaaggtg gtagtagctt tactttacat
181 aaaaaactga ttgtccccac cgataaagaa gcatctaaag catggggacg ctcatccacc
241 cccgttttct cattttggct ttacaatgaa aaaccgattg atggttatct tactatcgat
301 ttcggagaaa aactcatttc aaccagtgag gctcaggcag gctttaaagt aaaattagat
361 ttcactggct ggcgtactgt gggagtctct ttaaataacg atcttgaaaa tcgagagatg
421 accttaaatg caaccaatac ctcctctgat ggtactcaag acagcattgg gcgttcttta
481 ggtgctaaag tcgatagtat tcgttttaaa gcgccttcta atgtgagtca gggtgaaatc
541 tatatcgacc gtattatgtt ttctgtcgat gatgctcgct accaatggtc tgattatcaa
601 gtaaaaactc gcttatcaga acctgaaatt caatttcaca acgtaaagcc acaactacct
661 gtaacacctg aaaatttagc ggccattgat cttattcgcc aacgtctaat taatgaattt
721 gtcggaggtg aaaaagagac aaacctcgca ttagaagaga atatcagcaa attaaaaagt
781 gatttcgatg ctcttaatac tcacacttta gcaaatggtg gaacgcaagg cagacatctg
841 atcactgata aacaaatcat tatttatcaa ccagagaatc ttaactctca agataaacaa
901 ctatttgata attatgttat tttaggtaat tacacgacat taatgtttaa tattagccgt
961 gcttatgtgc tggaaaaaga tcccacacaa aaggcgcaac taaagcagat gtacttatta
1021 atgacaaagc atttattaga tcaaggcttt gttaaaggga gtgctttagt gacnacccat
1081 cactggggat acagttctcg ttggtggtat atttccacgt tattaatgtc tgatgcacta
1141 aaagaagcga acctacaaac tcaagtttat gattcattac tgtggtattc acgtgagttt
1201 aaaagtagtt ttgatatgaa agtaagtgct gatagctctg atctagatta tttcaatacc
1261 ttatctcgcc aacatttagc cttattacta ctagagcctg atgatcaaaa gcgtatcaac
1321 ttagttaata ctttcagcca ttatatcact ggcgcattaa cgcaagtgcc accgggtggt
1381 aaagatggtt tacgccctga tggtacagca tggcgacatg aaggcaacta tccgggctac
1441 tctttcccag cctttaaaaa tgcctctcag cttatttatt tattacgcga tacaccattt
1501 tcagtgggtg aaagtggttg gaatagcctg aaaaaagcga tggtttcagc gtggatctac
1561 agtaatccag aagttggatt accgcttgca ggaagacacc ctcttaactc accttcgtta
1621 aaatcagtcg ctcaaggcta ttactggctt gccatgtctg caaaatcatc gcctgataaa
1681 acacttgcat ctatttatct tgcgattagt gataaaacac aaaatgaatc aactgctatt
1741 tttggagaaa ctattacacc agcgtcttta cctcaaggtt tctatgcctt taatggcggt
1801 gcttttggta ttcatcgttg gcaagataaa atggtgacac tgaaagctta taacaccaat
1861 gtttggtcat ctgaaattta taacaaagat aaccgttatg gccgttacca aagtcatggt
1921 gtcgctcaaa tagtgagtaa tggctcgcag ctttcacagg gctatcagca agaaggttgg
1981 gattggaata gaatgccagg ggcaaccact atccaccttc ctcttaaaga cttagacagt
2041 cctaaacctc ataccttaat gcaacgtgga gagcgtggat ttagcggaac atcatccctt
2101 gaaggtcaat atggcatgat ggcattcgat cttatttatc ccgccaatct tgagcgtttt
2161 gatcctaatt tcactgcgaa aaagagtgta ttagccgctg ataatcactt aatttttatt
2221 ggtagcaata taaatagtag tgataaaaat aaaaatgttg aaacgacctt attccaacat
2281 gccattactc caacattaaa tacccttgg attaatggac aaaagataga aaacatgcct
2341 tatcaaacaa cacttcaaca aggtgattgg ttaattgata gcaatggcaa tggttactta
2401 attactcaag cagaaaaagt aaatgtaagt cgccaacatc aggtttcagc ggaaaataaa
2461 aatcgccaac cgacagaagg aaactttagc tcggcatgga tcgatcacag cactcgcccc
2521 aaagatgcca gttatgagta tatggtcttt ttagatgcga cacctgaaaa aatgggagag
2581 atggcacaaa aattccgtga aaataatggg ttatatcagg ttcttcgtaa ggataaagac

2641 gttcatatta ttctcgataa actcagcaat gtaacgggat atgcctttta tcagccagca
2701 tcaattgaag acaaatggat caaaaaggtt aataaacctg caattgtgat gactcatcga
2761 caaaaagaca ctcttattgt cagtgcagtt acacctgatt taaatatgac tcgccaaaaa
2821 gcagcaactc ctgtcaccat caatgtcacg attaatggca aatggcaatc tgctgataaa
2881 aatagtgaag tgaaatatca ggtttctggt gataacactg aactgacgtt tacgagttac
2941 tttggtattc cacaagaaat caaactctcg ccactccctt ga

SEQ ID NO. 48: II. Secuencia de ácido nucleico para **ABCI-nΔ60:**

tttactttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatctaaagcatggggacgctcatccacccccgttttctcattttggctt
tacaatgaaaaaccgattgatggttatcttactatcgatttcggagaaaaactcatttcaaccagtgaggctcaggcaggctttaaagtaa
aattagatttcactggctggcgtactgtgggagtctctttaaataacgatcttgaaaatcgagagatgaccttaaatgcaaccaatacctcc
tctgatggtactcaagacagcattgggcgttctttaggtgctaaagtcgatagtattcgttttaaagcgccttctaatgtgagtcagggtga
aatctatatcgaccgtattatgttttctgtcgatgatgctcgctaccaatggtctgattatcaagtaaaaactcgcttatcagaacctgaaatt
caatttcacaacgtaaagccacaactacctgtaacacctgaaaatttagcggccattgatcttattcgccaacgtctaattaatgaatttgtc
ggaggtgaaaaagagacaaacctcgcattagaagagaatatcagcaaattaaaaagtgatttcgatgctcttaatactcacactttagca
aatggtggaacgcaaggcagacatctgatcactgataaacaaatcattatttatcaaccagagaatcttaactctcaagataaacaactat
ttgataattatgttattttaggtaattacacgacattaatgtttaatattagccgtgcttatgtgctggaaaaagatcccacacaaaaggcgca
actaaagcagatgtacttattaatgacaaagcatttattagatcaaggctttgttaaagggagtgctttagtgacnacccatcactggggat
acagttctcgttggtggtatatttccacgttattaatgtctgatgcactaaaagaagcgaacctacaaactcaagtttatgattcattactgtg
gtattcacgtgagtttaaaagtagttttgatatgaaagtaagtgctgatagctctgatctagattatttcaataccttatctcgccaacatttag
ccttattactactagagcctgatgatcaaaagcgtatcaacttagttaatactttcagccattatatcactggcgcattaacgcaagtgccac
cgggtggtaaagatggtttacgccctgatggtacagcatggcgacatgaaggcaactatccgggctactctttcccagcctttaaaaat
gcctctcagcttatttatttattacgcgatacaccatttcagtgggtgaaagtggttggaatagcctgaaaaaagcgatggtttcagcgtg
gatctacagtaatccagaagttggattaccgcttgcaggaagacaccctcttaactcaccttcgttaaaatcagtcgctcaaggctattact
ggcttgccatgtctgcaaaatcatcgcctgataaaacacttgcatctatttatcttgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgcta
ttttggagaaactattacaccagcgtctttacctcaaggtttctatgcctttaatggcggtgcttttggtattcatcgttggcaagataaaatg
gtgacactgaaagcttataacaccaatgtttggtcatctgaaatttataacaaagataaccgttatggccgttaccaaagtcatggtgtcgc
tcaaatagtgagtaatggctcgcagctttcacagggctatcagcaagaaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccactatc
caccttcctcttaaagacttagacagtcctaaacctcataccttaatgcaacgtggagagcgtggatttagcggaacatcatcccttgaag
gtcaatatggcatgatggcattcgatcttatttatcccgccaatcttgagcgttttgatcctaatttcactgcgaaaaagagtgtattagccg
ctgataatcacttaatttttattggtagcaatataaatagtagtgataaaaataaaaatgttgaaacgaccttattccaacatgccattactcc
aacattaaataccctttggattaatggacaaaagatagaaaacatgccttatcaaacaacacttcaacaaggtgattggttaattgatagc
aatggcaatggttacttaattactcaagcagaaaaagtaaatgtaagtcgccaacatcaggtttcagcggaaaataaaaatcgccaacc
gacagaaggaaactttagctcggcatggatcgatcacagcactcgccccaaagatgccagttatgagtatatggtctttttagatgcgac
acctgaaaaaatgggagagatggcacaaaaattccgtgaaaataatgggttatatcaggttcttcgtaaggataaagacgttcatattatt
ctcgataaactcagcaatgtaacgggatatgccttttatcagccagcatcaattgaagacaaatggatcaaaaaggttaataaacctgca
attgtgatgactcatcgacaaaaagacactcttattgtcagtgcagttacacctgatttaaatatgactcgccaaaaagcagcaactcctgt
caccatcaatgtcacgattaatggcaaatggcaatctgctgataaaaatagtgaagtgaaatatcaggtttctggtgataacactgaactg
acgtttacgagttactttggtattccacaagaaatcaaactctcgccactcccttga

SEQ ID NO. 49: Secuencia de ácido nucleico para **TAT**

ggtcgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtcctcctcaatgc

(SEQ ID NO. 50) Secuencia de aminoácido para un péptido TAT

grkkrrqrrrppqc

Listado de secuencias

<110> Acorda Therapeutics, Inc.
<120> PROTEÍNAS DE FUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL CNS
<130> P43717.EP.02
<140> 10184697.0
<141> 2004-05-17
<150> 60/471,239
<151> 2003-05-16
<150> 60/471,300
<151> 2003-05-16
<150> 60/471,236
<151> 2003-05-16
<150> 60/474,372
<151> 2003-05-29
<150> 60/471,240
<151> 2003-05-16
<160> 66
<170> PatentIn version 3.2
<210> 1
<211> 997
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, proteína condroitinasa ABC I
<400> 1

```
Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu
1               5                   10                  15

Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30

Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn
        35                  40                  45

Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His
    50                  55                  60

Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly
65                  70                  75                  80
```

```
Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro
                85                  90                  95

Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr
            100                 105                 110

Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp
        115                 120                 125

Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met
    130                 135                 140

Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile
145                 150                 155                 160

Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro
                165                 170                 175

Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser
            180                 185                 190

Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg
        195                 200                 205

Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro
    210                 215                 220

Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu
225                 230                 235                 240

Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu
                245                 250                 255

Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Thr His
            260                 265                 270

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

Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln
    290                 295                 300

Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe
305                 310                 315                 320

Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala
                325                 330                 335
```

```
Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln
            340                 345                 350

Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr
        355                 360                 365

Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu
    370                 375                 380

Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser
                405                 410                 415

Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu
            420                 425                 430

Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr
        435                 440                 445

Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly
    450                 455                 460

Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn
465                 470                 475                 480

Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile
                485                 490                 495

Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn
            500                 505                 510

Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu
        515                 520                 525

Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu
    530                 535                 540

Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser
545                 550                 555                 560

Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys
                565                 570                 575

Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala
            580                 585                 590
```

```
Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile
        595                 600                 605

His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn
    610                 615                 620

Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr
625                 630                 635                 640

Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser
                645                 650                 655

Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala
            660                 665                 670

Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His
        675                 680                 685

Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu
    690                 695                 700

Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn
705                 710                 715                 720

Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala
                725                 730                 735

Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp
            740                 745                 750

Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro
        755                 760                 765

Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro
    770                 775                 780

Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly
785                 790                 795                 800

Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln
                805                 810                 815

His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn
            820                 825                 830

Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser
```

```
          835                 840                 845

Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu
    850                 855                 860

Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg
865                 870                 875                 880

Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr
                885                 890                 895

Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys
            900                 905                 910

Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr
        915                 920                 925

Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys
    930                 935                 940

Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln
945                 950                 955                 960

Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn
                965                 970                 975

Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys
            980                 985                 990

Leu Ser Pro Leu Pro
        995
```

<210> 2
<211> 977
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, proteína N(delta)20 ABCI
<400> 2

```
Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile
1               5                   10                  15

Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu
            20                  25                  30

Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr
    50                  55                  60

Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln
                85                  90                  95

Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Thr Val Gly
            100                 105                 110

Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala
        115                 120                 125

Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu
    130                 135                 140

Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser
145                 150                 155                 160

Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala
                165                 170                 175

Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro
            180                 185                 190

Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu
        195                 200                 205

Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe
    210                 215                 220

Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser
225                 230                 235                 240

Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Thr His Thr Leu Ala Asn
                245                 250                 255

Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile
            260                 265                 270

Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn
        275                 280                 285

Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg
```

```
    290                 295                 300

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

Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys
                325                 330                 335

Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp
            340                 345                 350

Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn
        355                 360                 365

Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe
    370                 375                 380

Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp
385                 390                 395                 400

Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu
                405                 410                 415

Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr
            420                 425                 430

Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu
        435                 440                 445

Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr
    450                 455                 460

Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg
465                 470                 475                 480

Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys
                485                 490                 495

Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro
            500                 505                 510

Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala
        515                 520                 525

Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys
    530                 535                 540
```

```
Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu
545                 550                 555                 560

Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln
                565                 570                 575

Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln
            580                 585                 590

Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser
        595                 600                 605

Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly
    610                 615                 620

Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln
625                 630                 635                 640

Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His
                645                 650                 655

Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln
            660                 665                 670

Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr
        675                 680                 685

Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe
    690                 695                 700

Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His
705                 710                 715                 720

Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn
                725                 730                 735

Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr
            740                 745                 750

Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr
        755                 760                 765

Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu
    770                 775                 780

Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser
785                 790                 795                 800
```

```
Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala
                805                 810                 815

Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met
            820                 825                 830

Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys
        835                 840                 845

Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp
    850                 855                 860

Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe
865                 870                 875                 880

Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys
                885                 890                 895

Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser
            900                 905                 910

Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro
        915                 920                 925

Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys
    930                 935                 940

Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr
945                 950                 955                 960

Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu
                965                 970                 975

Pro
```

<210> 3
<211> 937
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético N(delta)60 ABCI
<400> 3

```
Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser
1               5                   10                  15

Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr
```

```
            20                  25                  30

Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys
        35                  40                  45

Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp
    50                  55                  60

Phe Thr Gly Trp Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80

Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr
                85                  90                  95

Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg
            100                 105                 110

Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg
        115                 120                 125

Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln
    130                 135                 140

Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile
                165                 170                 175

Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn
            180                 185                 190

Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala
        195                 200                 205

Leu Asn Thr His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu
    210                 215                 220

Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser
225                 230                 235                 240

Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr
                245                 250                 255

Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
            260                 265                 270
```

```
Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
        275                 280                 285

Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His
    290                 295                 300

His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met
305                 310                 315                 320

Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser
                325                 330                 335

Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val
            340                 345                 350

Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln
        355                 360                 365

His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn
    370                 375                 380

Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val
385                 390                 395                 400

Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg
                405                 410                 415

His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala
            420                 425                 430

Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu
        435                 440                 445

Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr
    450                 455                 460

Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn
465                 470                 475                 480

Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met
                485                 490                 495

Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala
            500                 505                 510

Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr
        515                 520                 525
```

```
Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly
    530                 535                 540

Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala
545                 550                 555                 560

Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg
                565                 570                 575

Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
            580                 585                 590

Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
        595                 600                 605

Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
    610                 615                 620

Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
625                 630                 635                 640

Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
                645                 650                 655

Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
            660                 665                 670

Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
        675                 680                 685

Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
    690                 695                 700

Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
705                 710                 715                 720

Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile
                725                 730                 735

Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
            740                 745                 750

Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
        755                 760                 765

Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
    770                 775                 780
```

```
Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
785                 790                 795                 800

Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
                805                 810                 815

Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
            820                 825                 830

Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
        835                 840                 845

Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg
    850                 855                 860

Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met
865                 870                 875                 880

Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn
                885                 890                 895

Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val
            900                 905                 910

Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro
        915                 920                 925

Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro
    930                 935
```

<210> 4
<211> 858
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta) 60 C(delta)80 ABCI (F[sub]85 - A[sub] 942)
<400> 4

```
Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser
1               5                   10                  15

Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr
            20                  25                  30

Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys
        35                  40                  45
```

```
Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp
    50                  55                  60

Phe Thr Gly Trp Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80

Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr
                85                  90                  95

Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg
            100                 105                 110

Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg
        115                 120                 125

Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln
    130                 135                 140

Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile
                165                 170                 175

Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn
            180                 185                 190

Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala
        195                 200                 205

Leu Asn Thr His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu
    210                 215                 220

Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser
225                 230                 235                 240

Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr
                245                 250                 255

Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
            260                 265                 270

Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
        275                 280                 285

Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His
```

```
    290                 295                 300

His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met
305                 310                 315                 320

Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser
                325                 330                 335

Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val
            340                 345                 350

Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln
        355                 360                 365

His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn
    370                 375                 380

Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val
385                 390                 395                 400

Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg
                405                 410                 415

His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala
            420                 425                 430

Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu
        435                 440                 445

Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr
    450                 455                 460

Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn
465                 470                 475                 480

Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met
                485                 490                 495

Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala
            500                 505                 510

Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr
        515                 520                 525

Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly
    530                 535                 540
```

```
Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala
545                 550                 555                 560

Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg
                565                 570                 575

Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
            580                 585                 590

Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
        595                 600                 605

Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
    610                 615                 620

Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
625                 630                 635                 640

Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
                645                 650                 655

Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
            660                 665                 670

Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
        675                 680                 685

Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
    690                 695                 700

Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
705                 710                 715                 720

Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile
                725                 730                 735

Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
            740                 745                 750

Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
        755                 760                 765

Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
    770                 775                 780

Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
785                 790                 795                 800
```

```
Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
                805                 810                 815

Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
            820                 825                 830

Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
        835                 840                 845

Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala
    850                 855
```

