

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 933 995**

51 Int. Cl.:

C12P 19/28 (2006.01)

A23L 33/00 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2018** **E 18174643 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2022** **EP 3575404**

54 Título: **Producción fermentativa de sacáridos sialilados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2023

73 Titular/es:

CHR. HANSEN HMO GMBH (100.0%)
Maarweg 32
53619 Rheinbreitbach, DE

72 Inventor/es:

JENNEWEIN, STEFAN y
WARTENBERG, DIRK

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 933 995 T3

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

DESCRIPCIÓN

Producción fermentativa de sacáridos sialilados

Antecedentes

5 La presente invención se refiere a un método para la producción fermentativa de sacáridos sialilados, así como a células microbianas recombinantes o manipuladas genéticamente empleadas en el mismo.

Hasta la fecha se han identificado más de 150 oligosacáridos de leche humana (HMO) estructuralmente distintos. Aunque los HMO representan solo una cantidad menor de los nutrientes totales de la leche humana, sus efectos beneficiosos sobre el desarrollo de los lactantes se hicieron evidentes en las últimas décadas.

10 Entre los HMO, se observó que los HMO sialilados (SHMO) respaldan la resistencia a bacterias y virus enteropatógenos. Curiosamente, estudios recientes demostraron además un efecto protector de los SHMO de cadena larga contra la enterocolitis necrotizante, que es una de las enfermedades más comunes y letales en los bebés prematuros. Además, se cree que los SHMO apoyan el desarrollo del cerebro de un bebé y sus capacidades cognitivas. Además, se ha demostrado que los oligosacáridos sialilados neutralizan las enterotoxinas de varios microbios patógenos, incluidos *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* y *Salmonella*. Además, se encontró que los
15 oligosacáridos sialilados interfieren con la colonización del intestino por *Helicobacter pylori* y por lo tanto previenen o inhiben las úlceras gástricas y duodenales.

Entre los oligosacáridos sialilados, 3'-sialil-lactosa, 6'-sialil-lactosa, sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c y disialil-lacto-N-tetraosa son los miembros más prevalentes de la leche humana.

20 Dado que los oligosacáridos sialilados tienen una estructura compleja, sus síntesis químicas o (quimio)enzimáticas son desafiantes y están asociadas con grandes dificultades, por ejemplo, control de la estereoquímica, formación de enlaces específicos, disponibilidad de materias primas, etc. Como consecuencia, los oligosacáridos sialilados disponibles comercialmente han sido muy costosos debido a su baja cantidad en fuentes naturales.

25 Por lo tanto, se han realizado esfuerzos en la ingeniería metabólica de microorganismos para producir oligosacáridos sialilados, ya que este enfoque es la forma más prometedora para producir HMO a escala industrial. Para la producción de SHMO por fermentación microbiana, el microorganismo se cultiva típicamente en presencia de ácido siálico exógeno.

30 La Publicación Internacional WO 2007/101862 A1 divulga un método para la síntesis *in vivo* a gran escala de oligosacáridos sialilados que se basan en el conjunto intracelular de UDP-GlcNAc mediante el cultivo de un microorganismo en un medio de cultivo, en donde dicho microorganismo comprende genes heterólogos que codifican CMP-Neu5Ac sintetasa, una ácido siálico sintasa, una GlcNAc- 6-fosfato 2 epimerasa y una sialiltransferasa. Además, se eliminaron los genes endógenos que codifican para la aldolasa de ácido siálico (NanA) y para la quinasa ManNac (NanK).

35 La Publicación Internacional WO 2014/153253 A1 divulga métodos y composiciones para modificar bacterias para producir oligosacáridos sialilados, así como un método para producir un oligosacárido sialilado en una bacteria, dicha bacteria comprende una sialiltransferasa exógena, una ruta catabólica de ácido siálico deficiente, una capacidad sintética de ácido siálico y un gen de lactosa permeasa funcional, en donde dicha bacteria se cultiva en presencia de lactosa. La capacidad de síntesis del ácido siálico comprende la expresión de una CMP-Neu5Ac sintetasa exógena, una sintasa de ácido siálico exógena y una UDP-GlcNAc-2-epimerasa exógena.

40 La ingeniería genética de *Escherichia coli* para la producción de oligosacáridos sialilados se describe por N. Fierfort and E. Samain (J. Biotechnol. 134 (2008) 261-265). Este artículo enseña vías metabólicas modificadas para la producción de 3'-sialil-lactosa con un suministro exógeno de Neu5Ac y con una síntesis endógena de Neu5Ac a partir de UDP-GlcNAc.

45 Sprenger et al. divulgan la producción de oligosacáridos de la leche humana mediante biotransformación microbiana enzimática y de células enteras (J. Bacteriol. 258 (2017) 79-91), y describe la síntesis de la llamada entera de sialil-lactosas en *E. coli* con una síntesis endógena de Neu5Ac a partir de UDP-GlcNAc.

La Publicación Internacional WO 2019/020707 A1 divulga una pluralidad de sialiltransferasas y su uso en la producción de oligosacáridos sialilados en células manipuladas genéticamente que portan una de dichas sialiltransferasas.

50 La Publicación Internacional Woo 2019/020707 A1 se refiere a las sialiltransferasas y su uso en la producción de oligosacáridos sialilados. Las células microbianas que se divulgan no poseen una N-acetilglucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa y, por lo tanto, no poseen una ruta de biosíntesis de ácido siálico completo.

Sin embargo, es deseable producir oligosacáridos sialilados mediante fermentación microbiana que no requiera la presencia y/o adición de ácido siálico exógeno durante la fermentación. Además, es deseable producir oligosacáridos sialilados por microorganismos que no requieran acceder al conjunto intracelular de UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc) ya que se cree que es energéticamente beneficioso para la célula.

Resumen

El objetivo está resuelto, *inter alia*, por un método mediante una célula microbiana modificada genéticamente, y el uso de la célula microbiana modificada genéticamente como se establece en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

Breve descripción de los dibujos

5

La Figura 1 es una representación esquemática de una ruta de biosíntesis de ácido siálico que puede ser empleada por una célula microbiana modificada genéticamente para la producción fermentativa de sacáridos sialilados, en donde dicha ruta de biosíntesis de ácido siálico utiliza UDP-GlcNAc.

10 La Figura 2 es una representación esquemática de una ruta de biosíntesis de ácido siálico que puede ser empleada por una célula microbiana modificada genéticamente que no forma parte de la invención para la producción fermentativa de sacáridos sialilados.

La Figura 3 es una representación esquemática de la ruta de biosíntesis del ácido siálico que emplea una célula microbiana modificada genéticamente de la invención para la producción fermentativa de sacáridos sialilados.