<210> 5
<211> 700
<212> PRT
<213> Pedobacter heparinus
<220>
<223> LOCUS (1HMW_A), Cadena A, Sitio activo de condroitinasa AC Liasa
<400> 5

```
Met Lys Lys Leu Phe Val Thr Cys Ile Val Phe Phe Ser Ile Leu Ser
1               5                   10                  15

Pro Ala Leu Leu Ile Ala Gln Gln Thr Gly Thr Ala Glu Leu Ile Met
            20                  25                  30

Lys Arg Val Met Leu Asp Leu Lys Lys Pro Leu Arg Asn Met Asp Lys
        35                  40                  45

Val Ala Glu Lys Asn Leu Asn Thr Leu Gln Pro Asp Gly Ser Trp Lys
    50                  55                  60

Asp Val Pro Tyr Lys Asp Asp Ala Met Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn
65                  70                  75                  80

His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp
                85                  90                  95

Ser His Tyr Tyr Gly Asp Asp Lys Val Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro Lys Ser Arg Asn Trp Trp His
        115                 120                 125

Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu Gly Glu Met Leu Ile Leu Met
    130                 135                 140
```

```
Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu Ala Leu Val His Lys Leu Thr
145                 150                 155                 160

Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys
                165                 170                 175

Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp
            180                 185                 190

Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln
        195                 200                 205

Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln
    210                 215                 220

His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr
225                 230                 235                 240

Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu
                245                 250                 255

Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr
            260                 265                 270

Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg
        275                 280                 285

Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg
    290                 295                 300

Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu Lys His Thr Glu Glu Trp Ala
305                 310                 315                 320

Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile
                325                 330                 335

Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn Gly Asp Tyr Val Gln His Leu
            340                 345                 350

Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg Met Val Ser Lys Arg Thr Arg
        355                 360                 365

Arg Ser Glu Ser Gly Asn Lys Glu Asn Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser
    370                 375                 380

Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile
385                 390                 395                 400
```

```
Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp
                405                 410                 415

Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys Leu Trp Gly Glu Gln Gly Ser
            420                 425                 430

Asn Asp Phe Ala Gly Gly Val Ser Asp Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala
        435                 440                 445

Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp Ser Leu Gln Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe
    450                 455                 460

Phe Asp Lys Glu Ile Val Cys Leu Gly Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala
465                 470                 475                 480

Pro Glu Asn Ile Thr Thr Thr Leu Asn Gln Ser Trp Leu Asn Gly Pro
                485                 490                 495

Val Ile Ser Thr Ala Gly Lys Thr Gly Arg Gly Lys Ile Thr Thr Phe
            500                 505                 510

Lys Ala Gln Gly Gln Phe Trp Leu Leu His Asp Ala Ile Gly Tyr Tyr
        515                 520                 525

Phe Pro Glu Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser Thr Gln Ser Gln Lys Gly
    530                 535                 540

Asn Trp Phe His Ile Asn Asn Ser His Ser Lys Asp Glu Val Ser Gly
545                 550                 555                 560

Asp Val Phe Lys Leu Trp Ile Asn His Gly Ala Arg Pro Glu Asn Ala
                565                 570                 575

Gln Tyr Ala Tyr Ile Val Leu Pro Gly Ile Asn Lys Pro Glu Glu Ile
            580                 585                 590

Lys Lys Tyr Asn Gly Thr Ala Pro Lys Val Leu Ala Asn Thr Asn Gln
        595                 600                 605

Leu Gln Ala Val Tyr His Gln Gln Leu Asp Met Val Gln Ala Ile Phe
    610                 615                 620

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

Lys Pro Cys Ala Val Leu Ile Lys His Ile Asn Gly Lys Gln Val Ile
                645                 650                 655
```

Trp Ala Ala Asp Pro Leu Gln Lys Glu Lys Thr Ala Val Leu Ser Ile
660 665 670

Arg Asp Leu Lys Thr Gly Lys Thr Asn Arg Val Lys Ile Asp Phe Pro
675 680 685

Gln Gln Glu Phe Ala Gly Ala Thr Val Glu Leu Lys
690 695 700

<210> 6
<211> 478
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético C(delta)200 condroitinasa AC (Q[sub]23 - T[sub]500)
<400> 6

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

Leu Lys Lys Pro Leu Arg Asn Met Asp Lys Val Ala Glu Lys Asn Leu
20 25 30

Asn Thr Leu Gln Pro Asp Gly Ser Trp Lys Asp Val Pro Tyr Lys Asp
35 40 45

Asp Ala Met Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu
50 55 60

Thr Ile Ile Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp
65 70 75 80

Asp Lys Val Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp
85 90 95

Ser Asp Pro Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro
100 105 110

Gln Ala Leu Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro
115 120 125

Leu Asp Glu Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly
130 135 140

Glu Pro Glu Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His
145 150 155 160

```
Tyr Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe
                165                 170                 175

Ala Val Lys Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu
            180                 185                 190

Gly Leu Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln
        195                 200                 205

Ile Ser Ser Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala
    210                 215                 220

Asn Tyr Val Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala
225                 230                 235                 240

Ile Phe Ser Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly
                245                 250                 255

Ser Tyr Met Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp
            260                 265                 270

Ile Leu Asn Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met
        275                 280                 285

Ile Asp Leu Lys His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr
    290                 295                 300

Asp Ser Thr Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln
305                 310                 315                 320

Phe Trp Asn Gly Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe
                325                 330                 335

Asn Val Arg Met Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn
            340                 345                 350

Lys Glu Asn Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile
        355                 360                 365

Gln Leu Arg Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp
    370                 375                 380

Asp Lys Ile Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro
385                 390                 395                 400

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

405 410 415

Val Ser Asp Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp
420 425 430

Ser Leu Gln Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val
435 440 445

Cys Leu Gly Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala Pro Glu Asn Ile Thr Thr
450 455 460

Thr Leu Asn Gln Ser Trp Leu Asn Gly Pro Val Ile Ser Thr
465 470 475

<210> 7
<211> 458
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético C(delta)220 condroitinasa AC (Q[sub]23 - A[sub]480)
<400> 7

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

Leu Lys Lys Pro Leu Arg Asn Met Asp Lys Val Ala Glu Lys Asn Leu
20 25 30

Asn Thr Leu Gln Pro Asp Gly Ser Trp Lys Asp Val Pro Tyr Lys Asp
35 40 45

Asp Ala Met Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu
50 55 60

Thr Ile Ile Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp
65 70 75 80

Asp Lys Val Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp
85 90 95

Ser Asp Pro Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro
100 105 110

Gln Ala Leu Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro
115 120 125

Leu Asp Glu Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly

```
    130                 135                 140

Glu Pro Glu Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His
145                 150                 155                 160

Tyr Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe
                165                 170                 175

Ala Val Lys Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu
            180                 185                 190

Gly Leu Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln
        195                 200                 205

Ile Ser Ser Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala
    210                 215                 220

Asn Tyr Val Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala
225                 230                 235                 240

Ile Phe Ser Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly
                245                 250                 255

Ser Tyr Met Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp
            260                 265                 270

Ile Leu Asn Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met
        275                 280                 285

Ile Asp Leu Lys His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr
    290                 295                 300

Asp Ser Thr Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln
305                 310                 315                 320

Phe Trp Asn Gly Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe
                325                 330                 335

Asn Val Arg Met Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn
            340                 345                 350

Lys Glu Asn Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile
        355                 360                 365

Gln Leu Arg Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp
    370                 375                 380
```

```
Asp Lys Ile Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro
385                 390                 395                 400

Leu Thr Lys Leu Trp Gly Glu Gln Gly Ser Asn Asp Phe Ala Gly Gly
                405                 410                 415

Val Ser Asp Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp
            420                 425                 430

Ser Leu Gln Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val
        435                 440                 445

Cys Leu Gly Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala
    450                 455
```

<210> 8
<211> 458
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)20 C(delta)200 condroitinasa AC (L[sub]43 -T[sub]500)
<400> 8

```
Leu Arg Asn Met Asp Lys Val Ala Glu Lys Asn Leu Asn Thr Leu Gln
1               5                   10                  15

Pro Asp Gly Ser Trp Lys Asp Val Pro Tyr Lys Asp Asp Ala Met Thr
            20                  25                  30

Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile Gln
        35                  40                  45

Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp Asp Lys Val Phe
    50                  55                  60

Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro Lys
65                  70                  75                  80

Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu Gly
                85                  90                  95

Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu Ala
            100                 105                 110

Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu Lys
        115                 120                 125
```

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

Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys Glu
145                 150                 155                 160

Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln Tyr
                165                 170                 175

Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser Tyr
            180                 185                 190

Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val Arg
        195                 200                 205

Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met Asp
225                 230                 235                 240

Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn Lys
                245                 250                 255

Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu Lys
            260                 265                 270

His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr Val
        275                 280                 285

Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn Gly
    290                 295                 300

Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg Met
305                 310                 315                 320

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

Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg Gly
            340                 345                 350

Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile Pro
        355                 360                 365

Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys Leu
    370                 375                 380
```

```
Trp Gly Glu Gln Gly Ser Asn Asp Phe Ala Gly Gly Val Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp Ser Leu Gln Ala
                405                 410                 415

Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val Cys Leu Gly Ala
            420                 425                 430

Gly Ile Asn Ser Asn Ala Pro Glu Asn Ile Thr Thr Thr Leu Asn Gln
        435                 440                 445

Ser Trp Leu Asn Gly Pro Val Ile Ser Thr
    450                 455
```

<210> 9
<211> 427
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)50 C(delta)200 de condroitinasa AC (T[sub]74 -T[sub]500)
<400> 9

```
Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile
1               5                   10                  15

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

Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro
        35                  40                  45

Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu
    50                  55                  60

Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu
65                  70                  75                  80

Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu
                85                  90                  95

Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr
            100                 105                 110

Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys
        115                 120                 125
```

```
Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln
    130                 135                 140

Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val
                165                 170                 175

Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser
            180                 185                 190

Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met
        195                 200                 205

Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn
    210                 215                 220

Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu
225                 230                 235                 240

Lys His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr
                245                 250                 255

Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn
            260                 265                 270

Gly Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg
        275                 280                 285

Met Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn Lys Glu Asn
    290                 295                 300

Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg
305                 310                 315                 320

Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile
                325                 330                 335

Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys
            340                 345                 350

Leu Trp Gly Glu Gln Gly Ser Asn Asp Phe Ala Gly Gly Val Ser Asp
        355                 360                 365

Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp Ser Leu Gln
    370                 375                 380
```

```
Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val Cys Leu Gly
385                 390                 395                 400

Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala Pro Glu Asn Ile Thr Thr Thr Leu Asn
                405                 410                 415

Gln Ser Trp Leu Asn Gly Pro Val Ile Ser Thr
            420                 425
```

<210> 10
<211> 378
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)100 C(delta)200 de condroitinasa AC (S[sub]123 - T[sub] 500)
<400> 10

```
Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu Gly
1               5                   10                  15

Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu Ala
            20                  25                  30

Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu Lys
        35                  40                  45

Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr Arg
    50                  55                  60

Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys Glu
65                  70                  75                  80

Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln Tyr
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser Tyr
            100                 105                 110

Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val Arg
        115                 120                 125

Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser Lys
    130                 135                 140

Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met Asp
145                 150                 155                 160
```

```
Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn Lys
                165                 170                 175

Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu Lys
            180                 185                 190

His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr Val
        195                 200                 205

Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn Gly
    210                 215                 220

Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg Met
225                 230                 235                 240

Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn Lys Glu Asn Leu
                245                 250                 255

Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg Gly
            260                 265                 270

Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile Pro
        275                 280                 285

Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys Leu
    290                 295                 300

Trp Gly Glu Gln Gly Ser Asn Asp Phe Ala Gly Gly Val Ser Asp Gly
305                 310                 315                 320

Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp Ser Leu Gln Ala
                325                 330                 335

Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val Cys Leu Gly Ala
            340                 345                 350

Gly Ile Asn Ser Asn Ala Pro Glu Asn Ile Thr Thr Thr Leu Asn Gln
        355                 360                 365

Ser Trp Leu Asn Gly Pro Val Ile Ser Thr
    370                 375
```

<210> 11
<211> 353
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)50 C(delta)275 de condroitinasa AC (T[sub]74 - L[sub]426)
<400> 11

```
Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile
1               5                  10                  15

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

Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro
        35                  40                  45

Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu
    50                  55                  60

Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu
65                  70                  75                  80

Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu
                85                  90                  95

Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr
            100                 105                 110

Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys
        115                 120                 125

Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln
    130                 135                 140

Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser
145                 150                 155                 160

Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val
                165                 170                 175

Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser
            180                 185                 190

Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met
        195                 200                 205

Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn
    210                 215                 220

Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu
```

```
225                 230                 235                 240

Lys His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr
                245                 250                 255

Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn
            260                 265                 270

Gly Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg
        275                 280                 285

Met Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn Lys Glu Asn
    290                 295                 300

Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg
305                 310                 315                 320

Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile
                325                 330                 335

Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys
            340                 345                 350

Leu
```

<210> 12
<211> 506
<212> PRT
<213> Pedobacter heparinus
<220>
<223> LOCUS (Q46079), precursor de condroitinasa B (condroitinasa B liasa) (condroitina sulfato B liasa)
<400> 12

```
Met Lys Met Leu Asn Lys Leu Ala Gly Tyr Leu Leu Pro Ile Met Val
1               5                   10                  15

Leu Leu Asn Val Ala Pro Cys Leu Gly Gln Val Val Ala Ser Asn Glu
            20                  25                  30

Thr Leu Tyr Gln Val Val Lys Glu Val Lys Pro Gly Gly Leu Val Gln
        35                  40                  45

Ile Ala Asp Gly Thr Tyr Lys Asp Val Gln Leu Ile Val Ser Asn Ser
    50                  55                  60

Gly Lys Ser Gly Leu Pro Ile Thr Ile Lys Ala Leu Asn Pro Gly Lys
65                  70                  75                  80
```

```
Val Phe Phe Thr Gly Asp Ala Lys Val Glu Leu Arg Gly Glu His Leu
                85                  90                  95

Ile Leu Glu Gly Ile Trp Phe Lys Asp Gly Asn Arg Ala Ile Gln Ala
            100                 105                 110

Trp Lys Ser His Gly Pro Gly Leu Val Ala Ile Tyr Gly Ser Tyr Asn
        115                 120                 125

Arg Ile Thr Ala Cys Val Phe Asp Cys Phe Asp Glu Ala Asn Ser Ala
    130                 135                 140

Tyr Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp Gly Lys Val Pro Gln His Cys
145                 150                 155                 160

Arg Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val
                165                 170                 175

Ile Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly
            180                 185                 190

Gly Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp His Cys Phe Phe Ser Asn Pro
        195                 200                 205

Gln Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg
    210                 215                 220

Asn Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln
225                 230                 235                 240

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

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln Gly Thr Met Asn Phe Arg His
            260                 265                 270

Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln
        275                 280                 285

Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val Trp Gly Ser Arg His Val Ile
    290                 295                 300

Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn
305                 310                 315                 320

Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala Met Ala Ser Glu His Ala Leu
```

325 330 335

Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly
340 345 350

Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys
355 360 365

Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr Pro His Gln Leu Met Leu Lys
370 375 380

Gly Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys
385 390 395 400

Asp Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala
405 410 415

Leu Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser
420 425 430

Ala Tyr Lys Pro Val Lys Ile Lys Asp Ile Gln Pro Ile Glu Gly Ile
435 440 445

Ala Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro
450 455 460

Leu Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly
465 470 475 480

Thr Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu Ser Ala Asp Arg Ala Ala Lys Phe
485 490 495

Lys Ala Val Ile Lys Arg Asn Lys Glu His
500 505

<210> 13
<211> 401
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)80 condroitinasa B (G[sub]106 H[sub]506)
<400> 13

Gly Asn Arg Ala Ile Gln Ala Trp Lys Ser His Gly Pro Gly Leu Val
1 5 10 15

Ala Ile Tyr Gly Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ala Cys Val Phe Asp Cys

```
            20                  25                  30

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

Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp
    50                  55                  60

Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala
65                  70                  75                  80

Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp
                85                  90                  95

His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp
        115                 120                 125

Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser
    130                 135                 140

Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln
145                 150                 155                 160

Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val
            180                 185                 190

Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu
        195                 200                 205

Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala
    210                 215                 220

Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn
225                 230                 235                 240

Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp
                245                 250                 255

Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr
            260                 265                 270
```

```
Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro
        275                 280                 285

Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys Asp Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn
    290                 295                 300

Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala Leu Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val
305                 310                 315                 320

Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser Ala Tyr Lys Pro Val Lys Ile Lys Asp
                325                 330                 335

Ile Gln Pro Ile Glu Gly Ile Ala Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser
            340                 345                 350

Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro Leu Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr
        355                 360                 365

Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly Thr Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu Ser
    370                 375                 380

Ala Asp Arg Ala Ala Lys Phe Lys Ala Val Ile Lys Arg Asn Lys Glu
385                 390                 395                 400

His
```

<210> 14
<211> 361
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)120 condroitinasa B (I[sub]146 - H[sub]506)
<400> 14

```
Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg
1               5                   10                  15

Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile
            20                  25                  30

Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly
        35                  40                  45

Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln
    50                  55                  60

Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn
```

```
65                  70                  75                  80

Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp
                85                  90                  95

Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr
            100                 105                 110

Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly
        115                 120                 125

Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg
    130                 135                 140

Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala
145                 150                 155                 160

Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala
                165                 170                 175

Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala
            180                 185                 190

Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr
        195                 200                 205

Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly
225                 230                 235                 240

Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys Asp
                245                 250                 255

Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala Leu
            260                 265                 270

Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser Ala
        275                 280                 285

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

Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro Leu
305                 310                 315                 320
```

Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly Thr
325 330 335

Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu Ser Ala Asp Arg Ala Ala Lys Phe Lys
340 345 350

Ala Val Ile Lys Arg Asn Lys Glu His
355 360

<210> 15
<211> 463
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, C(delta)19 condroitinasa B (Q[sub]26 - L[sub]488)
<400> 15