Descripción detallada

15 De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un método para la producción fermentativa de un sacárido sialilado. El método comprende los pasos de a) proporcionar al menos una célula microbiana modificada genéticamente que sea capaz de sintetizar el sacárido sialilado, dicha al menos una célula microbiana modificada genéticamente comprende (i) una ruta de biosíntesis de ácido siálico que comprende una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa; (ii) un ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-N-acetilneuramínico sintetasa; y (iii) una sialiltransferasa heteróloga; b) cultivar
20 al menos una célula microbiana modificada genéticamente en un caldo de fermentación y en condiciones que permitan la producción de dicho sacárido sialilado, y opcionalmente c) recuperar dicho sacárido sialilado.

Por consiguiente, en un segundo aspecto, la invención también se refiere a una célula microbiana modificada genéticamente para la producción fermentativa del sacárido sialilado, en donde la célula microbiana comprende (i) una
25 ruta de biosíntesis de ácido siálico para la biosíntesis intracelular de ácido N-acetilneuramínico, en donde dicha ruta de biosíntesis del ácido siálico comprende una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa; (ii) un ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-siálico sintetasa para transferir ácido N-acetilneuramínico sobre citidina 5'-monofosfato para generar un ácido siálico activado por CMP; y (iii) una sialiltransferasa para transferir la fracción de ácido N-acetilneuramínico del ácido siálico activado por CMP como sustrato donante a una molécula aceptora, molécula aceptora que es una molécula de sacárido, dando como resultado la biosíntesis intracelular del sacárido sialilado.

30 La célula microbiana modificada genéticamente comprende una ruta de biosíntesis de ácido siálico para la biosíntesis intracelular de ácido N-acetilneuramínico que no utiliza UDP-GlcNAc. La célula microbiana modificada genéticamente comprende una ruta de biosíntesis de ácido siálico para la biosíntesis intracelular de ácido N-acetilneuramínico que es una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa. Una ruta de biosíntesis de ácido siálico usando una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa para la biosíntesis intracelular de ácido N-acetilneuramínico no utiliza UDP-GlcNAc para
35 la biosíntesis de ácido siálico (Fig. 2 y Fig. 3).

La ruta de biosíntesis del ácido siálico comprende las actividades enzimáticas de una glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa y un ácido N-acetilneuramínico sintasa. La ruta de biosíntesis del ácido siálico comprende además las actividades enzimáticas de una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa, un N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa y una N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa (Fig. 3). Por lo tanto, no es necesario que la célula
40 microbiana modificada genéticamente comprenda las actividades enzimáticas de una fosfoglucoamina mutasa, una N-acetilglucosamina-1-fosfato uridiltransferasa y una UDP N-acetilglucosamina 2-epimerasa con liberación concomitante de UDP (Fig. 1) para la biosíntesis de ácido siálico intracelular. Así, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente que es capaz de sintetizar ácido siálico no comprende una o más actividades enzimáticas seleccionadas del grupo que consiste en las actividades enzimáticas de una
45 fosfoglucoamina mutasa, una N-acetilglucosamina-1-fosfato uridiltransferasa y una UDP N-acetilglucosamina 2-epimerasa con liberación concomitante de UDP.

La enzima glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa (EC 2.6.1.16) cataliza la conversión de fructosa-6-fosfato (Frc-6P) en glucosamina-6-fosfato (GlcN-6P) usando glutamina. Esta reacción enzimática típicamente se considera el
50 primer paso en la ruta de biosíntesis de hexosamina. Los nombres alternativos de glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa son D-fructosa-6-fosfato aminotransferasa, GFAT, glucosamina-6-fosfato sintasa, hexosafosfato aminotransferasa y L-glutamina-D-fructosa-6-fosfato aminotransferasa.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente posee una glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa, preferiblemente una glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa heteróloga, más preferiblemente una glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa que se deriva de *E. coli* (*E. coli* GlnS (UniProtKB - P17169; SEQ ID NO. 67), o una variante funcional del *E. coli* GlnS. Más preferiblemente, la variante
55

funcional es una versión del *E. coli* GlmS que muestra una sensibilidad significativamente reducida a la inhibición de glucosamina-6-fosfato como lo hace la enzima de tipo salvaje. Un ejemplo de una variante funcional del *E. coli* GlmS que muestra una sensibilidad significativamente reducida a la inhibición de glucosamina-6-fosfato está representada por la SEQ ID NO. 68).

- 5 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa, preferiblemente la *E. coli* glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa GlmS (SEQ ID NO. 69), o una secuencia de nucleótidos que codifica una variante funcional es una versión de la *E. coli* GlmS que muestra una sensibilidad significativamente reducida a la inhibición de la glucosamina-6-fosfato en comparación con la enzima de tipo salvaje (*glmS**54 o *glmS** (representado por la SEQ ID NO. 70)).

Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en

- 15 i) secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de SEQ ID No. 67 y SEQ ID NO. 68;

ii) secuencias de nucleótidos como se representa por una cualquiera de SEQ ID NO. 69 y SEQ ID NO. 70;

iii) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 67 y SEQ ID NO. 68;

- 20 iv) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos representada por una cualquiera de SEQ ID NO. 69 y SEQ ID NO. 70;

v) secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii) y iv); y

- 25 vi) fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii), iv) y v);

en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de la expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula microbiana modificada genéticamente para proporcionar actividad intracelular de glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa.

- 30 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente posee actividad glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa. Dicha actividad glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa convierte la GlcN-6P en N-acetilglucosamina-6-fosfato (GlcNAc-6P). Un ejemplo de glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa es la *Saccharomyces cerevisiae* Gna1 (UniProtKB - P43577; SEQ ID NO. 77).

- 35 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa, preferiblemente una glucosamina-6-fosfato heteróloga N-acetiltransferasa, más preferiblemente *S. cerevisiae* Gna1 (codificado por una secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 78) o una variante funcional del mismo.

Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en

- 40 i) secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 77;

ii) una secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 78;

- 45 iii) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 77;

iv) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 78;

v) secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii) y iv); y

- 50 vi) fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii), iv) y v);

en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula microbiana modificada genéticamente para proporcionar actividad intracelular de glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente posee actividad la N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa y actividad la N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa. La N-acetilglucosamina-6-fosfatasa epimerasa convierte N-acetilglucosamina-6-fosfato (GlcNAc-6P) a N-acetilmanosamina-6-fosfato (ManNAc-6P), mientras que N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa desfosforila ManNAc-6P para dar N-acetilmanosamina (ManNAc). La posesión de actividad N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa y actividad N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa proporciona una forma adicional o alternativa de proporcionar ManNAc para la producción de Neu5Ac.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa. Un ejemplo de una adecuada N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa es *E. coli* NanE (UniprotKB P0A761, SEQ ID NO. 87) según lo codificado por el *E. coli* nanGen E (SEQ ID NO. 88).

Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos que codifica unA N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa, preferiblemente una secuencia de nucleótidos que codifica *E. coli* NanE.

Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en

i) secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 87;

ii) una secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 88;

iii) secuencias de nucleótidos que tienen al menos 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 87;

iv) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 88;

v) secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii) y iv); y

vi) fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii), iv) y v);

en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de la expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula microbiana modificada genéticamente para proporcionar actividad intracelular de N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa.

Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos que codifica una N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente comprende actividad ácido siálico sintasa. El ácido siálico sintasa cataliza la condensación de ManNAc y fosfoenolpiruvato (PEP) para ácido N-acetilneuramínico (NeuNAc).

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente comprende un ácido siálico sintasa o una variante funcional del mismo, preferiblemente una ácido siálico sintasa heteróloga. Se conocen ejemplos de sintasas de ácido siálico de una variedad de especies bacterianas tales como *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus agalactiae*, *Butyrivibrio proteoclasticus*, *Methanobrevibacter ruminantium*, *Acetobacterium woodii*, *Desulfobacula toluolica*, *Escherichia coli*, *Prevotella nigescens*, *Halorhabdus tiamatea*, *Desulfotignum phosphitoxidans*, o *Candidatus Scalindua* sp., *Idomarina loihiensis*, *Fusobacterium nucleatum* o *Neisseria meningitidis*. Preferiblemente, la ácido siálico sintasa es la ácido N-acetilneuramínico sintasa NeuB de *C. jejuni* (SEQ ID NO. 89) según lo codificado por el gen *C. jejuni* neuGen B (SEQ ID NO. 90).

Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en

i) secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 89;

ii) una secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 90;

iii) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 89;

iv) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 90;

v) secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii) y iv); y

vi) fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii), iv) y v);

en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de la expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula microbiana modificada genéticamente para proporcionar actividad intracelular de ácido N-acetilneuramínico sintasa.

La célula microbiana modificada genéticamente posee actividad ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-N-acetilneuramínico sintetasa para transferir citidina 5'-monofosfato a ácido N-acetilneuramínico para generar un ácido N-acetilneuramínico activado por CMP (CMP-NeuNAc). Se conocen en la técnica varias ácidos 5'-monofosfo-(CMP)-siálico sintetastas y se han descrito, por ejemplo, ácido 5'-monofosfo-(CMP)-siálico sintetastas de *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus sp.*, etc.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-N-acetilneuramínico sintetasa, preferiblemente una ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-N-acetilneuramínico sintetasa heteróloga, más preferiblemente la N-acetilneuraminato citidiltransferasa NeuA de *E. coli*. *E. coli* NeuA (UnitProtKB - P13266; SEQ ID NO. 91) está codificado por el gen *E. coli neuA* (SEQ ID NO. 92).

Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en

i) secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 91;

ii) una secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 92;

iii) secuencias de nucleótidos que tienen al menos 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 91;

iv) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 92;

v) secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii) y iv); y

vi) fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii), iv) y v);

en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de la expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula microbiana modificada genéticamente para proporcionar actividad la N-acetilneuraminato citidiltransferasa.

La célula microbiana modificada genéticamente posee actividad sialiltransferasa, preferiblemente una actividad sialiltransferasa heteróloga, y más preferiblemente una actividad sialiltransferasa seleccionada del grupo que consiste en actividad α -2,3-sialiltransferasa, actividad α -2,6-sialiltransferasa y/o actividad α -2,8-sialiltransferasa. La actividad sialiltransferasa es capaz de transferir la fracción de ácido N-acetilneuramínico de CMP-NeuNAc a una molécula aceptora, en donde dicha molécula aceptora es una molécula de sacárido, para proporcionar un sacárido sialilado.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene al menos una sialiltransferasa, preferiblemente al menos una sialiltransferasa heteróloga, en donde dicha sialiltransferasa es capaz de poseer una actividad α -2,3-sialiltransferasa y/o una actividad α -2,6-sialiltransferasa y/o actividad α -2,8-sialiltransferasa para transferir la fracción NeuNAc desde CMP-NeuNAc como sustrato donante al sacárido aceptor.

El término "sialiltransferasa", como se usa en el presente documento, se refiere a polipéptidos que son capaces de poseer actividad sialiltransferasa. "Actividad sialiltransferasa" se refiere a la transferencia de un residuo de ácido siálico, preferiblemente de un residuo de ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), de un sustrato donante a una molécula

aceptora. El término "sialiltransferasa" comprende fragmentos funcionales de las sialiltransferasas descritas en el presente documento, variantes funcionales de las sialiltransferasas descritas en el presente documento y fragmentos funcionales de las variantes funcionales. "Funcional" en este sentido significa que los fragmentos y/o variantes son capaces de poseer actividad sialiltransferasa. Los fragmentos funcionales de una sialiltransferasa abarcan versiones truncadas de una sialiltransferasa codificada por su gen de origen natural, cuya versión truncada es capaz de poseer actividad sialiltransferasa. Ejemplos de versiones truncadas son las sialiltransferasas que no comprenden la denominada secuencia líder que típicamente dirige el polipéptido a una localización subcelular específica. Típicamente, tales secuencias líder se eliminan del polipéptido durante su transporte subcelular y también están ausentes en la sialiltransferasa madura de origen natural.

La sialiltransferasa heteróloga es capaz de transferir un residuo de ácido siálico desde un sustrato donante a una molécula aceptora. El término "capaz de" con respecto a la sialiltransferasa heteróloga se refiere a la actividad sialiltransferasa de la sialiltransferasa heteróloga y la disposición de que se requieren condiciones de reacción adecuadas para que la sialiltransferasa heteróloga posea su actividad enzimática. En ausencia de condiciones de reacción adecuadas, la sialiltransferasa heteróloga no posee su actividad enzimática, pero retiene su actividad enzimática y posee su actividad enzimática cuando se restablecen las condiciones de reacción adecuadas. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen la presencia de un sustrato donante adecuado, la presencia de moléculasceptoras adecuadas, la presencia de cofactores esenciales tales como, por ejemplo, iones monovalentes o divalentes, un valor de pH en un rango adecuado, una temperatura adecuada y similares. No es necesario que se cumplan los valores óptimos para todos y cada uno de los factores que afectan a la reacción enzimática de la sialiltransferasa heteróloga, pero las condiciones de reacción tienen que ser tales que la sialiltransferasa heteróloga realice su actividad enzimática. Por consiguiente, el término "capaz de" excluye cualquier condición en donde la actividad enzimática de la sialiltransferasa heteróloga se haya deteriorado irreversiblemente y también excluye la exposición de la sialiltransferasa heteróloga a cualquiera de dichas condiciones. En cambio, "capaz de" significa que la sialiltransferasa es enzimáticamente activa, es decir, posee su actividad sialiltransferasa, si se proporcionan a la sialiltransferasa condiciones de reacción permisivas (donde todos los requisitos son necesarios para que la sialiltransferasa realice su actividad enzimática).

Las sialiltransferasas se pueden distinguir por el tipo de enlace de azúcar que forman. Como se usa en el presente documento, los términos " α -2,3-sialiltransferasa" y "actividad α -2,3-sialiltransferasa" se refieren a polipéptidos y su actividad enzimática que agregan un residuo de ácido siálico con un enlace α -2,3 a la galactosa, N-acetilgalactosamina o una galactosa o residuo de N-acetilgalactosamina de la molécula aceptora. Asimismo, los términos " α -2,6-sialiltransferasa" y "actividad α -2,6-sialiltransferasa" se refieren a polipéptidos y su actividad enzimática que añaden un residuo de ácido siálico con un enlace α -2,6 a la galactosa, N-acetilgalactosamina o una galactosa o residuo de N-acetilgalactosamina de la molécula aceptora. Asimismo, los términos " α -2,8-sialiltransferasa" y "actividad α -2,8-sialiltransferasa" se refieren a polipéptidos y su actividad enzimática que añaden un residuo de ácido siálico con un enlace α -2,8 a la galactosa, N-acetilgalactosamina o una galactosa o residuo de N-acetilgalactosamina de la molécula aceptora.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una sialiltransferasa heteróloga que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en

I. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33;

II. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33; y

III. fragmentos de uno cualquiera de los polipéptidos de I. y II.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente se ha transformado para contener una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos que codifica la sialiltransferasa heteróloga. Preferiblemente, una secuencia de nucleótidos como se puede deducir de la Tabla 1. En una realización adicional y/o alternativa, la secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en

i. secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33;

ii. secuencias de nucleótidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 34 a 66;

iii. secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33;

iv. secuencias de nucleótidos que tienen una identidad de secuencia de al menos el 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % con una cualquiera de las secuencias de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO: 34 a 66;

v. secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii. y iv; y

vi. fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii., iv. y v.;

- 5 en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de la expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula microbiana modificada genéticamente para proporcionar actividad sialiltransferasa.

Origen del gen de la sialiltransferasa	número de acceso del gen de la sialiltransferasa	Clonado como gen de longitud completa (FL) o sin péptido señal (Δ)
<i>Neisseria meningitidis</i>	U60660	FL (SEQ ID NO: 5)
<i>Campylobacter jejuni</i> strain OH4384	AF130466	FL (SEQ ID NO: 10)
<i>Campylobacter jejuni</i> strain OH4384	AX934425	FL (SEQ ID NO: 12)
<i>Helicobacter acinonychis</i>	NC_008229	FL (SEQ ID NO: 11)
<i>Helicobacter acinonychis</i>	NC_008229	FL (SEQ ID NO: 33)
<i>Photobacterium</i> sp. JT-ISH-224	BAF92026	Δ 17 (SEQ ID NO: 29)
<i>Pasteurella dagmatis</i> strain DSM 22969	AFY98851	FL (SEQ ID NO: 7)
<i>Photobacterium</i> sp. JT-ISH-224	BAF92025	Δ 20 (SEQ ID NO: 3)
<i>Vibrio</i> sp. JT-FAJ-16	BAF91160	Δ 22 (SEQ ID NO: 2)
<i>Pasteurella multocida</i> PM70	AAK02272	Δ 25 (SEQ ID NO: 4)
<i>Photobacterium damsela</i> JT0160	BAA25316	FL (SEQ ID NO: 31)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	AB050723	FL (SEQ ID NO: 17)
<i>Haemophilus-somnus</i> -2336	ACA31578	FL (SEQ ID NO: 26)
<i>Haemophilus ducreyi</i> 35000HP	AF101047	FL (SEQ ID NO: 14)
<i>Haemophilus ducreyi</i> 35000HP	AAP95068	FL (SEQ ID NO: 27)
<i>Photobacterium phosphoreum</i> JT-ISH-467	BAF63530	Δ 20 (SEQ ID NO: 8)
<i>Photobacterium leiognathi</i> JT-SHIZ-119	AB500947	Δ 15 (SEQ ID NO: 28)

Origen del gen de la sialiltransferasa	número de acceso del gen de la sialiltransferasa	Clonado como gen de longitud completa (FL) o sin péptido señal (Δ)
<i>Photobacterium leiognathi</i> JT-SHIZ-145	BAF91416	Δ 15 (SEQ ID NO: 30)
<i>Campylobacter coli</i>	YP_008473374	FL (SEQ ID NO: 1)
<i>Vibrio harveyi</i>	WP_017817635	Δ 24 (SEQ ID NO: 21)
<i>Streptococcus entericus</i>	WP_018369230	FL (SEQ ID NO: 13)
<i>Avibacterium paragallinarum</i>	WP_021724759	FL (SEQ ID NO: 9)
<i>Haemophilus paraaemolyticus</i> HK385	EIJ71207	FL (SEQ ID NO: 19)
<i>Alistipes</i> sp. CAG:268	CDC95697	Δ 17 (SEQ ID NO: 22)
<i>Alistipes</i> sp. AL-1	WP_032134786	FL (SEQ ID NO: 15)
<i>Pasteurella multocida</i> PM70	NC_002663	FL (SEQ ID NO: 6)
<i>Campylobacter jejuni</i> strain 81-176	AAL09368	FL (SEQ ID NO: 16)
<i>Alistipes shahii</i> WAL 8301	YP_007816735	Δ 21 (SEQ ID NO: 23)
<i>Actinobacillus suis</i> ATCC 33415	AIJ32009	FL (SEQ ID NO: 24)
<i>Actinobacillus capsulatus</i> DSM 19761	WP_018652686	FL (SEQ ID NO: 25)
<i>Bibersteinia trehalosi</i> USDA-ARS-USMARC-189	AHG84654	FL (SEQ ID NO: 18)
<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>damsela</i> CIP	EEZ40509	FL (SEQ ID NO: 32)
102761 <i>Haemophilus somnus</i> 2336	ACA31170	FL (SEQ ID NO: 20)

Tabla 1: Lista de secuencias de nucleótidos que codifican sialiltransferasa. Las secuencias de nucleótidos que codifican la sialiltransferasa se clonaron como constructos de longitud completa (FL) o sin un péptido señal predicho (Δ) en comparación con sus regiones codificantes de proteínas de tipo salvaje. El número detrás de Δ indica los aminoácidos N-terminales eliminados de la secuencia correspondiente.