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

Lys Pro Gly Gly Leu Val Gln Ile Ala Asp Gly Thr Tyr Lys Asp Val
20 25 30

Gln Leu Ile Val Ser Asn Ser Gly Lys Ser Gly Leu Pro Ile Thr Ile
35 40 45

Lys Ala Leu Asn Pro Gly Lys Val Phe Phe Thr Gly Asp Ala Lys Val
50 55 60

Glu Leu Arg Gly Glu His Leu Ile Leu Glu Gly Ile Trp Phe Lys Asp
65 70 75 80

Gly Asn Arg Ala Ile Gln Ala Trp Lys Ser His Gly Pro Gly Leu Val
85 90 95

Ala Ile Tyr Gly Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ala Cys Val Phe Asp Cys
100 105 110

Phe Asp Glu Ala Asn Ser Ala Tyr Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp
115 120 125

Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp
130 135 140

Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala
145 150 155 160

```
Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp
                165                 170                 175

His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly
            180                 185                 190

Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp
        195                 200                 205

Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn
                245                 250                 255

Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val
            260                 265                 270

Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu
        275                 280                 285

Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala
    290                 295                 300

Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn
305                 310                 315                 320

Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp
                325                 330                 335

Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr
            340                 345                 350

Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro
        355                 360                 365

Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys Asp Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn
    370                 375                 380

Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala Leu Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val
385                 390                 395                 400

Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser Ala Tyr Lys Pro Val Lys Ile Lys Asp
                405                 410                 415
```

```
Ile Gln Pro Ile Glu Gly Ile Ala Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser
            420                 425                 430

Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro Leu Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr
        435                 440                 445

Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly Thr Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu
    450                 455                 460
```

<210> 16
<211> 365
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, C(delta)120 condroitinasa B (Q[sub]26 - K[sub] 390)
<400> 16

```
Gln Val Val Ala Ser Asn Glu Thr Leu Tyr Gln Val Val Lys Glu Val
1               5                   10                  15

Lys Pro Gly Gly Leu Val Gln Ile Ala Asp Gly Thr Tyr Lys Asp Val
            20                  25                  30

Gln Leu Ile Val Ser Asn Ser Gly Lys Ser Gly Leu Pro Ile Thr Ile
        35                  40                  45

Lys Ala Leu Asn Pro Gly Lys Val Phe Phe Thr Gly Asp Ala Lys Val
    50                  55                  60

Glu Leu Arg Gly Glu His Leu Ile Leu Glu Gly Ile Trp Phe Lys Asp
65                  70                  75                  80

Gly Asn Arg Ala Ile Gln Ala Trp Lys Ser His Gly Pro Gly Leu Val
                85                  90                  95

Ala Ile Tyr Gly Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ala Cys Val Phe Asp Cys
            100                 105                 110

Phe Asp Glu Ala Asn Ser Ala Tyr Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp
        115                 120                 125

Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp
    130                 135                 140

Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala
145                 150                 155                 160
```

```
Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp
                165                 170                 175

His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly
            180                 185                 190

Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp
        195                 200                 205

Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn
                245                 250                 255

Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val
            260                 265                 270

Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu
        275                 280                 285

Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala
    290                 295                 300

Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn
305                 310                 315                 320

Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp
                325                 330                 335

Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr
            340                 345                 350

Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly Asn Leu Phe Phe Lys
        355                 360                 365
```

<210> 17
<211> 245
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)120 C(delta)120 condroitinasa B (I[sub]146 - K[sub]390)
<400> 17

```
Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg
1               5                  10                  15

Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile
            20                  25                  30

Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly
        35                  40                  45

Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln
    50                  55                  60

Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn
65                  70                  75                  80

Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp
                85                  90                  95

Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr
            100                 105                 110

Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly
        115                 120                 125

Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg
    130                 135                 140

Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala
145                 150                 155                 160

Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala
                165                 170                 175

Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala
            180                 185                 190

Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr
        195                 200                 205

Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala
    210                 215                 220

Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly
225                 230                 235                 240

Asn Leu Phe Phe Lys
                245
```

<210> 18
<211> 2103
<212> ADN
<213> Pedobacter heparinus
<220>

<223> LOCUS (CHU27583) gen precursor de condroitinasa AC (cslA) de Pedobacter heparinus
<400> 18

atgaagaaat tatttgtaac ctgtatagtc tttttctcta ttttaagtcc tgctctgctt 60

attgcacagc agaccggtac tgcagaactg attatgaagc gggtgatgct ggaccttaaa 120

aagcctttgc gcaatatgga taaggtggcg gaaaagaacc tgaatacgct gcagcctgac 180

ggtagctgga aggatgtgcc ttataaagat gatgccatga ccaattggtt gccaaacaac 240

cacctgctac aattggaaac tattatacag gcttatattg aaaaagatag tcactattat 300

ggcgacgata aagtgtttga ccagatttcc aaagctttta agtattggta tgacagcgac 360

ccgaaaagcc gcaactggtg gcacaatgaa attgccactc cgcaggccct tggtgaaatg 420

ctgatcctga tgcgttacgg taaaaagccg cttgatgaag cattggtgca taaattgacc 480

gaaagaatga agcggggcga accggagaag aaaacggggg ccaacaaaac agatatcgcc 540

ctgcattact tttatcgtgc tttgttaacg tctgatgagg ctttgctttc cttcgccgta 600

aaagaattgt tttatcccgt acagtttgta cactatgagg aaggcctgca atacgattat 660

tcctacctgc agcacggtcc gcaattacag atatcgagct acggtgccgt atttattacc 720

ggggtactga aacttgccaa ttacgttagg gataccccтt atgctttaag taccgagaaa 780

ctggctatat tttcaaagta ttaccgcgac agttatctga aagctatccg tggaagttat 840

atggatttta acgtagaagg ccgcggagta agccggccag acattctaaa taaaaaggca 900

gaaaaaaaga ggttgctggt ggcgaagatg atcgatctta agcatactga agaatgggct 960

gatgcgatag ccaggacaga tagcacagtt gcggccggct ataagattga gccctatcac 1020

catcagttct ggaatggtga ttatgtgcaa catttaagac ctgcctattc ttttaatgtt 1080

cgtatggtga gtaagcggac ccgacgcagt gaatccggca ataaagaaaa cctgctgggc 1140

aggtatttat ctgatggggc tactaacata caattgcgcg gaccagaata ctataacatt 1200

atgccggtat gggaatggga caagattcct ggcataacca gccgtgatta tttaaccgac 1260

agacctttga cgaagctttg gggagagcag gggagcaatg actttgcagg aggggtgtct 1320

gatggtgtat acggggccag tgcctacgca ttggattacg atagcttaca ggcaaagaaa 1380

gcctggttct tttttgacaa agagattgta tgtcttggtg ccggtatcaa cagcaatgcc 1440

cctgaaaaca ttaccactac ccttaaccag agctggttaa atggcccggt tataagtact 1500

```
gcaggtaaaa ccggccgggg taaaataaca acgtttaaag cacagggaca gttctggttg   1560

ttgcacgatg cgattggtta ttactttcct gaaggggcca accttagtct gagtacccag   1620

tcgcaaaaag gcaattggtt ccacatcaac aattcacatt caaaagatga agtttctggt   1680

gatgtattta agctttggat caaccatggt gccaggccag aaaatgcgca gtatgcttat   1740

atcgttttgc cgggaataaa caagccggaa gaaattaaaa aatataatgg aacggcaccg   1800

aaagtccttg ccaataccaa ccagctgcag gcagtttatc atcagcagtt agatatggta   1860

caggctatct tctatacagc tggaaaatta agcgtagcgg gcatagaaat tgaaacagat   1920

aagccatgtg cagtgctgat caagcacatc aatggcaagc aggtaatttg ggctgccgat   1980

ccattgcaaa aagaaaagac tgcagtgttg agcatcaggg atttaaaaac aggaaaaaca   2040

aatcgggtaa aaattgattt tccgcaacag gaatttgcag gtgcaacggt tgaactgaaa   2100

tag                                                                2103
```

<210> 19
<211> 1067
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético de deleción de ácido nucleico de condroitinasa AC N(delta)50 C(delta)275 (a[sub]220 - t[sub]1278)
<400> 19

```
atgccatgac caattggttg ccaaacaacc acctgctaca attggaaact attatacagg      60
cttatattga aaaagatagt cactattatg gcgacgataa agtgtttgac cagatttcca     120
aagcttttaa gtattggtat gacagcgacc cgaaaagccg caactggtgg cacaatgaaa     180
ttgccactcc gcaggccctt ggtgaaatgc tgatcctgat gcgttacggt aaaaagccgc     240
ttgatgaagc attggtgcat aaattgaccg aaagaatgaa gcggggcgaa ccggagaaga     300
aaacgggggc caacaaaaca gatatcgccc tgcattactt ttatcgtgct ttgttaacgt     360
ctgatgaggc tttgctttcc ttcgccgtaa aagaattgtt ttatcccgta cagtttgtac     420
actatgagga aggcctgcaa tacgattatt cctacctgca gcacggtccg caattacaga     480
tatcgagcta cggtgccgta tttattaccg gggtactgaa acttgccaat tacgttaggg     540
ataccccttа tgctttaagt accgagaaac tggctatatt ttcaaagtat taccgcgaca     600
gttatctgaa agctatccgt ggaagttata tggattttaa cgtagaaggc cgcggagtaa     660
gccggccaga cattctaaat aaaaaggcag aaaaaaagag gttgctggtg gcgaagatga     720
tcgatcttaa gcatactgaa gaatgggctg atgcgatagc caggacagat agcacagttg     780
cggccggcta taagattgag ccctatcacc atcagttctg gaatggtgat tatgtgcaac     840
atttaagacc tgcctattct tttaatgttc gtatggtgag taagcggacc cgacgcagtg     900

aatccggcaa taaagaaaac ctgctgggca ggtatttatc tgatggggct actaacatac     960
aattgcgcgg accagaatac tataacatta tgccggtatg ggaatgggac aagattcctg    1020
gcataaccag ccgtgattat ttaaccgaca gacctttgac gaagctt                  1067
```

<210> 20
<211> 1521
<212> ADN
<213> Pedobacter Heparinus
<220>
<223> Polinucleótido sintético, LOCUS (CHU27584) Gen precursor de condroitinasa B (csIB) de Pedobacter heparinus
<400> 20

atgaagatgc tgaataaact agccggatac ttattgccga tcatggtgct gctgaatgtg 60

gcaccatgct taggtcaggt tgttgcttca aatgaaactt tataccaggt tgtaaaggag 120

gtaaaacccg gtggtctggt acagattgcc gatgggactt ataaagatgt tcagctgatt 180

gtcagcaatt caggaaaatc tggtttgccc atcactatta aagccctgaa cccgggtaag 240

gtttttttta ccggagatgc taaagtagag ctgaggggcg agcacctgat actggaaggc 300

atctggttta aagacgggaa cagagctatt caggcatgga aatcacatgg acccggattg 360

gtggctatat atggtagcta taaccgcatt accgcatgtg tatttgattg ttttgatgaa 420

gccaattctg cttacattac tacttcgctt accgaagacg gaaaggtacc tcaacattgc 480

cgcatagacc attgcagttt taccgataag atcacttttg accaggtaat taacctgaac 540

aatacagcca gagctattaa agacggttcg gtgggaggac cggggatgta ccatcgtgtt 600

gatcactgtt ttttttccaa tccgcaaaaa ccgggtaatg ccggaggggg aatcaggatt 660

ggctattacc gtaatgatat aggccgttgt ctggtagact ctaacctgtt tatgcgtcag 720

gattcggaag cagagatcat caccagcaaa tcgcaggaaa atgtttatta tggtaatact 780

tacctgaatt gccagggcac catgaacttt cgtcacggtg atcatcaggt ggccattaac 840

aatttttata taggcaatga ccagcgattt ggatacgggg gaatgtttgt ttggggaagc 900

aggcatgtca tagcctgtaa ttattttgag ctgtccgaaa ccataaagtc gagggggaac 960

gccgcattgt atttaaaccc cggtgctatg gcttcggagc atgctcttgc tttcgatatg 1020

ttgatagcca acaacgcttt catcaatgta aatgggtatg ccatccattt taatccattg 1080

gatgagcgca gaaaagaata ttgtgcagcc aataggctta agttcgaaac cccgcaccag 1140

ctaatgttaa aaggcaatct tttctttaag gataaacctt atgtttaccc atttttttaaa 1200

gatgattatt ttatagcagg gaaaaatagc tggactggta atgtagcctt aggtgtggaa 1260

aagggaatcc ctgttaacat ttcggccaat aggtctgcct ataagccggt aaaaattaaa 1320

gatatccagc ccatagaagg aatcgctctt gatctcaatg cgctgatcag caaaggcatt 1380

acaggaaagc cccttagctg ggatgaagta aggccctact ggttaaaaga aatgcccggg 1440

acgtatgctt taacggccag gctttctgca gatagggctg caaagtttaa agccgtaatt 1500

aaaagaaata aagagcactg a 1521

<210> 21
<211> 735
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético de deleción de ácido nucleico de condroitinasa B N(delta)120 C(delta)120 (a[sub]436 - g[sub]1170)
<400> 21

attactactt cgcttaccga agacggaaag gtacctcaac attgccgcat agaccattgc 60

agttttaccg ataagatcac ttttgaccag gtaattaacc tgaacaatac agccagagct 120

attaaagacg gttcggtggg aggaccgggg atgtaccatc gtgttgatca ctgttttttt 180

tccaatccgc aaaaaccggg taatgccgga gggggaatca ggattggcta ttaccgtaat 240

gatataggcc gttgtctggt agactctaac ctgtttatgc gtcaggattc ggaagcagag 300

atcatcacca gcaaatcgca ggaaaatgtt tattatggta atacttacct gaattgccag 360

ggcaccatga actttcgtca cggtgatcat caggtggcca ttaacaattt ttatataggc 420

aatgaccagc gatttggata cgggggaatg tttgtttggg gaagcaggca tgtcatagcc 480

tgtaattatt ttgagctgtc cgaaaccata aagtcgaggg ggaacgccgc attgtattta 540

aaccccggtg ctatggcttc ggagcatgct cttgctttcg atatgttgat agccaacaac 600

gctttcatca atgtaaatgg gtatgccatc cattttaatc cattggatga gcgcagaaaa 660

gaatattgtg cagccaatag gcttaagttc gaaaccccgc accagctaat gttaaaaggc 720

aatcttttct ttaag 735

<210> 22
<211> 3980
<212> ADN
<213> Pedobacter heparinus
<220>
<223> Condroitinasa ABCI LOCUS (I29953)
<400> 22

ggaattccat cactcaatca ttaaatttag gcacaacgat gggctatcag cgttatgaca 60

aatttaatga aggacgcatt ggtttcactg ttagccagcg tttctaagga gaaaaataat 120

gccgatattt cgttttactg cacttgcaat gacattgggg ctattatcag cgccttataa 180

cgcgatggca gccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat 240

ttaccatttt gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact 300

aacgttatct gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg 360

tggtagtagc tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa 420

agcatgggga cgctcatcta cccccgtttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat 480

tgatggttat cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc 540

aggctttaaa gtaaaattag atttcactgg ctggcgtgct gtgggagtct ctttaaataa 600

cgatcttgaa aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca 660

agacagcatt gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc 720

taatgtgagt cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg 780

ctaccaatgg tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca 840

caacgtaaag ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg 900

ccaacgtcta attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga 960

gaatatcagc aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat attcacactt tagcaaatgg 1020

tggaacgcaa ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa 1080

tcttaactcc caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac 1140

attaatgttt aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca 1200

actaaagcag atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg 1260

gagtgcttta gtgacaaccc atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccac 1320

gttattaatg tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt 1380

actgtggtat tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc 1440

tgatctagat tatttcaata ccttatctcg ccaacattta gccttattat tactagagcc 1500

tgatgatcaa aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt 1560

aacgcaagtg ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca 1620

tgaaggcaac tatccgggct actctttccc agcctttaaa aatgcctctc agcttattta 1680

tttattacgc gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaataacc tgaaaaaagc 1740

gatggtttca gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca 1800

ccctttttaac tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc 1860

tgcaaaatca tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac 1920

acaaaatgaa tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg 1980

tttctatgcc tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac 2040

actgaaagct tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta 2100

tggccgttac caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca 2160

gggctatcag caagaaggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcacct 2220

tcctcttaaa gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg 2280

atttagcgga acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta 2340

tcccgccaat cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc 2400

tgataatcac ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt 2460

tgaaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg 2520

acaaaagata gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga 2580

tagcaatggc aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca 2640

tcaggtttca gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg 2700

gatcgatcac agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc 2760

gacacctgaa aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca 2820

ggttcttcgt aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg 2880

atatgccttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc 2940

tgcaattgtg atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga 3000

tttaaatatg actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg 3060

caaatggcaa tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac 3120

tgaactgacg tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaactct cgccactccc 3180

ttgatttaat caaaagaacg ctcttgcgtt ccttttttat ttgcaggaaa tctgattatg 3240

ctaataaaaa acccttttagc ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attacccgca 3300

caagcattac ccactctgtc tcatgaagct ttcggcgata tttatctttt tgaaggtgaa 3360

ttacccaata cccttaccac ttcaaataat aatcaattat cgctaagcaa acagcatgct 3420

aaagatggtg aacaatcact caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaaat 3480

aatattgtta attaccaaga tgataaaaat acagccacac cactcacttt tatgatgtgg 3540

atttataatg aaaaacctca atcttcccca ttaacgttag catttaaaca aaataataaa 3600

attgcactaa gttttaatgc tgaacttaat tttacggggt ggcgaggtat tgctgttcct 3660

tttcgtgata tgcaaggctc tgcgacaggt caacttgatc aattagtgat caccgctcca 3720

aaccaagccg gaacactctt ttttgatcaa atcatcatga gtgtaccgtt agacaatcgt 3780

tgggcagtac ctgactatca aacaccttac gtaaataacg cagtaaacac gatggttagt 3840

aaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgtttc aagcccatta ccctacttta 3900

aacttcgata ctgaatttcg cgatgaccaa acagaaatgg cttcgattta tcagcgcttt 3960

gaatattatc aaggaattcc 3980

<210> 23

<211> 3835
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético, ácido nucleico condroitinasa ABCI fusión TAT
<400> 23

ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt ggtggtggtg gtggtgccac cagcaatcct 60

gcatttgatc ctaaaaatct gatgcagtca gaaatttacc attttgcaca aaataaccca 120

ttagcagact tctcatcaga taaaaactca atactaacgt tatctgataa acgtagcatt 180

atgggaaacc aatctctttt atggaaatgg aaaggtggta gtagctttac tttacataaa 240

aaactgattg tccccaccga taaagaagca tctaaagcat ggggacgctc atctaccccc 300

gttttctcat tttggcttta caatgaaaaa ccgattgatg gttatcttac tatcgatttc 360

ggagaaaaac tcatttcaac cagtgaggct caggcaggct ttaaagtaaa attagatttc 420

actggctggc gtgctgtggg agtctctttа aataacgatc ttgaaaatcg agagatgacc 480

ttaaatgcaa ccaatacctc ctctgatggt actcaagaca gcattgggcg ttctttaggt 540

gctaaagtcg atagtattcg ttttaaagcg ccttctaatg tgagtcaggg tgaaatctat 600

atcgaccgta ttatgttttc tgtcgatgat gctcgctacc aatggtctga ttatcaagta 660

aaaactcgct tatcagaacc tgaaattcaa tttcacaacg taaagccaca actacctgta 720

acacctgaaa atttagcggc cattgatctt attcgccaac gtctaattaa tgaatttgtc 780

ggaggtgaaa aagagacaaa cctcgcatta gaagagaata tcagcaaatt aaaaagtgat 840

ttcgatgctc ttaatattca cactttagca aatggtggaa cgcaaggcag acatctgatc 900

actgataaac aaatcattat ttatcaacca gagaatctta actcccaaga taaacaacta 960

tttgataatt atgttatttt aggtaattac acgacattaa tgtttaatat tagccgtgct 1020

tatgtgctgg aaaaagatcc cacacaaaag gcgcaactaa agcagatgta cttattaatg 1080

acaaagcatt tattagatca aggctttgtt aaagggagtg ctttagtgac aacccatcac 1140

tggggataca gttctcgttg gtggtatatt tccacgttat taatgtctga tgcactaaaa 1200

gaagcgaacc tacaaactca agtttatgat tcattactgt ggtattcacg tgagtttaaa 1260

agtagttttg atatgaaagt aagtgctgat agctctgatc tagattattt caatacctta 1320

tctcgccaac atttagcctt attattacta gagcctgatg atcaaaagcg tatcaactta 1380

gttaatactt tcagccatta tatcactggc gcattaacgc aagtgccacc gggtggtaaa 1440

gatggtttac gccctgatgg tacagcatgg cgacatgaag gcaactatcc gggctactct 1500

```
ttcccagcct ttaaaaatgc ctctcagctt atttatttat tacgcgatac accattttca   1560
gtgggtgaaa gtggttggaa taacctgaaa aaagcgatgg tttcagcgtg gatctacagt   1620
aatccagaag ttggattacc gcttgcagga agacaccctt ttaactcacc ttcgttaaaa   1680
tcagtcgctc aaggctatta ctggcttgcc atgtctgcaa aatcatcgcc tgataaaaca   1740
cttgcatcta tttatcttgc gattagtgat aaaacacaaa atgaatcaac tgctattttt   1800
ggagaaacta ttacaccagc gtctttacct caaggtttct atgcctttaa tggcggtgct   1860
tttggtattc atcgttggca agataaaatg gtgacactga aagcttataa caccaatgtt   1920
tggtcatctg aaatttataa caaagataac cgttatggcc gttaccaaag tcatggtgtc   1980
gctcaaatag tgagtaatgg ctcgcagctt tcacagggct atcagcaaga aggttgggat   2040
tggaatagaa tgcaaggggc aaccactatt caccttcctc ttaaagactt agacagtcct   2100
aaacctcata ccttaatgca acgtggagag cgtggattta gcggaacatc atcccttgaa   2160
ggtcaatatg gcatgatggc attcgatctt atttatcccg ccaatcttga gcgttttgat   2220
cctaatttca ctgcgaaaaa gagtgtatta gccgctgata atcacttaat ttttattggt   2280
agcaatataa atagtagtga taaaaataaa aatgttgaaa cgaccttatt ccaacatgcc   2340
attactccaa cattaaatac cctttggatt aatggacaaa agatagaaaa catgccttat   2400
caaacaacac ttcaacaagg tgattggtta attgatagca atggcaatgg ttacttaatt   2460
actcaagcag aaaaagtaaa tgtaagtcgc caacatcagg tttcagcgga aaataaaaat   2520
cgccaaccga cagaaggaaa ctttagctcg gcatggatcg atcacagcac tcgccccaaa   2580
gatgccagtt atgagtatat ggtcttttta gatgcgacac ctgaaaaaat gggagagatg   2640
gcacaaaaat tccgtgaaaa taatgggtta tatcaggttc ttcgtaagga taaagacgtt   2700
catattattc tcgataaact cagcaatgta acgggatatg ccttttatca gccagcatca   2760
attgaagaca aatggatcaa aaaggttaat aaacctgcaa ttgtgatgac tcatcgacaa   2820
aaagacactc ttattgtcag tgcagttaca cctgatttaa atatgactcg ccaaaaagca   2880
gcaactcctg tcaccatcaa tgtcacgatt aatggcaaat ggcaatctgc tgataaaaat   2940
agtgaagtga aatatcaggt ttctggtgat aacactgaac tgacgtttac gagttacttt   3000
ggtattccac aagaaatcaa actctcgcca ctcccttgat ttaatcaaaa gaacgctctt   3060
gcgttccttt tttatttgca ggaaatctga ttatgctaat aaaaaaccct ttagcccacg   3120
cggttacatt aagcctctgt ttatcattac ccgcacaagc attacccact ctgtctcatg   3180
aagctttcgg cgatatttat ctttttgaag gtgaattacc caataccctt accacttcaa   3240
ataataatca attatcgcta agcaaacagc atgctaaaga tggtgaacaa tcactcaaat   3300
ggcaatatca accacaagca acattaacac taaataatat tgttaattac caagatgata   3360
```

aaaatacagc cacaccactc acttttatga tgtggattta taatgaaaaa cctcaatctt 3420

ccccattaac gttagcattt aaacaaaata ataaaattgc actaagtttt aatgctgaac 3480

ttaattttac ggggtggcga ggtattgctg ttccttttcg tgatatgcaa ggctctgcga 3540

caggtcaact tgatcaatta gtgatcaccg ctccaaacca agccggaaca ctctttttg 3600

atcaaatcat catgagtgta ccgttagaca atcgttgggc agtacctgac tatcaaacac 3660

cttacgtaaa taacgcagta aacacgatgg ttagtaaaaa ctggagtgca ttattgatgt 3720

acgatcagat gtttcaagcc cattacccta ctttaaactt cgatactgaa tttcgcgatg 3780

accaaacaga aatggcttcg atttatcagc gctttgaata ttatcaagga attcc 3835

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, Secuencia TAT del VIH y Gly penta enlazante
<400> 24

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

<210> 25
<211> 45
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético, secuencia Tat del VIH-1 y ácido nucleico Gly penta enlazante
<400> 25

ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt ggtggtggtg gtggt 45

<210> 26
<211> 2973
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético, ácido nucleico de la condroitinasa ABC II
<400> 26

ttacccactc tgtctcatga agctttcggc gatatttatc tttttgaagg cgaattaccc 60

aatatcctta ccacttcaaa taataatcaa ttatcgctaa gcaaacagca tgctaaagat 120

ggtgaacaat cactcaaatg gcaatatcaa ccacaagcaa cattaacact aaataatatt 180

gttaattacc aagatgataa aaatacagcc acaccactca cttttatgat gtggatttat 240

aatgaaaaac ctcaatcttc cccattaacg ttagcattta aacaaaataa taaaattgca 300

ctaagtttta atgctgaact taattttacg gggtggcgag gtattgctgt tccttttcgt 360

gatatgcaag gctctgcgac aggtcaactt gatcaattag tgatcaccgc tccaaaccaa 420

gccggaacac tctttttga tcaaatcatc atgagtgtac cgttagacaa tcgttgggca 480

gtacctgact atcaaacacc ttacgtaaat aacgcagtaa acacgatggt tagtaaaaac 540

tggagtgcat tattgatgta cgatcagatg tttcaagccc attaccctac tttaaacttc 600

gatactgaat ttcgcgatga ccaaacagaa atggcttcga tttatcagcg ctttgaatat 660

tatcaaggaa ttcgtagtga taaaaaaatt actccagata tgctagataa acatttagcg 720

ttatgggaaa aattggggtt aacacaacac gctgatggct caatcacagg aaaagccctt 780

gatcacccta accggcaaca ttttatgaaa gtcgaaggtg tatttagtga ggggactcaa 840

aaagcattac ttgatgccaa tatgctaaga gatgtgggca aaacgcttct tcaaactgct 900

atttacttgc gtagcgattc attatcagca actggtagaa aaaaattaga agagcgctat 960

ttattaggta ctcgttatgt ccttgaacaa ggttttacac gaggaagtgg ttatcaaatt 1020

attactcatg ttggttacca aaccagagaa ctttttgatg catggtttat tggccgtcat 1080

gttcttgcaa aaaataacct tttagccccc actcaacaag ctatgatgtg gtacaacgcc 1140

acaggacgta tttttgaaaa agataatgaa attgttgatg caaatgtcga tattctcaat 1200

actcaattgc aatggatgat aaaaagctta ttgatgctac cggattatca acaacgtcaa 1260

caagccttag cgcaactgca aagttggcta aataaaacca ttctaagctc aaaaggtgtt 1320

gctggcggtt tcaaatctga tggttctatt tttcaccatt cacaacatta ccccgcttat 1380

gctaaagatg catttggtgg tttagcaccc agtgtttatg cattaagtga ttcacctttt 1440

cgcttatcta cttcagcaca tgagcattta aaagatgttt tgttaaaaat gcggatctac 1500

accaaagaga cacaaattcc tgtggtatta agtggtcgtc atccaactgg gttgcataaa 1560

atagggatcg cgccatttaa atggatggca ttagcaggaa ccccagatgg caaacaaaag 1620

ttagatacca cattatccgc cgcttatgca aacttagaca acaaaacgca ttttgaaggc 1680

attaacgctg aaagtgagcc agtcggcgca tgggcaatga attatgcatc aatggcaata 1740

caacgaagag catcgaccca atcaccacaa caaagctggc tcgccatagc gcgcggtttt 1800

agccgttatc ttgttggtaa tgaaagctat gaaaataaca accgttatgg tcgttattta 1860

caatatggac aattggaaat tattccagct gatttaactc aatcagggtt tagccatgct 1920

ggatgggatt ggaatagata tccaggtaca acaactattc atcttcccta taacgaactt 1980

gaagcaaaac ttaatcaatt acctgctgca ggtattgaag aaatgttgct ttcaacagaa 2040

agttactctg gtgcaaatac ccttaataat aacagtatgt ttgccatgaa attacacggt 2100

cacagtaaat atcaacaaca aagcttaagg gcaaataaat cctatttctt atttgataat 2160

agagttattg ctttaggctc aggtattgaa aatgatgata aacaacatac gaccgaaaca 2220

acactattcc agtttgccgt ccctaaatta cagtcagtga tcattaatgg caaaaaggta 2280

aatcaattag atactcaatt aactttaaat aatgcagata cattaattga tcctgccggc 2340

aatttatata agctcactaa aggacaaact gtaaaattta gttatcaaaa acaacattca 2400

cttgatgata gaaattcaaa accaacagaa caattatttg caacagctgt tatttctcat 2460

ggtaaggcac cgagtaatga aaattatgaa tatgcaatag ctatcgaagc acaaaataat 2520

aaagctccca aatacacagt attacaacat aatgatcagc tccatgcggt aaaagataaa 2580

ataacccaag aagagggata tggtttttt gaagccacta agttaaaatc agcggatgca 2640

acattattat ccagtgatgc gccggttatg gtcatggcta aaatacaaaa tcagcaatta 2700

acattaagta ttgttaatcc tgatttaaat ttatatcaag gtagagaaaa agatcaattt 2760

gatgataaag gtaatcaaat cgaagttagt gtttattctc gtcattggct tacagcagaa 2820

tcgcaatcaa caaatagtac tattaccgta aaaggaatat ggaaattaac gacacctcaa 2880

cccggtgtta ttattaagca ccacaataac aacactctta ttacgacaac aaccatacag 2940

gcaacaccta ctgttattaa tttagttaag taa 2973

<210> 27
<211> 990
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, Condroitinasa ABC II proteína
<400> 27

Leu Pro Thr Leu Ser His Glu Ala Phe Gly Asp Ile Tyr Leu Phe Glu
1 5 10 15

Gly Glu Leu Pro Asn Ile Leu Thr Thr Ser Asn Asn Asn Gln Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Lys Gln His Ala Lys Asp Gly Glu Gln Ser Leu Lys Trp Gln
35 40 45

Tyr Gln Pro Gln Ala Thr Leu Thr Leu Asn Asn Ile Val Asn Tyr Gln
50 55 60

Asp Asp Lys Asn Thr Ala Thr Pro Leu Thr Phe Met Met Trp Ile Tyr
65 70 75 80

Asn Glu Lys Pro Gln Ser Ser Pro Leu Thr Leu Ala Phe Lys Gln Asn
85 90 95

```
Asn Lys Ile Ala Leu Ser Phe Asn Ala Glu Leu Asn Phe Thr Gly Trp
            100                 105                 110

Arg Gly Ile Ala Val Pro Phe Arg Asp Met Gln Gly Ser Ala Thr Gly
        115                 120                 125

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

Phe Phe Asp Gln Ile Ile Met Ser Val Pro Leu Asp Asn Arg Trp Ala
145                 150                 155                 160

Val Pro Asp Tyr Gln Thr Pro Tyr Val Asn Asn Ala Val Asn Thr Met
                165                 170                 175

Val Ser Lys Asn Trp Ser Ala Leu Leu Met Tyr Asp Gln Met Phe Gln
            180                 185                 190

Ala His Tyr Pro Thr Leu Asn Phe Asp Thr Glu Phe Arg Asp Asp Gln
        195                 200                 205

Thr Glu Met Ala Ser Ile Tyr Gln Arg Phe Glu Tyr Tyr Gln Gly Ile
    210                 215                 220

Arg Ser Asp Lys Lys Ile Thr Pro Asp Met Leu Asp Lys His Leu Ala
225                 230                 235                 240

Leu Trp Glu Lys Leu Gly Leu Thr Gln His Ala Asp Gly Ser Ile Thr
                245                 250                 255

Gly Lys Ala Leu Asp His Pro Asn Arg Gln His Phe Met Lys Val Glu
            260                 265                 270

Gly Val Phe Ser Glu Gly Thr Gln Lys Ala Leu Leu Asp Ala Asn Met
        275                 280                 285

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

Ser Asp Ser Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Lys Leu Glu Glu Arg Tyr
305                 310                 315                 320

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

Gly Tyr Gln Ile Ile Thr His Val Gly Tyr Gln Thr Arg Glu Leu Phe
            340                 345                 350
```

```
Asp Ala Trp Phe Ile Gly Arg His Val Leu Ala Lys Asn Asn Leu Leu
        355                 360                 365

Ala Pro Thr Gln Gln Ala Met Met Trp Tyr Asn Ala Thr Gly Arg Ile
    370                 375                 380

Phe Glu Lys Asp Asn Glu Ile Val Asp Ala Asn Val Asp Ile Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Gln Leu Gln Trp Met Ile Lys Ser Leu Leu Met Leu Pro Asp Tyr
                405                 410                 415

Gln Gln Arg Gln Gln Ala Leu Ala Gln Leu Gln Ser Trp Leu Asn Lys
            420                 425                 430

Thr Ile Leu Ser Ser Lys Gly Val Ala Gly Gly Phe Lys Ser Asp Gly
        435                 440                 445

Ser Ile Phe His His Ser Gln His Tyr Pro Ala Tyr Ala Lys Asp Ala
    450                 455                 460

Phe Gly Gly Leu Ala Pro Ser Val Tyr Ala Leu Ser Asp Ser Pro Phe
465                 470                 475                 480

Arg Leu Ser Thr Ser Ala His Glu His Leu Lys Asp Val Leu Leu Lys
                485                 490                 495

Met Arg Ile Tyr Thr Lys Glu Thr Gln Ile Pro Val Val Leu Ser Gly
            500                 505                 510

Arg His Pro Thr Gly Leu His Lys Ile Gly Ile Ala Pro Phe Lys Trp
        515                 520                 525

Met Ala Leu Ala Gly Thr Pro Asp Gly Lys Gln Lys Leu Asp Thr Thr
    530                 535                 540

Leu Ser Ala Ala Tyr Ala Asn Leu Asp Asn Lys Thr His Phe Glu Gly
545                 550                 555                 560

Ile Asn Ala Glu Ser Glu Pro Val Gly Ala Trp Ala Met Asn Tyr Ala
                565                 570                 575

Ser Met Ala Ile Gln Arg Arg Ala Ser Thr Gln Ser Pro Gln Gln Ser
            580                 585                 590

Trp Leu Ala Ile Ala Arg Gly Phe Ser Arg Tyr Leu Val Gly Asn Glu
```

595 600 605

Ser Tyr Glu Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Leu Gln Tyr Gly Gln
610 615 620