La expresión "una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33" se refiere a una cualquiera del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, y SEQ ID NO: 33. El mismo principio se aplica a la expresión "una cualquiera de las SEQ ID NOs: 34 a 66". En términos generales, la expresión "una cualquiera de las SEQ ID NOs: X a Z", en donde "X" y "Z" representan un número natural, se refiere a todas las secuencias (secuencias de nucleótidos

o secuencias de aminoácidos) representadas por una cualquiera de las "SEQ ID NOs" que comprenden un número de identificación de X a Z.

Además, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para expresar la secuencia de nucleótidos que codifica la sialiltransferasa heteróloga. Con este fin, la secuencia de nucleótidos que codifica la sialiltransferasa heteróloga se une operativamente a al menos un control de expresión que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos que codifica la sialiltransferasa heteróloga en la célula modificada genéticamente.

El término "unido operativamente", como se usa en el presente documento, se refiere a un enlace funcional entre la secuencia de nucleótidos que codifica la sialiltransferasa heteróloga y una segunda secuencia de nucleótidos, la secuencia de control de la expresión de ácidos nucleicos (tales como promotor, operador, potenciador, regulador, matriz de sitios de unión del factor de transcripción, terminador transcripcional, sitio de unión al ribosoma), en donde la secuencia de control de la expresión afecta la transcripción y/o traducción del ácido nucleico correspondiente a la secuencia de nucleótidos que codifica la sialiltransferasa heteróloga. En consecuencia, el término "promotor" designa secuencias de ADN que usualmente "preceden" a un gen en un polímero de ADN y proporcionan un sitio para el inicio de la transcripción en ARNm. Las secuencias de ADN "reguladoras", también usualmente "corriente arriba" de (es decir, que precede) un gen en un polímero de ADN dado, se unen a proteínas que determinan la frecuencia (o tasa) de iniciación transcripcional. Denominadas colectivamente como secuencia de ADN "promotor/regulador" o "control", estas secuencias que preceden a un gen seleccionado (o serie de genes) en un polímero de ADN funcional cooperan para determinar si se producirá la transcripción (y la expresión eventual) de un gen. Las secuencias de ADN que "siguen" a un gen en un polímero de ADN y proporcionan una señal para la terminación de la transcripción en ARNm se denominan secuencias "terminadoras" de la transcripción.

En una realización adicional y/o alternativa, la sialiltransferasa heteróloga que es capaz de poseer actividad α -2,3-sialiltransferasa se selecciona del grupo que consiste en

I. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 27;

II. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % con cualquiera de las secuencias de aminoácidos representadas por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 27; y

III. fragmentos de uno cualquiera de los polipéptidos de I. y II.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende al menos una secuencia de nucleótidos que codifica dicha sialiltransferasa heteróloga que es capaz de poseer actividad α -2,3-sialiltransferasa, en donde dicha al menos una secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en

i. secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 27;

ii. secuencias de nucleótidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 34 a 60;

iii. secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 27;

iv. secuencias de nucleótidos que tienen una identidad de secuencia de al menos el 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % con una cualquiera de las secuencias de nucleótidos como se representa por las SEQ ID NOs: 34 a 60;

v. secuencias de nucleótidos que son complementarias a cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii. y iv; y

vi. fragmentos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii., iv. y v.;

en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de la expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula modificada genéticamente para proporcionar actividad α -2,3-sialiltransferasa.

En una realización adicional y/o alternativa, la sialiltransferasa heteróloga que es capaz de poseer actividad α -2,3-sialiltransferasa tiene una eficacia relativa de al menos 100 veces, al menos 200 veces, al menos 300 veces, al menos 1000 veces, al menos 10,000 veces, en comparación con la eficacia relativa de la sialiltransferasa representada por la SEQ ID NO: 27 mediante análisis cuantitativo de sialilación de LNT mediante LC-MS/MS.

En otra realización, la sialiltransferasa heteróloga es capaz de poseer actividad α -2,6-sialiltransferasa.

En una realización adicional, la sialiltransferasa heteróloga que es capaz de poseer actividad α -2,6-sialiltransferasa se selecciona del grupo que consiste en

I. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 28 a 33;

- 5 II. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos representada por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 28 a 33; y

III. fragmentos de uno cualquiera de los polipéptidos de I. y II.

- 10 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende al menos una secuencia de nucleótidos que codifica dicha sialiltransferasa heteróloga que es capaz de poseer actividad α -2,6-sialiltransferasa, en donde dicha al menos una secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en

i. secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 28 a 33;

- 15 ii. secuencias de nucleótidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 61 a 66;

iii. secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con una de las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 28 a 33;

- 20 iv. secuencias de nucleótidos que tienen una identidad de secuencia de al menos el 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % con una cualquiera de las secuencias de nucleótidos como se representa por las SEQ ID NOs: 61 a 66;

v. secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii. y iv; y

vi. fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii., iv. y v.;

- 25 en donde dicha secuencia de nucleótidos está unida operativamente a al menos una secuencia de control de expresión de ácido nucleico que efectúa la transcripción y/o traducción de dicha secuencia de nucleótidos en la célula modificada genéticamente para proporcionar actividad α -2,6-sialiltransferasa.

- 30 En una realización adicional y/o alternativa, la sialiltransferasa heteróloga que es capaz de poseer actividad α -2,6-sialiltransferasa tiene una eficacia relativa de al menos 100 veces, más preferiblemente de al menos 200 veces, lo más preferiblemente de al menos 300 veces, en comparación con la eficacia relativa de la sialiltransferasa representada por la SEQ ID NO: 33 mediante análisis cuantitativo de sialilación de LNT.

En una realización adicional y/o alternativa, la sialiltransferasa heteróloga es capaz de poseer actividad α -2,8-sialiltransferasa. Un ejemplo de una sialiltransferasa heteróloga capaz de poseer actividad α -2,8-sialiltransferasa es la sialiltransferasa CstII de *Campylobacter jejuni* OH4384.

- 35 La sialiltransferasa es capaz de transferir un residuo de ácido siálico, por ejemplo, un ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), de un sustrato donante, por ejemplo, CMP-Neu5Ac, a una molécula aceptora. La molécula aceptora es una molécula de sacárido, preferiblemente una molécula de sacárido expuesta en la Tabla 2.