Leu Glu Ile Ile Pro Ala Asp Leu Thr Gln Ser Gly Phe Ser His Ala
625 630 635 640

Gly Trp Asp Trp Asn Arg Tyr Pro Gly Thr Thr Thr Ile His Leu Pro
645 650 655

Tyr Asn Glu Leu Glu Ala Lys Leu Asn Gln Leu Pro Ala Ala Gly Ile
660 665 670

Glu Glu Met Leu Leu Ser Thr Glu Ser Tyr Ser Gly Ala Asn Thr Leu
675 680 685

Asn Asn Asn Ser Met Phe Ala Met Lys Leu His Gly His Ser Lys Tyr
690 695 700

Gln Gln Gln Ser Leu Arg Ala Asn Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Asp Asn
705 710 715 720

Arg Val Ile Ala Leu Gly Ser Gly Ile Glu Asn Asp Asp Lys Gln His
725 730 735

Thr Thr Glu Thr Thr Leu Phe Gln Phe Ala Val Pro Lys Leu Gln Ser
740 745 750

Val Ile Ile Asn Gly Lys Lys Val Asn Gln Leu Asp Thr Gln Leu Thr
755 760 765

Leu Asn Asn Ala Asp Thr Leu Ile Asp Pro Ala Gly Asn Leu Tyr Lys
770 775 780

Leu Thr Lys Gly Gln Thr Val Lys Phe Ser Tyr Gln Lys Gln His Ser
785 790 795 800

Leu Asp Asp Arg Asn Ser Lys Pro Thr Glu Gln Leu Phe Ala Thr Ala
805 810 815

Val Ile Ser His Gly Lys Ala Pro Ser Asn Glu Asn Tyr Glu Tyr Ala
820 825 830

Ile Ala Ile Glu Ala Gln Asn Asn Lys Ala Pro Lys Tyr Thr Val Leu
835 840 845

```
Gln His Asn Asp Gln Leu His Ala Val Lys Asp Lys Ile Thr Gln Glu
    850                 855                 860

Glu Gly Tyr Gly Phe Phe Glu Ala Thr Lys Leu Lys Ser Ala Asp Ala
865                 870                 875                 880

Thr Leu Leu Ser Ser Asp Ala Pro Val Met Val Met Ala Lys Ile Gln
                885                 890                 895

Asn Gln Gln Leu Thr Leu Ser Ile Val Asn Pro Asp Leu Asn Leu Tyr
            900                 905                 910

Gln Gly Arg Glu Lys Asp Gln Phe Asp Asp Lys Gly Asn Gln Ile Glu
        915                 920                 925

Val Ser Val Tyr Ser Arg His Trp Leu Thr Ala Glu Ser Gln Ser Thr
    930                 935                 940

Asn Ser Thr Ile Thr Val Lys Gly Ile Trp Lys Leu Thr Thr Pro Gln
945                 950                 955                 960

Pro Gly Val Ile Ile Lys His His Asn Asn Asn Thr Leu Ile Thr Thr
                965                 970                 975

Thr Thr Ile Gln Ala Thr Pro Thr Val Ile Asn Leu Val Lys
            980                 985                 990
```

<210> 28
<211> 2994
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético para condroitinasa ABCI
<220>
<221> características_misc
<222> (1086)..(1086)
<223> Nucleótido desconocido
<400> 28

```
gccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat ttaccatttt     60

gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact aacgttatct    120

gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg tggtagtagc    180

tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa agcatgggga    240

cgctcatcca cccccgtttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat tgatggttat    300

cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc aggctttaaa    360
```

gtaaaattag atttcactgg ctggcgtact gtgggagtct ctttaaataa cgatcttgaa 420

aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca agacagcatt 480

gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc taatgtgagt 540

cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg ctaccaatgg 600

tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca caacgtaaag 660

ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg ccaacgtcta 720

attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga gaatatcagc 780

aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat actcacactt tagcaaatgg tggaacgcaa 840

ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa tcttaactct 900

caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac attaatgttt 960

aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca actaaagcag 1020

atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg gagtgcttta 1080

gtgacnaccc atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccac gttattaatg 1140

tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt actgtggtat 1200

tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc tgatctagat 1260

tatttcaata ccttatctcg ccaacattta gccttattac tactagagcc tgatgatcaa 1320

aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt aacgcaagtg 1380

ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca tgaaggcaac 1440

tatccgggct actctttccc agcctttaaa aatgcctctc agcttattta tttattacgc 1500

gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaatagcc tgaaaaaagc gatggtttca 1560

gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca ccctcttaac 1620

tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc tgcaaaatca 1680

tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac acaaaatgaa 1740

tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg tttctatgcc 1800

tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac actgaaagct 1860

tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta tggccgttac 1920

caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca gggctatcag 1980

caagaaggtt gggattggaa tagaatgcca ggggcaacca ctatccacct tcctcttaaa 2040

gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg atttagcgga 2100

acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta tcccgccaat 2160

cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc tgataatcac 2220

ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt tgaaacgacc 2280

```
ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg acaaaagata   2340

gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga tagcaatggc   2400

aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca   2460

gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg gatcgatcac   2520

agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc gacacctgaa   2580

aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca ggttcttcgt   2640

aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt   2700

tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg   2760

atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg   2820

actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa   2880

tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg   2940

tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaactct cgccactccc ttga          2994
```

<210> 29
<211> 997
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, proteína condroitinasa ABC I
<400> 29

```
Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu
1               5                  10                  15

Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30

Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn
        35                  40                  45

Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His
    50                  55                  60

Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly
65                  70                  75                  80

Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro
                85                  90                  95

Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr
            100                 105                 110
```

```
Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp
        115                 120                 125

Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met
    130                 135                 140

Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile
145                 150                 155                 160

Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro
                165                 170                 175

Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser
            180                 185                 190

Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg
        195                 200                 205

Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro
    210                 215                 220

Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu
225                 230                 235                 240

Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu
                245                 250                 255

Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Thr His
            260                 265                 270

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

Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln
    290                 295                 300

Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe
305                 310                 315                 320

Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala
                325                 330                 335

Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln
            340                 345                 350

Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr
        355                 360                 365
```

```
Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu
    370                 375                 380

Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser
                405                 410                 415

Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu
            420                 425                 430

Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr
        435                 440                 445

Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly
    450                 455                 460

Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn
465                 470                 475                 480

Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile
                485                 490                 495

Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn
            500                 505                 510

Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu
        515                 520                 525

Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu
    530                 535                 540

Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser
545                 550                 555                 560

Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys
                565                 570                 575

Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala
            580                 585                 590

Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile
        595                 600                 605

His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn
```

```
    610                 615                 620

Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr
625                 630                 635                 640

Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser
                645                 650                 655

Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala
            660                 665                 670

Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His
        675                 680                 685

Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu
    690                 695                 700

Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn
705                 710                 715                 720

Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala
                725                 730                 735

Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp
            740                 745                 750

Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro
        755                 760                 765

Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro
    770                 775                 780

Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly
785                 790                 795                 800

Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln
                805                 810                 815

His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn
            820                 825                 830

Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser
        835                 840                 845

Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu
    850                 855                 860
```

```
Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg
865                 870                 875                 880

Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr
                885                 890                 895

Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys
            900                 905                 910

Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr
        915                 920                 925

Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys
    930                 935                 940

Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln
945                 950                 955                 960

Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn
                965                 970                 975

Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys
            980                 985                 990

Leu Ser Pro Leu Pro
        995
```

<210> 30
<400> 000
<210> 31
<400> 000
<210> 32
<400> 000
<210> 33
<400> 000
<210> 34
<400> 000
<210> 35
<400> 000
<210> 36
<400> 000
<210> 37
<211> 1023
<212> PRT
<213> Pedobacter heparinus
<220>
<223> proteína condroitinasa ABCI Locus P59807
<220>
<221> características_misc
<222> (1022)..(1022)
<223> Aminoácido no especificado
<220>
<221> características_misc
<222> (1023)..(1023)
<223> Aminoácido no especificado
<400> 37

```
Met Pro Ile Phe Arg Phe Thr Ala Leu Ala Met Thr Leu Gly Leu Leu
1               5                  10                  15

Ser Ala Pro Tyr Asn Ala Met Ala Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp
            20                  25                  30

Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn
        35                  40                  45

Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser
    50                  55                  60

Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys
65                  70                  75                  80

Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp
                85                  90                  95

Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser
            100                 105                 110

Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp
        115                 120                 125

Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys
    130                 135                 140

Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly Val Ser Leu Asn
145                 150                 155                 160

Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser
                165                 170                 175
```

```
Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val
            180                 185                 190

Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile
        195                 200                 205

Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp
    210                 215                 220

Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe
225                 230                 235                 240

His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala
                245                 250                 255

Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu
            260                 265                 270

Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser
        275                 280                 285

Asp Phe Asp Ala Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln
    290                 295                 300

Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu
305                 310                 315                 320

Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu
                325                 330                 335

Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu
            340                 345                 350

Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu
        355                 360                 365

Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu
    370                 375                 380

Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser
385                 390                 395                 400

Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln
                405                 410                 415

Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe
```

```
            420                 425                 430

Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr
        435                 440                 445

Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln
    450                 455                 460

Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala
465                 470                 475                 480

Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly
                485                 490                 495

Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala
            500                 505                 510

Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe
        515                 520                 525

Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser
    530                 535                 540

Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg
545                 550                 555                 560

His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr
                565                 570                 575

Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser
            580                 585                 590

Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile
        595                 600                 605

Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala
    610                 615                 620

Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val
625                 630                 635                 640

Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn
                645                 650                 655

Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile
            660                 665                 670
```

```
Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp
        675                 680                 685

Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys
    690                 695                 700

Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg
705                 710                 715                 720

Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala
                725                 730                 735

Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe
            740                 745                 750

Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile
        755                 760                 765

Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr
    770                 775                 780

Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn
785                 790                 795                 800

Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly
                805                 810                 815

Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala
            820                 825                 830

Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys
        835                 840                 845

Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His
    850                 855                 860

Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp
865                 870                 875                 880

Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn
                885                 890                 895

Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile
            900                 905                 910

Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala
        915                 920                 925
```

```
Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val
    930                 935                 940

Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro
945                 950                 955                 960

Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn
                965                 970                 975

Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val
            980                 985                 990

Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn  Thr Glu Leu Thr Phe  Thr Ser Tyr
        995                 1000                1005

Phe Gly  Ile Pro Gln Glu Ile  Lys Leu Ser Pro Leu  Pro  Xaa  Xaa
    1010                1015                1020
```

<210> 38
<211> 979
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta) 20 condroitinasa ABCI que tiene secuencias gwra y dalni
<220>
<221> características_misc
<222> (978)..(978)
<223> Aminoácido no especificado
<220>
<221> características_misc
<222> (979)..(979)
<223> Aminoácido no especificado
<400> 38

```
Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile
1               5                   10                  15

Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu
            20                  25                  30

Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile
        35                  40                  45

Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr
    50                  55                  60
```

```
Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln
                85                  90                  95

Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly
            100                 105                 110

Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala
        115                 120                 125

Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu
    130                 135                 140

Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser
145                 150                 155                 160

Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala
                165                 170                 175

Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro
            180                 185                 190

Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu
        195                 200                 205

Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe
    210                 215                 220

Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser
225                 230                 235                 240

Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn
                245                 250                 255

Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile
            260                 265                 270

Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn
        275                 280                 285

Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg
    290                 295                 300

Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln
305                 310                 315                 320
```

```
Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys
                325                 330                 335

Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp
            340                 345                 350

Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn
        355                 360                 365

Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe
    370                 375                 380

Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp
385                 390                 395                 400

Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu
                405                 410                 415

Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr
            420                 425                 430

Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu
        435                 440                 445

Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr
    450                 455                 460

Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg
465                 470                 475                 480

Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys
                485                 490                 495

Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro
            500                 505                 510

Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala
        515                 520                 525

Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys
    530                 535                 540

Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu
545                 550                 555                 560

Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln
                565                 570                 575
```

```
Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln
            580                 585                 590

Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser
        595                 600                 605

Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly
    610                 615                 620

Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln
625                 630                 635                 640

Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His
                645                 650                 655

Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln
            660                 665                 670

Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr
        675                 680                 685

Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe
    690                 695                 700

Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His
705                 710                 715                 720

Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn
                725                 730                 735

Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr
            740                 745                 750

Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr
        755                 760                 765

Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu
    770                 775                 780

Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser
785                 790                 795                 800

Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala
                805                 810                 815

Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met
```

```
                820                 825                 830

Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys
        835                 840                 845

Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp
    850                 855                 860

Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe
865                 870                 875                 880

Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys
                885                 890                 895

Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser
            900                 905                 910

Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro
        915                 920                 925

Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys
    930                 935                 940

Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr
945                 950                 955                 960

Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu
                965                 970                 975

Pro Xaa Xaa
```

<210> 39
<211> 939
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta) 60 C(delta)80 ABCI (F[sub]85 - N[sub] 1023)
<220>
<221> características_misc
<222> (938)..(938)
<223> Aminoácido no especificado
<220>
<221> características_misc
<222> (939)..(939)
<223> Aminoácido no especificado
<400> 39

```
Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser
1               5                  10                  15

Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr
            20                  25                  30

Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys
        35                  40                  45

Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp
    50                  55                  60

Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80

Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr
                85                  90                  95

Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg
            100                 105                 110

Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg
        115                 120                 125

Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln
    130                 135                 140

Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile
                165                 170                 175

Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn
            180                 185                 190

Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala
        195                 200                 205

Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu
    210                 215                 220

Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser
225                 230                 235                 240

Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr
                245                 250                 255
```

```
Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
            260                 265                 270

Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
        275                 280                 285

Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His
    290                 295                 300

His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met
305                 310                 315                 320

Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser
                325                 330                 335

Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val
            340                 345                 350

Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln
        355                 360                 365

His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn
    370                 375                 380

Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val
385                 390                 395                 400

Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg
                405                 410                 415

His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala
            420                 425                 430

Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu
        435                 440                 445

Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr
    450                 455                 460

Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn
465                 470                 475                 480

Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met
                485                 490                 495

Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala
            500                 505                 510
```

```
Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr
        515                 520                 525

Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly
    530                 535                 540

Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala
545                 550                 555                 560

Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg
                565                 570                 575

Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
            580                 585                 590

Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
        595                 600                 605

Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
    610                 615                 620

Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
625                 630                 635                 640

Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
                645                 650                 655

Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
            660                 665                 670

Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
        675                 680                 685

Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
    690                 695                 700

Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
705                 710                 715                 720

Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile
                725                 730                 735

Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
            740                 745                 750

Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
```

```
          755                 760                 765

Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
    770                 775                 780

Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
785                 790                 795                 800

Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
                805                 810                 815

Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
            820                 825                 830

Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
        835                 840                 845

Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg
    850                 855                 860

Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met
865                 870                 875                 880

Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn
                885                 890                 895

Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val
            900                 905                 910

Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro
        915                 920                 925

Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro Xaa Xaa
    930                 935
```

<210> 40
<211> 858
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, N(delta)60 C(delta)80 condroitinasa ABCI que tiene secuencias gwrt y dalnt
<400> 40

```
Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser
1               5                   10                  15

Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr
```

```
            20                  25                  30

Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys
        35                  40                  45

Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp
    50                  55                  60

Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80

Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr
                85                  90                  95

Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg
            100                 105                 110

Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg
        115                 120                 125

Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln
    130                 135                 140

Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile
                165                 170                 175

Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn
            180                 185                 190

Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala
        195                 200                 205

Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu
    210                 215                 220

Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser
225                 230                 235                 240

Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr
                245                 250                 255

Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
            260                 265                 270
```

```
Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
        275                 280                 285

Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His
    290                 295                 300

His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met
305                 310                 315                 320

Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser
                325                 330                 335

Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val
            340                 345                 350

Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln
        355                 360                 365

His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn
    370                 375                 380

Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val
385                 390                 395                 400

Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg
                405                 410                 415

His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala
            420                 425                 430

Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu
        435                 440                 445

Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr
    450                 455                 460

Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn
465                 470                 475                 480

Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met
                485                 490                 495

Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala
            500                 505                 510

Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr
        515                 520                 525
```

```
Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly
    530                 535                 540

Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala
545                 550                 555                 560

Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg
                565                 570                 575

Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
            580                 585                 590

Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
        595                 600                 605

Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
    610                 615                 620

Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
625                 630                 635                 640

Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
                645                 650                 655

Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
            660                 665                 670

Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
        675                 680                 685

Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
    690                 695                 700

Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
705                 710                 715                 720

Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile
                725                 730                 735

Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
            740                 745                 750

Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
        755                 760                 765

Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
    770                 775                 780
```

```
Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
785                 790                 795                 800

Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
                805                 810                 815

Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
            820                 825                 830

Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
        835                 840                 845

Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala
    850                 855
```

<210> 41
<211> 2976
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético, TAT-Condroitinasa ABC I N (delta) 20 Ácido nucleico
<220>
<221> características_misc
<222> (1068)..(1068)
<223> Nucleótido desconocido
<400> 41

```
ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt cctcctcaat gcgcacaaaa taacccatta     60

gcagacttct catcagataa aaactcaata ctaacgttat ctgataaacg tagcattatg    120

ggaaaccaat ctcttttatg gaaatggaaa ggtggtagta gctttacttt acataaaaaa    180

ctgattgtcc ccaccgataa agaagcatct aaagcatggg gacgctcatc cacccccgtt    240

ttctcatttt ggctttacaa tgaaaaaccg attgatggtt atcttactat cgatttcgga    300

gaaaaactca tttcaaccag tgaggctcag gcaggcttta aagtaaaatt agatttcact    360

ggctggcgta ctgtgggagt ctctttaaat aacgatcttg aaaatcgaga gatgacctta    420

aatgcaacca atacctcctc tgatggtact caagacagca ttgggcgttc tttaggtgct    480

aaagtcgata gtattcgttt taaagcgcct tctaatgtga gtcagggtga aatctatatc    540

gaccgtatta tgttttctgt cgatgatgct cgctaccaat ggtctgatta tcaagtaaaa    600

actcgcttat cagaacctga aattcaattt cacaacgtaa agccacaact acctgtaaca    660

cctgaaaatt tagcggccat tgatcttatt cgccaacgtc taattaatga atttgtcgga    720

ggtgaaaaag agacaaacct cgcattagaa gagaatatca gcaaattaaa aagtgatttc    780
```

```
gatgctctta atactcacac tttagcaaat ggtggaacgc aaggcagaca tctgatcact    840
gataaacaaa tcattattta tcaaccagag aatcttaact ctcaagataa acaactattt    900
gataattatg ttattttagg taattacacg acattaatgt ttaatattag ccgtgcttat    960
gtgctggaaa aagatcccac acaaaaggcg caactaaagc agatgtactt attaatgaca   1020
aagcatttat tagatcaagg ctttgttaaa gggagtgctt tagtgacnac ccatcactgg   1080
ggatacagtt ctcgttggtg gtatatttcc acgttattaa tgtctgatgc actaaaagaa   1140
gcgaacctac aaactcaagt ttatgattca ttactgtggt attcacgtga gtttaaaagt   1200
agttttgata tgaaagtaag tgctgatagc tctgatctag attatttcaa taccttatct   1260
cgccaacatt tagccttatt actactagag cctgatgatc aaaagcgtat caacttagtt   1320
aatactttca gccattatat cactggcgca ttaacgcaag tgccaccggg tggtaaagat   1380
ggtttacgcc ctgatggtac agcatggcga catgaaggca actatccggg ctactctttc   1440
ccagccttta aaaatgcctc tcagcttatt tatttattac gcgatacacc attttcagtg   1500
ggtgaaagtg gttggaatag cctgaaaaaa gcgatggttt cagcgtggat ctacagtaat   1560
ccagaagttg gattaccgct tgcaggaaga caccctctta actcaccttc gttaaaatca   1620
gtcgctcaag gctattactg gcttgccatg tctgcaaaat catcgcctga taaaacactt   1680
gcatctattt atcttgcgat tagtgataaa acacaaaatg aatcaactgc tatttttgga   1740
gaaactatta caccagcgtc tttacctcaa ggtttctatg cctttaatgg cggtgctttt   1800
ggtattcatc gttggcaaga taaaatggtg acactgaaag cttataacac caatgtttgg   1860
tcatctgaaa tttataacaa agataaccgt tatggccgtt accaaagtca tggtgtcgct   1920
caaatagtga gtaatggctc gcagctttca cagggctatc agcaagaagg ttgggattgg   1980
aatagaatgc caggggcaac cactatccac cttcctctta aagacttaga cagtcctaaa   2040
cctcatacct taatgcaacg tggagagcgt ggatttagcg gaacatcatc ccttgaaggt   2100
caatatggca tgatggcatt cgatcttatt tatcccgcca atcttgagcg ttttgatcct   2160
aatttcactg cgaaaaagag tgtattagcc gctgataatc acttaatttt tattggtagc   2220
aatataaata gtagtgataa aaataaaaat gttgaaacga ccttattcca acatgccatt   2280
actccaacat taaataccct ttggattaat ggacaaaaga tagaaaacat gccttatcaa   2340
acaacacttc aacaaggtga ttggttaatt gatagcaatg gcaatggtta cttaattact   2400
caagcagaaa aagtaaatgt aagtcgccaa catcaggttt cagcggaaaa taaaaatcgc   2460
caaccgacag aaggaaactt tagctcggca tggatcgatc acagcactcg ccccaaagat   2520
gccagttatg agtatatggt ctttttagat gcgacacctg aaaaaatggg agagatggca   2580
caaaaattcc gtgaaaataa tgggttatat caggttcttc gtaaggataa agacgttcat   2640
```

attattctcg ataaactcag caatgtaacg ggatatgcct tttatcagcc agcatcaatt 2700

gaagacaaat ggatcaaaaa ggttaataaa cctgcaattg tgatgactca tcgacaaaaa 2760

gacactctta ttgtcagtgc agttacacct gatttaaata tgactcgcca aaaagcagca 2820

actcctgtca ccatcaatgt cacgattaat ggcaaatggc aatctgctga taaaaatagt 2880

gaagtgaaat atcaggtttc tggtgataac actgaactga cgtttacgag ttactttggt 2940

attccacaag aaatcaaact ctcgccactc ccttga 2976

<210> 42
<211> 991
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, VIH-1 TAT condroitinasa ABCI-N(delta)20 polipéptido de fusión
<400> 42

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys Ala Gln
1 5 10 15

Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile Leu Thr
20 25 30

Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu Trp Lys
35 40 45

Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro
50 55 60

Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val
65 70 75 80

Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr
85 90 95

Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly
100 105 110

Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Thr Val Gly Val Ser
115 120 125

Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn
130 135 140

Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala
145 150 155 160

```
Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly
                165                 170                 175

Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr
            180                 185                 190

Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile
        195                 200                 205

Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu
    210                 215                 220

Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly
225                 230                 235                 240

Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu
                245                 250                 255

Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Thr His Thr Leu Ala Asn Gly Gly
            260                 265                 270

Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln
        275                 280                 285

Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val
    290                 295                 300

Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr
305                 310                 315                 320

Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr
                325                 330                 335

Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr
        355                 360                 365

Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln
    370                 375                 380

Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser
385                 390                 395                 400

Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe
                405                 410                 415
```

```
Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp
            420                 425                 430

Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr
        435                 440                 445

Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro
    450                 455                 460

Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe
465                 470                 475                 480

Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr
                485                 490                 495

Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Ser Leu Lys Lys Ala Met
            500                 505                 510

Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala
        515                 520                 525

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

Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu
545                 550                 555                 560

Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr
                565                 570                 575

Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe
            580                 585                 590

Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys
        595                 600                 605

Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile
    610                 615                 620

Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala
625                 630                 635                 640

Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu
                645                 650                 655

Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Pro Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro
```

660 665 670

Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly
675 680 685

Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met
690 695 700

Met Ala Phe Asp Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro
705 710 715 720

Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile
725 730 735

Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu
740 745 750

Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp
755 760 765

Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln
770 775 780

Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr
785 790 795 800

Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu
805 810 815

Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile
820 825 830

Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe
835 840 845

Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg
850 855 860

Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His
865 870 875 880

Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln
885 890 895

Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala
900 905 910

```
Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val
        915                 920                 925

Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr
    930                 935                 940

Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser
945                 950                 955                 960

Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr
                965                 970                 975

Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro
            980                 985                 990
```

<210> 43
<211> 2856
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético, VIH-1 TAT-Condroitinasa ABC I N(delta)60 Ácido nucleico
<220>
<221> características_misc
<222> (948)..(948)
<223> Nucleótido desconocido
<400> 43

```
ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt cctcctcaat gctttacttt acataaaaaa     60

ctgattgtcc ccaccgataa agaagcatct aaagcatggg gacgctcatc cacccccgtt    120

ttctcatttt ggctttacaa tgaaaaaccg attgatggtt atcttactat cgatttcgga    180

gaaaaactca tttcaaccag tgaggctcag gcaggcttta aagtaaaatt agatttcact    240

ggctggcgta ctgtgggagt ctctttaaat aacgatcttg aaaatcgaga gatgacctta    300

aatgcaacca atacctcctc tgatggtact caagacagca ttgggcgttc tttaggtgct    360

aaagtcgata gtattcgttt taaagcgcct tctaatgtga gtcagggtga aatctatatc    420

gaccgtatta tgttttctgt cgatgatgct cgctaccaat ggtctgatta tcaagtaaaa    480

actcgcttat cagaacctga aattcaattt cacaacgtaa agccacaact acctgtaaca    540

cctgaaaatt tagcggccat tgatcttatt cgccaacgtc taattaatga atttgtcgga    600

ggtgaaaaag agacaaacct cgcattagaa gagaatatca gcaaattaaa aagtgatttc    660

gatgctctta atactcacac tttagcaaat ggtggaacgc aaggcagaca tctgatcact    720

gataaacaaa tcattattta tcaaccagag aatcttaact ctcaagataa acaactattt    780

gataattatg ttattttagg taattacacg acattaatgt ttaatattag ccgtgcttat    840
```

gtgctggaaa aagatcccac acaaaaggcg caactaaagc agatgtactt attaatgaca 900

aagcatttat tagatcaagg ctttgttaaa gggagtgctt tagtgacnac ccatcactgg 960

ggatacagtt ctcgttggtg gtatatttcc acgttattaa tgtctgatgc actaaaagaa 1020

gcgaacctac aaactcaagt ttatgattca ttactgtggt attcacgtga gtttaaaagt 1080

agttttgata tgaaagtaag tgctgatagc tctgatctag attatttcaa taccttatct 1140

cgccaacatt tagccttatt actactagag cctgatgatc aaaagcgtat caacttagtt 1200

aatactttca gccattatat cactggcgca ttaacgcaag tgccaccggg tggtaaagat 1260

ggtttacgcc ctgatggtac agcatggcga catgaaggca actatccggg ctactctttc 1320

ccagccttta aaaatgcctc tcagcttatt tatttattac gcgatacacc attttcagtg 1380

ggtgaaagtg gttggaatag cctgaaaaaa gcgatggttt cagcgtggat ctacagtaat 1440

ccagaagttg gattaccgct tgcaggaaga caccctctta actcaccttc gttaaaatca 1500

gtcgctcaag gctattactg gcttgccatg tctgcaaaat catcgcctga taaaacactt 1560

gcatctattt atcttgcgat tagtgataaa acacaaaatg aatcaactgc tatttttgga 1620

gaaactatta caccagcgtc tttacctcaa ggtttctatg cctttaatgg cggtgctttt 1680

ggtattcatc gttggcaaga taaaatggtg acactgaaag cttataacac caatgtttgg 1740

tcatctgaaa tttataacaa agataaccgt tatggccgtt accaaagtca tggtgtcgct 1800

caaatagtga gtaatggctc gcagctttca cagggctatc agcaagaagg ttgggattgg 1860

aatagaatgc caggggcaac cactatccac cttcctctta aagacttaga cagtcctaaa 1920

cctcatacct taatgcaacg tggagagcgt ggatttagcg gaacatcatc ccttgaaggt 1980

caatatggca tgatggcatt cgatcttatt tatcccgcca atcttgagcg ttttgatcct 2040

aatttcactg cgaaaaagag tgtattagcc gctgataatc acttaatttt tattggtagc 2100

aatataaata gtagtgataa aaataaaaat gttgaaacga ccttattcca acatgccatt 2160

actccaacat taaataccct ttggattaat ggacaaaaga tagaaaacat gccttatcaa 2220

acaacacttc aacaaggtga ttggttaatt gatagcaatg gcaatggtta cttaattact 2280

caagcagaaa aagtaaatgt aagtcgccaa catcaggttt cagcggaaaa taaaaatcgc 2340

caaccgacag aaggaaactt tagctcggca tggatcgatc acagcactcg ccccaaagat 2400

gccagttatg agtatatggt ctttttagat gcgacacctg aaaaaatggg agagatggca 2460

caaaaattcc gtgaaaataa tgggttatat caggttcttc gtaaggataa agacgttcat 2520

attattctcg ataaactcag caatgtaacg ggatatgcct tttatcagcc agcatcaatt 2580

gaagacaaat ggatcaaaaa ggttaataaa cctgcaattg tgatgactca tcgacaaaaa 2640

gacactctta ttgtcagtgc agttacacct gatttaaata tgactcgcca aaaagcagca 2700

actcctgtca ccatcaatgt cacgattaat ggcaaatggc aatctgctga taaaaatagt 2760

gaagtgaaat atcaggtttc tggtgataac actgaactga cgtttacgag ttactttggt 2820

attccacaag aaatcaaact ctcgccactc ccttga 2856

<210> 44
<211> 951
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, VIH-1 TAT condroitinasa ABCI-N60 polipéptido de fusión
<400> 44

```
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys Phe Thr
1               5                   10                  15

Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala
            20                  25                  30

Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu
        35                  40                  45

Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile
    50                  55                  60

Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr
65                  70                  75                  80

Gly Trp Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg
                85                  90                  95

Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp
            100                 105                 110

Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met
    130                 135                 140

Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys
145                 150                 155                 160

Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln
                165                 170                 175

Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln
```

```
            180                 185                 190

Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala
        195                 200                 205

Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn
    210                 215                 220

Thr His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr
225                 230                 235                 240

Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp
                245                 250                 255

Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu
            260                 265                 270

Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln
        275                 280                 285

Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu
    290                 295                 300

Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp
305                 310                 315                 320

Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp
                325                 330                 335

Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu
            340                 345                 350

Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala
        355                 360                 365

Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu
    370                 375                 380

Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val
385                 390                 395                 400

Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro
                405                 410                 415

Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu
            420                 425                 430
```

```
Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln
        435                 440                 445

Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly
    450                 455                 460

Trp Asn Ser Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn
465                 470                 475                 480

Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Leu Asn Ser Pro
                485                 490                 495

Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala
            500                 505                 510

Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser
        515                 520                 525

Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr
    530                 535                 540

Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe
545                 550                 555                 560

Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn
                565                 570                 575

Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly
            580                 585                 590

Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln
        595                 600                 605

Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Pro
    610                 615                 620

Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys
625                 630                 635                 640

Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser
                645                 650                 655

Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asp Leu Ile Tyr Pro
            660                 665                 670

Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val
        675                 680                 685
```

```
Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser
    690                 695                 700

Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile
705                 710                 715                 720

Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn
                725                 730                 735

Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser
            740                 745                 750

Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser
        755                 760                 765

Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu
    770                 775                 780

Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp
785                 790                 795                 800

Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met
                805                 810                 815

Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val
            820                 825                 830

Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn
        835                 840                 845

Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp
    850                 855                 860

Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys
865                 870                 875                 880

Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg
                885                 890                 895

Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys
            900                 905                 910

Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly
        915                 920                 925

Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu
    930                 935                 940

                Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro
                945                 950
```

<210> 45
<211> 3036

<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético, C terminal VIH-1 TAT-Condroitinasa ABC I Ácido nucleico
<220>
<221> características_misc
<222> (1086)..(1086)
<223> Nucleótido desconocido
<400> 45

gccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat ttaccatttt 60

gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact aacgttatct 120

gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg tggtagtagc 180

tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa agcatgggga 240

cgctcatcca cccccgtttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat tgatggttat 300

cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc aggctttaaa 360

gtaaaattag atttcactgg ctggcgtact gtgggagtct ctttaaataa cgatcttgaa 420

aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca agacagcatt 480

gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc taatgtgagt 540

cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg ctaccaatgg 600

tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca caacgtaaag 660

ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg ccaacgtcta 720

attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga gaatatcagc 780

aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat actcacactt tagcaaatgg tggaacgcaa 840

ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa tcttaactct 900

caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac attaatgttt 960

aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca actaaagcag 1020

atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg gagtgcttta 1080

gtgacnaccc atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccac gttattaatg 1140

tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt actgtggtat 1200

tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc tgatctagat 1260

tatttcaata ccttatctcg ccaacattta gccttattac tactagagcc tgatgatcaa 1320

aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt aacgcaagtg 1380

ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca tgaaggcaac 1440

tatccgggct actctttccc agcctttaaa aatgcctctc agcttattta tttattacgc 1500

gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaatagcc tgaaaaaagc gatggtttca 1560

gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca ccctcttaac 1620

tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc tgcaaaatca 1680

tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac acaaaatgaa 1740

tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg tttctatgcc 1800

tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac actgaaagct 1860

tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta tggccgttac 1920

caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca gggctatcag 1980

caagaaggtt gggattggaa tagaatgcca ggggcaacca ctatccacct tcctcttaaa 2040

gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg atttagcgga 2100

acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta tcccgccaat 2160

cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc tgataatcac 2220

ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt tgaaacgacc 2280

ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg acaaaagata 2340

gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga tagcaatggc 2400

aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca 2460

gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg gatcgatcac 2520

agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc gacacctgaa 2580

aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca ggttcttcgt 2640

aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt 2700

tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg 2760

atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg 2820

actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa 2880

tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg 2940

tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaactct cgccactccc tggtcgtaaa 3000

aagcgtcgtc aacgtcgtcg tcctcctcaa tgctag 3036

<210> 46
<211> 1011
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético, C terminal VIH-1 TAT-Condroitinasa ABC I con secuencias qwrt y dalnt
<400> 46

```
Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu
1               5                   10                  15

Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30

Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn
        35                  40                  45

Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His
    50                  55                  60

Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly
65                  70                  75                  80

Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro
                85                  90                  95

Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr
            100                 105                 110

Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp
        115                 120                 125

Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met
    130                 135                 140

Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile
145                 150                 155                 160

Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro
                165                 170                 175

Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser
            180                 185                 190

Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg
        195                 200                 205

Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro
```

210 215 220

Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu
225 230 235 240

Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu
245 250 255

Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Thr His
260 265 270

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

Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln
290 295 300

Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe
305 310 315 320

Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala
325 330 335

Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln
340 345 350

Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr
355 360 365

Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu
370 375 380

Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser
405 410 415

Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu
420 425 430

Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr
435 440 445

Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly
450 455 460

```
Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn
465                 470                 475                 480

Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile
                485                 490                 495

Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn
            500                 505                 510

Ser Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu
        515                 520                 525

Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Leu Asn Ser Pro Ser Leu
    530                 535                 540

Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser
545                 550                 555                 560

Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys
                565                 570                 575

Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala
            580                 585                 590

Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile
        595                 600                 605

His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn
    610                 615                 620

Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr
625                 630                 635                 640

Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser
                645                 650                 655

Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Pro Gly Ala
            660                 665                 670

Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His
        675                 680                 685

Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu
    690                 695                 700

Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asp Leu Ile Tyr Pro Ala Asn
705                 710                 715                 720
```

```
Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala
                725                 730                 735

Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp
            740                 745                 750

Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro
        755                 760                 765

Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro
    770                 775                 780

Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly
785                 790                 795                 800

Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln
                805                 810                 815

His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn
            820                 825                 830

Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser
        835                 840                 845

Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu
    850                 855                 860

Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg
865                 870                 875                 880

Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr
                885                 890                 895

Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys
            900                 905                 910

Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr
        915                 920                 925

Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys
    930                 935                 940

Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln
945                 950                 955                 960

Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn
                965                 970                 975
```

Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys
980 985 990

Leu Ser Pro Leu Pro Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro
995 1000 1005