Nombre	Abreviatura	Estructura
N-acetilglucosamina	GlcNAc	GlcNAc
Galactosa	Gal	Gal
N-acetilgalactosamina	GalNAc	GalNAc
Lactosa	Lac	Gal(β 1,4)Glc
N-acetil-lactosamina	LacNAc	Gal(β 1,4)GlcNAc
Lacto-N-biosa	LNB	Gal(β 1,3)GlcNAc

ES 2 933 995 T3

Nombre	Abreviatura	Estructura
Lactulosa	LacU	Gal(β 1,4)Frc
Melibiosa	Mel	Gal(α 1,6)Glc
Rafinosa	Raf	Gal(α 1,6)Glc(α 1,2)Frc
2'-Fucosil-lactosa	2'-FL	Fuc(α 1,2)Gal(β 1,4)Glc
3-Fucosil-lactosa	3-FL	Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
2',3-Difucosil-lactosa	DFL	Fuc(α 1,2)Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
6'-Galactosil-lactosa	6'-GL	Gal(β 1,6)Gal(β 1,4)Glc
3'-Galactosil-lactosa	3'-GL	Gal(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-triosa II	LNT II	GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-tetraosa	LNT	Gal(β 1,3)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-neotetraosa	LNnT	Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-fucopentaosa I	LNFP I	Fuc(α 1,2)Gal(β 1,3)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-neofucopentaosa I	LNnFP I	Fuc(α 1,2)Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-fucopentaosa II	LNFP II	Gal(β 1,3)[Fuc(α 1,4)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-fucopentaose III	LNFP III	Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-fucopentaosa V	LNFP V	Gal(β 1,3)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
Lacto-N-neofucopentaosa V	LNnFP V	Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)[Fuc(β 1,3)]Glc
Lacto-N-difucohexaosa I	LNDH I	Fuc(α 1,2)Gal(β 1,3)[Fuc(α 1,4)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-difucohexaosa II	LND	Gal(β 1,3)[Fuc(α 1,4)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
Lacto-N-neodifucohexaosa I	LNnDFH I	Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
Lacto-N-hexaosa	LNH	Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,6)[Gal(β 1,3)GlcNAc(β 1,3)]Gal(β 1,4)Glc
Lacto-N-neohexaosa	LNnH	Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,6)[Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)]Gal(β 1,4)Glc
<i>para</i> -Lacto-N-hexaosa	<i>para</i> LNT	Gal(β 1,3)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
<i>para</i> -Lacto-N-neohexaosa	<i>para</i> LNnH	Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
3'-Sialil-lactosa	3'-SL	Neu5Ac(α 2,3)Gal(β 1,4)Glc
6'-Sialil-lactosa	6'-SL	Neu5Ac(α 2,6)Gal(β 1,4)Glc

Nombre	Abreviatura	Estructura
Sialil-lacto-N-tetraosa a	LSTa	Neu5Ac(α 2,3)Gal(β 1,3)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Sialil-lacto-N-tetraosa b	LSTb	Gal(β 1,3)[Neu5Ac(α 2,6)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Sialil-lacto-N-tetraosa c	LSTc	Neu5Ac(α 2,6)Gal(β 1,4)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Fucosil-lacto-N-sialilpentaosa a	F-LST-a	Neu5Ac(α 2,3)Gal(β 1,3)[Fuc(α 1,4)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Fucosil-lacto-N-sialilpentaosa b	F-LST-b	Fuc(α 1,2)Gal(β 1,3)[Neu5Ac(α 2,6)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
Fucosil-lacto-N-sialilpentaosa c	F-LST-c	Neu5Ac(α 2,3)Gal(β 1,3)GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
DiSialil-lacto-N-tetraosa	DS-LNT	Neu5Ac(α 2,3)Gal(β 1,3)[Neu5Ac(α 2,6)]GlcNAc(β 1,3)Gal(β 1,4)Glc
3-Fucosil-3'-Sialil-lactosa	3F-3'-SL	Neu5Ac(α 2,3)Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
3-Fucosil-6'-Sialil-lactosa	3F-6'-SL	Neu5Ac(α 2,6)Gal(β 1,4)[Fuc(α 1,3)]Glc
3'-sialil-N-acetil-lactosamina	3'-SLN	Neu5Ac(α 2,3)Gal(β 1,4)GlcNAc
6'-sialil-N-acetil-lactosamina	6'-SLN	Neu5Ac(α 2,6)Gal(β 1,4)GlcNAc

Tabla 2: Lista de sacáridos que pueden usarse como sustrato aceptor para la producción de un sacárido sialilado. El propio sacárido sialilado también puede usarse como sustrato aceptor para la producción de un sacárido sialilado adicional.

- 5 En una realización adicional y/o alternativa, la molécula aceptora es un monosacárido, preferiblemente un monosacárido seleccionado del grupo que consiste en N-acetilglucosamina, galactosa y N-acetilgalactosamina.
- En una realización adicional y/o alternativa, la molécula aceptora es un disacárido, preferiblemente un disacárido seleccionado del grupo que consiste en lactosa, lactulosa, N-acetil-lactosamina, lacto-N-biosa, lactulosa y melibiosa.
- 10 En una realización adicional y/o alternativa, la molécula aceptora es un trisacárido, preferiblemente un trisacárido seleccionado del grupo que consiste en rafinosa, lacto-N-triosa II, 2'-fucosil-lactosa, 3-fucosil-lactosa, 3'-sialil-lactosa, 6'-sialil-lactosa, 3'-sialil-N-acetil-lactosamina, 6'-sialil-N-acetil-lactosamina, 3'-galactosil-lactosa y 6'-galactosil-lactosa.
- En una realización adicional y/o alternativa, la molécula aceptora es un tetrasacárido, preferiblemente un tetrasacárido seleccionado del grupo que consiste en lacto-N-tetraosa, lacto-N-neotetraosa, 2'3-difucosil-lactosa, 3-fucosil-3'-sialil-lactosa y 3-fucosil-6'-sialil-lactosa.
- 15 En una realización adicional y/o alternativa, la molécula aceptora es un pentasacárido, preferiblemente un pentasacárido seleccionado del grupo que consiste en sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-fucopentaosa II, lacto-N-fucopentaosa III, lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-neofucopentaosa I y lacto-N-neofucopentaosa V.
- 20 El término "variante funcional" como se usa en el presente documento, con respecto a una enzima como se menciona en el presente documento, se refiere a variantes polipeptídicas de las enzimas designadas sin pérdida de actividad, y que comparten al menos el 70 %, preferiblemente al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de la enzima designada. Esto tiene en cuenta la posibilidad de alguna variabilidad en los datos de la secuencia genómica de la que se derivan estos polipéptidos, y también la posibilidad de que algunos de los aminoácidos presentes en estos polipéptidos puedan sustituirse sin afectar significativamente la actividad catalítica de la enzima.
- 25 El término "variante funcional" también incluye variantes polipeptídicas de las enzimas designadas que representan variantes truncadas de la enzima sin pérdida significativa de la actividad catalítica. Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos de las variantes truncadas puede diferir de las secuencias de aminoácidos de la enzima designada en la ausencia de uno, dos o un tramo de más de dos aminoácidos consecutivos. El truncamiento puede estar en el terminal

amino (terminal N), en el terminal carboxilo (terminal C) y/o dentro de la secuencia de aminoácidos de la enzima designada.

El término "unido operativamente" se refiere al enlace funcional entre una secuencia de control de expresión de ácido nucleico (tal como un promotor, una secuencia señal o una matriz de sitios de unión del factor de transcripción) y una segunda secuencia de ácido nucleico, en donde la secuencia de control de expresión afecta la transcripción y/o traducción del ácido nucleico correspondiente a la segunda secuencia.

Debe entenderse que una célula microbiana que ya porta uno o más genes que codifican dichas enzimas, y que expresa dichos genes de una manera suficiente para producir NeuNAc, CMP-NeuNAc y/o el sacárido sialilado, no necesita ser modificada genéticamente para completar biosíntesis de ácido siálico y para transferir una fracción de ácido siálico a un aceptor de sacárido, pero que, sin embargo, puede manipularse genéticamente para alterar el nivel de expresión de uno o más de dichos genes para aumentar el nivel intracelular de dichos uno o más productos génicos tales como, por ejemplo, la cantidad de glutamina: fructosa-6-fosfato aminotransferasa, glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-fosfato fosfatasa, N-acetilglucosamina 2-epimerasa y/o ácido N-acetilneuramínico sintasa, aumentando así la tasa de biosíntesis de Neu5Ac y, como consecuencia, del sacárido sialilado, en la célula modificada genéticamente.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente sintetiza más PEP que el tipo salvaje de la célula. En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para que posea una ruta de biosíntesis de PEP mejorada. Preferiblemente, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para poseer una actividad fosfoenolpiruvato sintasa aumentada, por ejemplo porque el gen *ppsA* que codifica el gen de la fosfoenolpiruvato sintasa está sobreexpresado y/o porque los microorganismos de origen no natural contienen al menos una copia adicional de una secuencia de nucleótidos que permite la expresión de una fosfoenolpiruvato sintasa o una variante funcional de la misma. La sobreexpresión de *ppsA* potencia la síntesis de PEP intracelular de manera que hay más PEP disponible para la producción de ácido siálico. Por ejemplo, una fosfoenolpiruvato sintasa adecuada es PpsA de *E. coli*.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica *E. coli* PpsA o una variante funcional de la misma. Dicha secuencia de nucleótidos codifica *E. coli* PpsA o una variante funcional de la misma tiene una identidad de secuencia de al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % con el *E. coli ppsA* gen.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente comprende adicionalmente uno o más genes que codifican un polipéptido que es capaz de poseer una actividad enzimática seleccionada del grupo que consiste en sacarosa permeasa, sacarosa hidrolasa, fructoquinasa, L-glutamina:D-fructosa-6-fosfato aminotransferasa, glucosamina-6-fosfato-N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-2-epimerasa, ácido siálico sintasa, fosfoenolpiruvato sintasa, en donde preferiblemente al menos uno de estos genes, preferiblemente todos, se sobreexpresa en la célula microbiana modificada genéticamente en comparación con la célula microbiana de tipo salvaje.

En una realización adicional y/o alternativa, una ruta catabólica del ácido siálico que es de origen natural en la línea celular progenitora de la célula microbiana modificada genéticamente se ha inhabilitado en la célula microbiana modificada genéticamente.

En una realización adicional y/o alternativa del método y la célula microbiana modificada genéticamente, la célula microbiana modificada genéticamente carece o posee una actividad reducida, en comparación con la célula progenitora de la célula microbiana modificada genéticamente, de uno o más actividades enzimáticas seleccionadas del grupo que consiste en α -N-acetilgalactosaminidasa (por ejemplo, NagA), N-acetilglucosaminaquinasa (por ejemplo, NagK), N-acetilneuraminato liasa (= ácido N-acetilneuramínico aldolasa, por ejemplo, NanA), β -galactosidasa, una glucosamina-6-fosfato desaminasa, una N-acetilglucosamina-6-fosfato desacetilasa, una N-acetilmanosamina quinasa y/o una N-acetilmanosamina-6-fosfato epimerasa.

En una realización adicional y/o alternativa del método y la célula microbiana modificada genéticamente, la célula microbiana modificada genéticamente comprende además uno o más genes que codifican un polipéptido que es capaz de poseer una actividad enzimática seleccionada del grupo que consiste en N-acetilglucosamina-1-fosfato uridiltransferasa, glucosamina-1-fosfato acetiltransferasa, fosfoglucosamina mutasa, UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasa, UDP-galactosa-4-epimerasa, galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, fosfoglucomutasa, glucosa-1-fosfato uridiltransferasa, fosfomanomutasa, manosa-1-fosfato guaniltransferasa, GDP-mano-4,6-deshidratasa, GDP-L-fucosa sintasa y fucosequinasa/L-fucosa-1-fosfato-guaniltransferasa.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en una lactosa permeasa funcional, un transportador (exportador) de ácido siálico funcional, en donde preferiblemente comprende y expresa al menos una secuencia de nucleótidos que codifica una seleccionado del grupo que consiste en una lactosa permeasa funcional, una sacarosa permeasa funcional, un

transportador (exportador) de ácido siálico funcional, en donde preferiblemente al menos una de estas secuencias de nucleótidos se sobreexpresa en la célula.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente se modifica adicionalmente para que sea capaz de transferir dicha única fuente de carbono a la célula a través de un mecanismo que no consume PEP.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente posee un sistema funcional de utilización de sacarosa. Dicho sistema funcional de utilización de sacarosa permite la importación celular de sacarosa suministrada exógenamente y su hidrólisis de manera que los monosacáridos resultantes glucosa y fructosa pueden ser utilizados metabólicamente por el metabolismo de la célula modificada genéticamente y para la producción deseada de oligosacáridos sialilados.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente se ha modificado genéticamente para que posea un sistema funcional de utilización de sacarosa. En una realización adicional y/o alternativa, el sistema de utilización de sacarosa del microorganismo de origen no natural comprende un sistema de transporte simportador de protones de sacarosa, una fructoquinasa, una invertasa y un represor del operón de sacarosa.

Un sistema de transporte simportador de protones de sacarosa adecuado es CscB, codificado por el gen *cscB*, por ejemplo CscB de *E. coli* (UniProtKB - P30000) codificada por el gen *cscB* de *E. coli*.

Una fructoquinasa adecuada (EC 2.7.1.4) es CscK, codificada por el gen *cscK*, por ejemplo CscK de *E. coli* (UniProtKB - P40713) según lo codificado por el gen *cscK* de *E. coli*.