Pro Gln Cys
1010

<210> 47
<211> 2934
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Polinucleótido sintético, condroitinasa ABCI-N(delta)20
<220>
<221> características_misc
<222> (1026)..(1026)
<223> Nucleótido desconocido
<400> 47

gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact aacgttatct 60

gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg tggtagtagc 120

tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa agcatgggga 180

cgctcatcca cccccgtttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat tgatggttat 240

cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc aggctttaaa 300

gtaaaattag atttcactgg ctggcgtact gtgggagtct ctttaaataa cgatcttgaa 360

aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca agacagcatt 420

gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc taatgtgagt 480

cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg ctaccaatgg 540

tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca caacgtaaag 600

ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg ccaacgtcta 660

attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga gaatatcagc 720

aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat actcacactt tagcaaatgg tggaacgcaa 780

ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa tcttaactct 840

caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac attaatgttt 900

aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca actaaagcag 960

atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg gagtgcttta 1020

gtgacnaccc atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccac gttattaatg 1080

tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt actgtggtat 1140

tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc tgatctagat 1200

tatttcaata ccttatctcg ccaacattta gccttattac tactagagcc tgatgatcaa 1260

aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt aacgcaagtg 1320

ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca tgaaggcaac 1380

tatccgggct actctttccc agcctttaaa aatgcctctc agcttattta tttattacgc 1440

gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaatagcc tgaaaaaagc gatggtttca 1500

gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca ccctcttaac 1560

tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc tgcaaaatca 1620

tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac acaaaatgaa 1680

tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg tttctatgcc 1740

tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac actgaaagct 1800

tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta tggccgttac 1860

caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca gggctatcag 1920

caagaaggtt gggattggaa tagaatgcca ggggcaacca ctatccacct tcctcttaaa 1980

gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg atttagcgga 2040

acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta tcccgccaat 2100

cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc tgataatcac 2160

ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt tgaaacgacc 2220

ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg acaaaagata 2280

gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga tagcaatggc 2340

aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca 2400

gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg gatcgatcac 2460

agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc gacacctgaa 2520

aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca ggttcttcgt 2580

aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt 2640

tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg 2700

atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg 2760

actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa 2820

tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg 2880

tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaactct cgccactccc ttga 2934

<210> 48
<211> 2814
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético, condroitinasa ABCI-N(delta)60
<220>
<221> características_misc
<222> (906).. (906)
<223> Nucleótido desconocido
<400> 48

tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa agcatgggga 60

cgctcatcca cccccgtttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat tgatggttat 120

cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc aggctttaaa 180

gtaaaattag atttcactgg ctggcgtact gtgggagtct ctttaaataa cgatcttgaa 240

aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca agacagcatt 300

gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc taatgtgagt 360

cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg ctaccaatgg 420

tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca caacgtaaag 480

ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg ccaacgtcta 540

attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga gaatatcagc 600

aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat actcacactt tagcaaatgg tggaacgcaa 660

ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa tcttaactct 720

caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac attaatgttt 780

aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca actaaagcag 840

atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg gagtgcttta 900

gtgacnaccc atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccac gttattaatg 960

tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt actgtggtat 1020

tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc tgatctagat 1080

tatttcaata ccttatctcg ccaacattta gccttattac tactagagcc tgatgatcaa 1140

aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt aacgcaagtg 1200

ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca tgaaggcaac 1260

tatccgggct actctttccc agcctttaaa aatgcctctc agcttattta tttattacgc 1320

gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaatagcc tgaaaaaagc gatggtttca 1380

gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca ccctcttaac 1440

tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc tgcaaaatca 1500

tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac acaaaatgaa 1560

tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg tttctatgcc 1620

tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac actgaaagct 1680

tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta tggccgttac 1740

caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca gggctatcag 1800

caagaaggtt gggattggaa tagaatgcca ggggcaacca ctatccacct tcctcttaaa 1860

gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg atttagcgga 1920

acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta tcccgccaat 1980

cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc tgataatcac 2040

ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt tgaaacgacc 2100

ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg acaaaagata 2160

gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga tagcaatggc 2220

aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca 2280

gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg gatcgatcac 2340

agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc gacacctgaa 2400

aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca ggttcttcgt 2460

aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt 2520

tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg 2580

atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg 2640

actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa 2700

tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg 2760

tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaactct cgccactccc ttga 2814

<210> 49
<211> 42
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Secuencia de nucleótido para TAT
<400> 49

ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt cctcctcaat gc 42

<210> 50
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Secuencia de aminoácido para un péptido TAT
<400> 50

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys
1 5 10

<210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial
<220>

<223> Polipéptido sintético, aminoácidos 35-50 de LOCUS (NP_057854) Rev [Virus de inmunodeficiencia humana 1], motivo básico de la proteína Rev del VIH-1, aminoácidos
<400> 51

```
Arg Gln Ala Arg Arg Asn Arg Arg Arg Arg Trp Arg Glu Arg Gln Arg
1               5                   10                  15
```

<210> 52
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, aminoácidos 1-19 de LOCUS (NP_057863) [Virus linfotrópico T humano 1]
<400> 52

```
Met Pro Lys Thr Arg Arg Arg Pro Arg Arg Ser Gln Arg Lys Arg Pro
1               5                   10                  15
```

Pro Thr Pro
<210> 53
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, la tercera hélice del homeodominio de Antennapedia (Derossi, et al., J. Biol. Chem. 271:18188-93, 1996)
<400> 53

```
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1               5                   10                  15
```

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, derivable de la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo monoclonal anti-ADN LOCUS (AAC40104)
<400> 54

```
Val Ala Tyr Ile Ser Arg Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Asp Thr
1               5                   10                  15

Val Lys Gly Arg Phe Thr Arg Gln Lys Tyr Asn Lys Arg Ala
            20                  25                  30
```

<210> 55
<211> 246
<212> PRT
<213> virus del herpes humano
<220>
<223> Proteína VP22 del virus del herpes simple (Elliott and O'Hare, Cell, 88: 223-33, 1997)
<400> 55

```
Met Thr Ser Arg Arg Ser Val Lys Ser Gly Pro Arg Glu Val Pro Arg
1               5                  10                  15

Asp Glu Tyr Glu Asp Leu Tyr Tyr Thr Pro Ser Ser Gly Met Ala Ser
            20                  25                  30

Pro Asp Ser Pro Pro Asp Thr Ser Arg Arg Gly Ala Leu Gln Thr Arg
        35                  40                  45

Ser Arg Gln Arg Gly Glu Val Arg Phe Val Gln Tyr Asp Glu Ser Asp
    50                  55                  60

Tyr Ala Leu Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Glu Asp Asp Glu His Pro Glu
65                  70                  75                  80

Val Pro Arg Thr Arg Arg Pro Val Ser Gly Ala Val Leu Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Gly Pro Ala Arg Ala Pro Pro Pro Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Arg Thr Pro Thr Thr Ala Pro Arg Ala Pro Arg Thr Gln Arg Val Ala
        115                 120                 125

Thr Lys Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Glu Thr Thr Arg Gly Arg Lys
    130                 135                 140

Ser Ala Gln Pro Glu Ser Ala Ala Leu Pro Asp Ala Pro Ala Ser Arg
145                 150                 155                 160

Ala Pro Thr Val Gln Leu Trp Gln Met Ser Arg Pro Arg Thr Asp Glu
                165                 170                 175

Asp Leu Asn Glu Leu Leu Gly Ile Thr His Arg Val Thr Val Cys Glu
            180                 185                 190

Gly Lys Asn Leu Leu Gln Arg Ala Asn Glu Leu Val Asn Pro Asp Val
        195                 200                 205

Val Gln Asp Val Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala
    210                 215                 220

Ser Arg Pro Thr Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg
225                 230                 235                 240

Pro Arg Arg Pro Val Glu
                245
```

<210> 56
<211> 36

<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Péptido sintético, residuos secuenciales del motivo peptídico básico de la proteína Tat 37-72 (Vives, et al., 1997)
<400> 56

```
Cys Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg
1               5                  10                  15

Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Ser Gln Thr His Gln Val Ser
            20                  25                  30

Leu Ser Lys Gln
        35
```

<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético, residuos de aminoácidos 48-57 de la proteína Tat (VIH-1)
<400> 57

```
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1               5                   10
```

<210> 58
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético correspondiente a los aminoácidos 821-862 de la forma corta de la proteína Nogo-A (homo sapiens) LOCUS (AAG40878)
<400> 58

```
Arg Ile Tyr Lys Gly Val Ile Gln Ala Ile Gln Lys Ser Asp Glu Gly
1               5                   10                  15

His Pro Phe Arg Ala Tyr Leu Glu Ser Glu Val Ala Ile Ser Glu Glu
            20                  25                  30

Leu Val Gln Lys Tyr Ser Asn Ser
        35                  40
```

<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético enlazante
<400> 59

```
Gly Gly Gly Gly Gly
1               5
```

<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético enlazante
<400> 60

```
Gly Gly Ala Gly Gly
1               5
```

<210> 61
<211> 51
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sentido sintetizado químicamente
<400> 61

tatgtatggt cgtaaaaagc gtcgtcaacg tcgtcgtggt ggtggtggtc a 51

<210> 62
<211> 54
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Oligonucleótido antisentido sintetizado químicamente
<400> 62

tatgaccacc accaccacca cgacgacgtt gacgacgctt tttacgacca taca 54

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Péptido de TAT (sub) 48 - 57
<400> 63

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
1 5

<210> 64
<211> 27
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Oligonucleótido sentido sintetizado químicamente con sitio de restricción NdeI
<400> 64

catatggcca ccagcmtcct gcatttg 27

<210> 65
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> Oligonucleótido antisentido sintetizado químicamente con sitio de restricción BamHI
<400> 65

ggatcctcaa gggagtggcg agag

<210> 66
<211> 990
<212> PRT
<213> Pedobacter heparinus
<220>
<223> Proteína condroitinasa ABC II madura
<400> 27

```
Leu Pro Thr Leu Ser His Glu Ala Phe Gly Asp Ile Tyr Leu Phe Glu
1               5                  10                  15

Gly Glu Leu Pro Asn Thr Leu Thr Thr Ser Asn Asn Asn Gln Leu Ser
            20                  25                  30

Leu Ser Lys Gln His Ala Lys Asp Gly Glu Gln Ser Leu Lys Trp Gln
        35                  40                  45

Tyr Gln Pro Gln Ala Thr Leu Thr Leu Asn Asn Ile Val Asn Tyr Gln
    50                  55                  60

Asp Asp Lys Asn Thr Ala Thr Pro Leu Thr Phe Met Met Trp Ile Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Glu Lys Pro Gln Ser Ser Pro Leu Thr Leu Ala Phe Lys Gln Asn
                85                  90                  95

Asn Lys Ile Ala Leu Ser Phe Asn Ala Glu Leu Asn Phe Thr Gly Trp
            100                 105                 110

Arg Gly Ile Ala Val Pro Phe Arg Asp Met Gln Gly Ser Val Thr Gly
        115                 120                 125

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

Phe Phe Asp Gln Ile Ile Met Ser Val Pro Leu Asp Asn Arg Trp Ala
145                 150                 155                 160

Val Pro Asp Tyr Gln Thr Pro Tyr Val Asn Asn Ala Val Asn Thr Met
                165                 170                 175

Val Ser Lys Asn Trp Ser Ala Leu Leu Met Tyr Asp Gln Met Phe Gln
            180                 185                 190

Ala His Tyr Pro Thr Leu Asn Phe Asp Thr Glu Phe Arg Asp Asp Gln
        195                 200                 205

Thr Glu Met Ala Ser Arg Tyr Gln Arg Phe Glu Tyr Tyr Gln Gly Ile
    210                 215                 220
```

```
Arg Ser Asp Lys Lys Ile Thr Pro Asp Met Leu Asp Lys His Leu Ala
225                 230                 235                 240

Leu Trp Glu Lys Leu Val Leu Thr Gln His Ala Asp Gly Ser Ile Thr
                245                 250                 255

Gly Lys Ala Leu Asp His Pro Asn Arg Gln His Phe Met Lys Val Glu
            260                 265                 270

Gly Val Phe Ser Glu Gly Thr Gln Lys Ala Leu Leu Asp Ala Asn Met
        275                 280                 285

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

Ser Asp Ser Leu Ser Ala Thr Asp Arg Lys Lys Leu Glu Glu Arg Tyr
305                 310                 315                 320

Leu Leu Gly Thr Arg Tyr Val Leu Glu Gln Gly Phe His Arg Gly Ser
                325                 330                 335

Gly Tyr Gln Ile Ile Ser His Val Gly Tyr Gln Thr Arg Glu Leu Phe
            340                 345                 350

Asp Ala Trp Phe Ile Gly Arg His Val Leu Ala Lys Asn Asn Leu Leu
        355                 360                 365

Ala Pro Thr Gln Gln Ala Met Met Trp Tyr Asn Ala Thr Gly Arg Ile
    370                 375                 380

Phe Glu Lys Asn Asn Glu Ile Val Asp Ala Asn Val Asp Ile Leu Asn
385                 390                 395                 400

Thr Gln Leu Gln Trp Met Ile Lys Ser Leu Leu Met Leu Pro Asp Tyr
                405                 410                 415

Gln Gln Arg Gln Gln Ala Leu Ala Gln Leu Gln Arg Trp Leu Asn Lys
            420                 425                 430

Thr Ile Leu Ser Ser Lys Gly Val Ala Gly Gly Phe Lys Ser Asp Gly
        435                 440                 445

Ser Ile Phe His His Ser Gln His Tyr Pro Ala Tyr Ala Lys Asp Ala
    450                 455                 460

Phe Gly Gly Leu Ala Pro Ser Val Tyr Ala Leu Ser Asp Ser Pro Phe
465                 470                 475                 480
```

```
Arg Leu Ser Thr Ser Ala His Glu Arg Leu Lys Asp Val Leu Leu Lys
                485                 490                 495

Met Arg Ile Tyr Thr Lys Glu Thr Gln Ile Pro Ala Val Leu Ser Gly
            500                 505                 510

Arg His Pro Thr Gly Leu His Lys Ile Gly Ile Ala Pro Phe Lys Trp
        515                 520                 525

Met Ala Leu Ala Gly Thr Pro Asp Gly Lys Gln Lys Leu Asp Thr Thr
    530                 535                 540

Leu Ser Ala Ala Tyr Ala Lys Leu Asp Asn Lys Thr His Phe Glu Gly
545                 550                 555                 560

Ile Lys Ala Glu Ser Glu Pro Val Gly Ala Trp Ala Met Asn Tyr Ala
                565                 570                 575

Ser Met Ala Ile Gln Arg Arg Ala Ser Thr Gln Ser Pro Gln Gln Ser
            580                 585                 590

Trp Leu Ala Ile Ala Arg Gly Phe Ser Arg Tyr Leu Val Gly Asn Glu
        595                 600                 605

Ser Tyr Glu Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Leu Gln Tyr Gly Gln
    610                 615                 620

Leu Glu Ile Ile Pro Ala Asp Leu Thr Gln Ser Gly Phe Ser His Ala
625                 630                 635                 640

Gly Trp Asp Trp Asn Arg Tyr Pro Gly Thr Thr Thr Ile His Leu Pro
                645                 650                 655

Tyr Asn Glu Leu Glu Ala Lys Leu Asn Gln Leu Pro Ala Ala Gly Ile
            660                 665                 670

Glu Glu Met Leu Leu Ser Thr Glu Ser Tyr Ser Gly Ala Asn Thr Leu
        675                 680                 685

Asn Asn Asn Ser Met Phe Ala Met Lys Leu His Gly Pro Ser Lys Tyr
    690                 695                 700

Gln Gln Gln Ser Leu Arg Ala Asn Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Asp Asn
705                 710                 715                 720

Arg Val Ile Ala Leu Gly Ser Gly Ile Glu Asn Asp Asp Lys Gln His
```

725 730 735

Thr Thr Glu Thr Thr Leu Phe Gln Phe Ala Val Pro Lys Leu Gln Ser
740 745 750

Val Ile Ile Asn Gly Lys Lys Val Asn Gln Leu Asp Thr Gln Leu Thr
755 760 765

Leu Asn Asn Ala Asp Thr Leu Ile Asp Pro Ala Gly Asn Leu Tyr Lys
770 775 780

Leu Thr Lys Gly Gln Thr Val Lys Phe Ser Tyr Gln Lys Gln His Ser
785 790 795 800

Leu Asp Asp Arg Asn Ser Lys Pro Thr Glu Gln Leu Phe Ala Thr Ala
805 810 815

Val Ile Ser His Gly Lys Ala Pro Ser Asn Glu Asn Tyr Glu Tyr Ala
820 825 830

Ile Ala Ile Glu Ala Gln Asn Asn Lys Ala Pro Glu Tyr Thr Val Leu
835 840 845

Gln His Asn Asp Gln Pro His Ala Val Lys Asp Lys Ile Thr Gln Glu
850 855 860

Glu Gly Tyr Ala Phe Phe Glu Ala Thr Lys Leu Lys Ser Ala Asp Ala
865 870 875 880

Thr Leu Leu Ser Ser Asp Ala Pro Val Met Val Met Ala Lys Ile Gln
885 890 895

Asn Gln Gln Leu Thr Leu Ser Ile Val Asn Pro Asp Leu Asn Leu Tyr
900 905 910

Gln Gly Arg Glu Lys Asp Gln Phe Asp Asp Lys Gly Asn Gln Ile Glu
915 920 925

Val Ser Val Tyr Ser Arg His Trp Leu Thr Ala Glu Ser Gln Ser Thr
930 935 940

Asn Ser Thr Ile Thr Val Lys Gly Ile Trp Lys Leu Thr Thr Pro Gln
945 950 955 960

Pro Gly Val Ile Ile Lys His His Asn Asn Asn Thr Leu Ile Thr Thr
965 970 975

Thr Thr Ile Gln Ala Thr Pro Thr Val Ile Asn Leu Val Lys
980 985 990

24

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

un polipéptido que comprende un dominio de degradación de proteoglicanos y un dominio que promueve la regeneración neural, en el que el dominio que promueve la regeneración neural es NgR_{27-311}.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el dominio de degradación de proteoglicanos se selecciona de condroitinasa ABC I, condroitinasa ABC II, condroitinasa AC, condroitinasa B, hialuronidasa 1, hialuronidasa 2, hialuronidasa 3, hialuronidasa 4 y PH20.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el dominio de degradación de proteoglicanos y el dominio que promueve la regeneración neural están unidos por un péptido enlazante.

4. La composición de la reivindicación 3, en la que el polipéptido enlazante comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en enlazantes ricos en Gly-Gly-Gly- Gly-Gly, Gly-Gly-Ala-Gly-Gly, Gly/Ser, y enlazantes ricos en Gly/Ala.

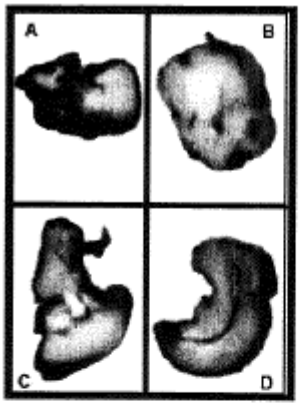
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el dominio de degradación de proteoglicanos es condroitinasa ABC I, y el dominio que promueve la regeneración neural es NgR_{27-311}.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

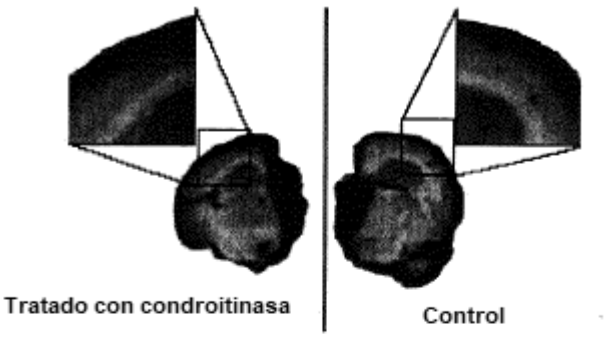
Ácido nucleico condroitinasa ABCI fusión TAT

ggtcgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtggtggtggtggtgccaccagcaatcctgcatttgatcctaaaaatctgatgcagtcagaaatttaccat
tttgcacaaaataacccattagcagacttctcatcagataaaaactcaatactaacgttatctgataaacgtagcattatgggaaaccaatctcttttatggaaa
tggaaaggtggtagtagctttacttttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatctaaagcatggggacgctcatctacccccgttttctcatt
ttggctttacaatgaaaaaccgattgatggttatcttactatcgatttcggagaaaaactcatttcaaccagtgaggctcaggcaggctttaaagtaaaattag
atttcactggctggcgtgctgtgggagtctctttaaataacgatcttgaaaatcgagagatgaccttaaatgcaaccaatacctcctctgatggtactcaaga
cagcattgggcgttctttaggtgctaaagtcgatagtattcgttttaaagcgccttctaatgtgagtcagggtgaaatctatatcgaccgtattatgttttctgtcg
atgatgctcgctaccaatggtctgattatcaagtaaaaactcgcttatcagaacctgaaattcaatttcacaacgtaaagccacaactacctgtaacacctga
aaatttagcggccattgatcttattcgccaacgtctaattaatgaatttgtcggaggtgaaaaagagacaaacctcgcattagaagagaatatcagcaaatta
aaaagtgatttcgatgctcttaatattcacactttagcaaatggtggaacgcaaggcagacatctgatcactgataaacaaatcattatttatcaaccagagaa
tcttaactcccaagataaacaactatttgataattatgttatttttaggtaattacacgacattaatgtttaatattagccgtgcttatgtgctggaaaaagatcccac
acaaaaggcgcaactaaagcag atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagggagtgcttta gtgacaaccc
atcactgggg atacagttct cgttggtggt atatttccacgttattaatg tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt
atgattcattactgtggtat tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctctgatctagat tatttcaata ccttatctcg
ccaacattta gccttattat tactagagcctgatgatcaa aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcattaacgcaagtg
ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgacatgaaggcaac tatccgggct actctttccc agcctttaaa
aatgcctctc agcttatttatttattacgc gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggt tggaataacc tgaaaaaagcgatggtttca gcgtggatct
acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagacacccttttaac tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc
ttgccatgtctgcaaaatca tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaacacaaaatgaa tcaactgcta tttttggaga
aactattaca ccagcgtctt tacctcaaggtttctatgcc tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgacactgaaagct
tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgttatggccgttac caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt
aatggctcgc agctttcacagggctatcag caagaaggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcaccttcctcttaaa
gacttagaca gtcctaaacc tcataccttа atgcaacgtg gagagcgtggatttagcgga acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg
atggcattcg atcttatttatcccgccaat cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgctgataatcac ttaatttta
ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgttgaaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt
ggattaatggacaaaagata gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattgatagcaatggc aatggttact
taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaacatcaggtttca gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta
gctcggcatggatcgatcac agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgcgacacctgaa aaaatgggag
agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatcaggttcttcgt aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca
atgtaacgggatatgccttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacctgcaattgtg atgactcatc
gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctgatttaaatatg actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca
cgattaatggcaaatggcaa tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacactgaactgacg tttacgagtt actttggtat
tccacaagaa atcaaactct cgccactcccttgatttaat caaaagaacg ctcttgcgtt ccttttttat ttgcaggaaa tctgattatgctaataaaaa
acccctttagc ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attacccgcacaagcattac ccactctgtc tcatgaagct ttcggcgata tttatctttt
tgaaggtgaattacccaata cccttaccac ttcaaataat aatcaattat cgctaagcaa acagcatgctaaagatggtg aacaatcact
caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaaataatattgtta attaccaaga tgataaaaat acagccacac cactcacttt
tatgatgtggatttataatg aaaaacctca atcttcccca ttaacgttag catttaaaca aaataataaaattgcactaa gttttaatgc tgaacttaat
tttacggggt ggcgaggtat tgctgttccttttcgtgata tgcaaggctc tgcgacaggt caacttgatc aattagtgat
caccgctccaaaccaagccg gaacactctt ttttgatcaa atcatcatga gtgtaccgtt agacaatcgttgggcagtac ctgactatca
aacaccttac gtaaataacg cagtaaacac gatggttagtaaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgtttc aagcccatta
ccctactttaaacttcgata ctgaatttcg cgatgaccaa acagaaatgg cttcgattta tcagcgctttgaatattatc aaggaattcc

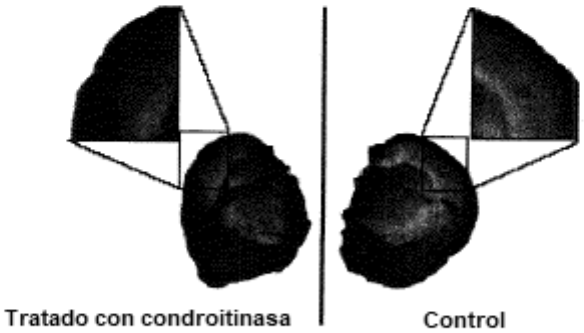
FIG. 1


A
B
C
D

(I)

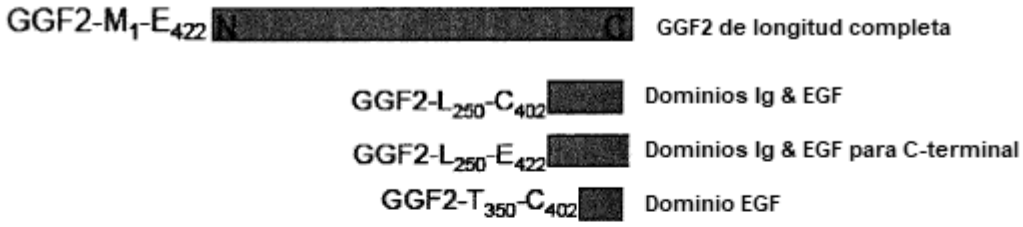

Tratado con condroitinasa
Control

(II)

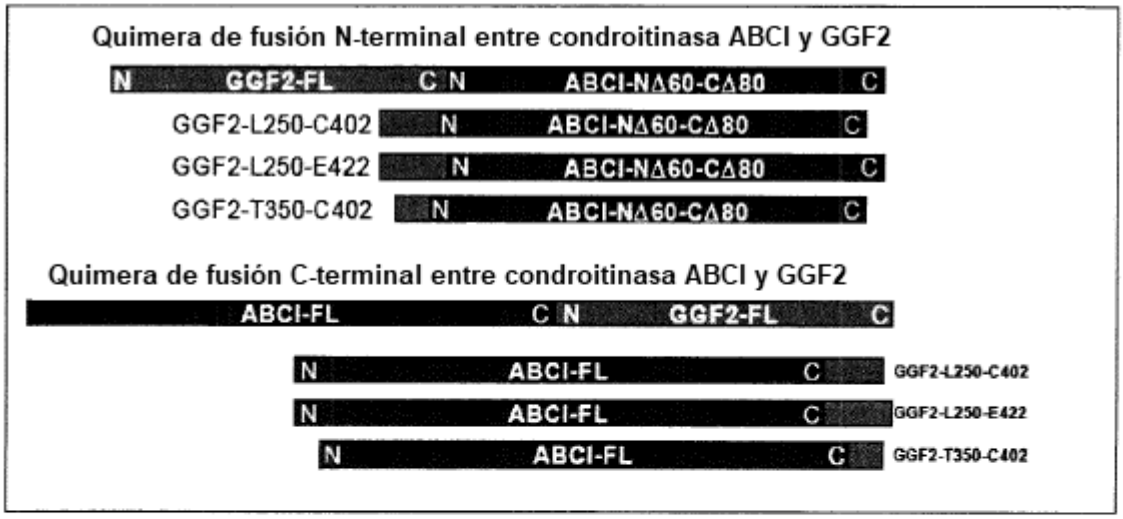

Tratado con condroitinasa
Control

(III)

FIG. 2


GGF2-M1-E422
N
C
GGF2 de longitud completa
GGF2-L250-C402
Dominios Ig & EGF
GGF2-L250-E422
Dominios Ig & EGF para C-terminal
GGF2-T350-C402
Dominio EGF

(A)


Quimera de fusión N-terminal entre condroitinasa ABCI y GGF2
N GGF2-FL C N ABCI-NΔ60-CΔ80 C
GGF2-L250-C402 N ABCI-NΔ60-CΔ80 C
GGF2-L250-E422 N ABCI-NΔ60-CΔ80 C
GGF2-T350-C402 N ABCI-NΔ60-CΔ80 C
Quimera de fusión C-terminal entre condroitinasa ABCI y GGF2
ABCI-FL C N GGF2-FL C
N ABCI-FL C GGF2-L250-C402
N ABCI-FL C GGF2-L250-E422
N ABCI-FL C GGF2-T350-C402

(B)

FIG. 3

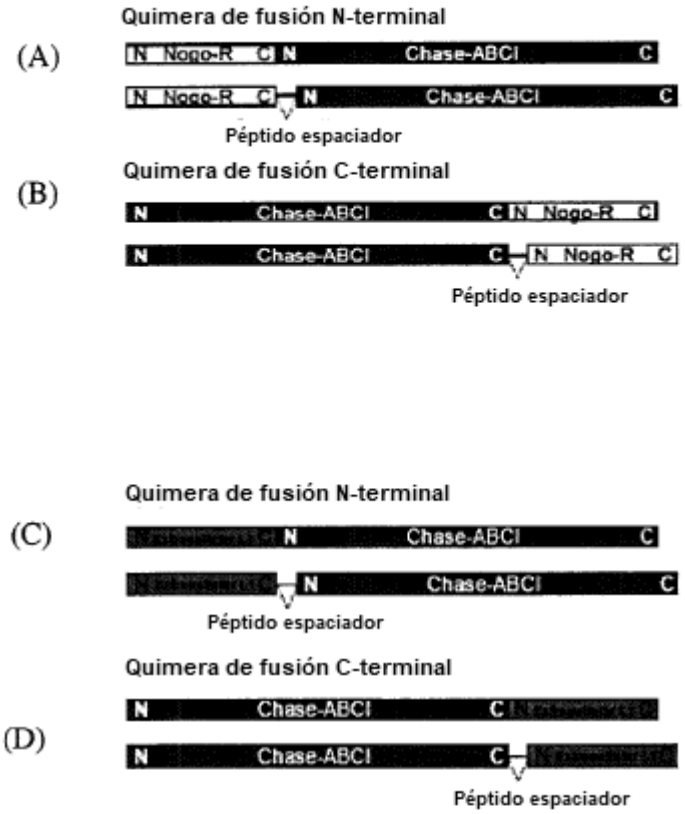
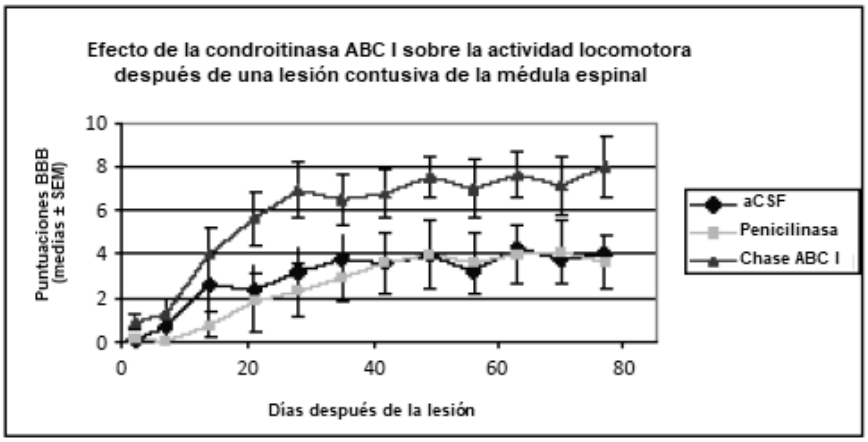
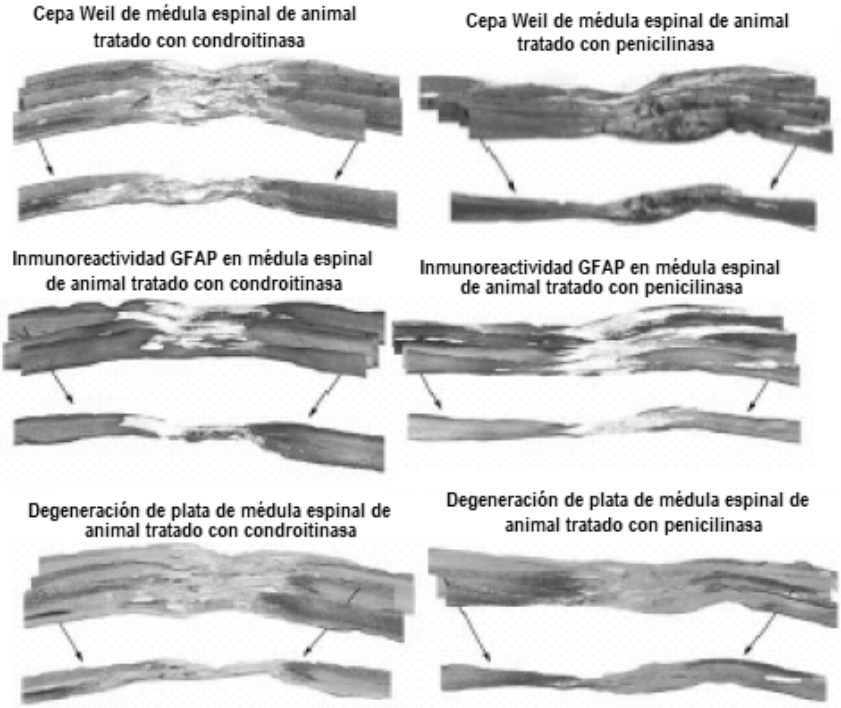

Quimera de fusión N-terminal
(A)
N Nogo-R C N Chase-ABCI C
N Nogo-R C N Chase-ABCI C
Péptido espaciador
Quimera de fusión C-terminal
(B)
N Chase-ABCI C N Nogo-R C
N Chase-ABCI C N Nogo-R C
Péptido espaciador
Quimera de fusión N-terminal
(C)
N Chase-ABCI C
N Chase-ABCI C
Péptido espaciador
Quimera de fusión C-terminal
(D)
N Chase-ABCI C
N Chase-ABCI C
Péptido espaciador

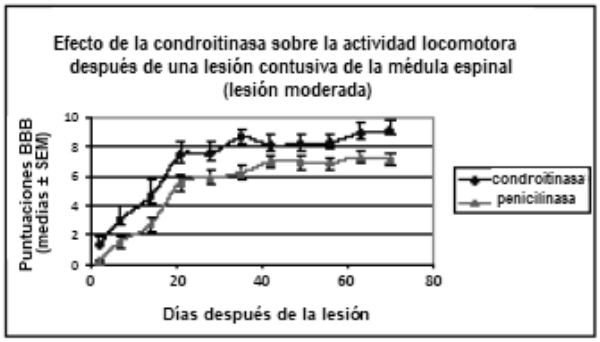
FIG. 4

A

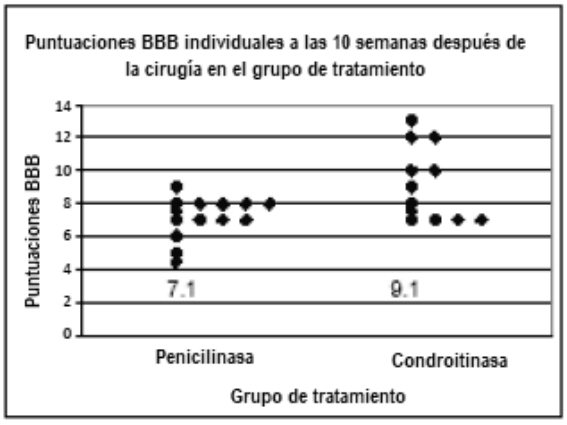


B





D



E

Figura 5