Una invertasa adecuada (EC 3.2.1.26) que hidroliza residuos de β -D-fructofuranosido no reductores terminales en β -D-fructofuranosidos es CscA, por ejemplo CscA de *E. coli* (UniProtKB - O86076) codificada por el gen *cscA* de *E. coli*.

Un represor de operón de sacarosa adecuado es CscR codificado por el gen *cscR*, por ejemplo, el CscR de *E. coli* (UniProtKB - P62604) codificada por el gen *cscR* de *E. coli*.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para que posea un sistema de transporte simportador de protones de sacarosa, una fructoquinasa, una invertasa y un represor del operón de sacarosa o variantes funcionales de una cualquiera de estas proteínas.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para que posea una molécula de ácido nucleico que comprende secuencias de nucleótidos que codifican un sistema de transporte simportador de protones de sacarosa, una fructocinasa, una invertasa y un represor del operón de sacarosa para la expresión de dicho sistema de transporte simportador de protones de sacarosa, fructoquinasa, invertasa y represor del operón de sacarosa. En una realización adicional y/o alternativa, la célula modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para expresar los genes *cscB*, *cscK*, *cscA*, preferiblemente los *gene4s* de *E. coli* *cscB*, *cscK*, *cscA* y *cscR*.

En una realización adicional y/o alternativa, la secuencia de nucleótidos que codifica una variante funcional de CscB, CscK, CscA o CscR tiene una identidad de secuencia de al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos al menos el 98% o al menos el 99% para *E. coli* *cscB*, *cscK*, *cscA* or *cscR*, respectivamente.

En una realización adicional y/o alternativa, el microorganismo de origen no natural expresa una β -galactósido permeasa y una β -galactosidasa.

En una realización adicional y/o alternativa, el microorganismo de origen no natural ha sido manipulado genéticamente para expresar una β -galactósido permeasa, preferiblemente la *E. coli* lactosa permeasa LacY (SEQ ID NO: 93) o una variante funcional de la misma y una β -galactosidasa, preferiblemente *E. coli* LacZ (SEQ ID NO: 94). 95) o una variante funcional de la misma. En una realización adicional y/o alternativa, el microorganismo de origen no natural ha sido diseñado genéticamente para portar una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una β -galactósido permeasa, preferiblemente una secuencia de nucleótidos que codifica la *E. coli* LacY (SEQ ID NO: 94) o una variante funcional de la misma, y/o una secuencia de nucleótidos que codifica una β -galactosidasa, preferiblemente una secuencia de nucleótidos que codifica *E. coli* LacZ (SEQ ID NO: 96) o una variante funcional de la misma.

En una realización adicional y/o alternativa, la secuencia de nucleótidos que codifica *E. coli* LacY o una variante funcional de la misma tiene una identidad de secuencia con *E. coli* *lacY* de al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99%.

En una realización adicional y/o alternativa, la secuencia de nucleótidos que codifica *E. coli* LacZ o una variante funcional de la misma tiene una identidad de secuencia con *E. coli* *lacZ* de al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99%.

Un microorganismo de origen no natural que puede producir CMP-Neu5Ac, y que expresa una β -galactósido permeasa funcional y una β -galactosidasa funcional permite el cultivo de dicho microorganismo de origen no natural en lactosa como única fuente de carbono.

- 5 La célula microbiana modificada genéticamente que puede producir sacáridos sialilados puede, opcionalmente, incluir características adicionales, y puede manipularse genéticamente para que posea estas características adicionales. Se considera que estas características adicionales mejoran la productividad del microorganismo de origen no natural que conduce a mayores rendimientos de sacáridos sialilados.

10 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para suprimir la actividad UDP-glucosa:undeca-prenilfosfato glucosa-1-fosfato transferasa, preferiblemente eliminando el gen *wcaJ* o una variante funcional del mismo, alterando la expresión del gen *wcaJ* o una variante funcional del mismo, o suprimiendo la actividad de la enzima WcaJ introduciendo mutaciones en la región codificante de proteínas de manera que el polipéptido codificado por la secuencia de nucleótidos alterada no posea actividad enzimática de WcaJ. WcaJ codifica una UDP-glucosa:undecaprenilfosfato glucosa-1-fosfato transferasa. Dicha UDP-glucosa:undecaprenilfosfato glucosa-1-fosfato transferasa es la primera enzima en la biosíntesis del ácido colánico.

15 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente en el sentido de que el gen de la β -galactosidasa (*lacZ*) se ha eliminado, porque la expresión del gen de la β -galactosidasa está alterada o porque la secuencia de nucleótidos de la región codificante de la proteína del gen de la β -galactosidasa se modifica de tal manera que el polipéptido que está codificado por dichas secuencias de nucleótidos alteradas no posee la actividad enzimática de la β -galactosidasa.

20 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente en el sentido de que el gen que codifica la galactosa quinasa (por ejemplo, gen *galK*) ha sido eliminado, en el sentido de que la expresión del gen *galK* está alterado o porque la secuencia de nucleótidos de la región codificante de la proteína del gen *galK* se modifica de tal manera que el polipéptido que está codificado por dichas secuencias de nucleótidos alteradas no posee la actividad enzimática de la galactosa quinasa. La eliminación o inactivación del gen *galK*/*GalK* es ventajoso porque la célula microbiana modificada genéticamente puede utilizar galactosa como sustrato aceptor solo para reacciones de sialilación.

25 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente en el sentido de que el gen que codifica la N-acetilgalactosaminidasa (*nagA*) se ha eliminado, su expresión se ha visto alterada o la secuencia de nucleótidos de la región codificante de la proteína se modifica de tal manera que el polipéptido codificado por dichas secuencias de nucleótidos alterada no posee la actividad enzimática de un N-acetilgalactosaminidasa. La eliminación o inactivación de *nagA*/*NagA* es ventajosa porque la célula microbiana modificada genéticamente puede utilizar GlcNAc o GlcNAc-6-fosfato como aceptor para reacciones de sialilación únicamente.

30 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para abolir la actividad fucosa isomerasa, preferiblemente mediante la eliminación del gen *fucl*, al alterar la expresión del gen *fucl*, o modificando la región codificante de proteínas del gen *fucl* de tal manera que el polipéptido que está codificado por dicha secuencia de nucleótidos alterada no posee actividad fucosa isomerasa. Por ejemplo, la *E. coli* L-fucosa isomerasa Fucl (UniProtKB - P69922) está codificada por el gen *E. coli* *E. coli fucl*.

35 La fuculoquinasa cataliza la fosforilación de la fucosa. La fuculoquinasa es la segunda enzima en la subvía que sintetiza L-lactaldehído y glicerona fosfato a partir de L-fucosa. Los *E. coli* La fuculoquinasa FucK (UniProtKB - P11553) está codificada por el *E. coli fucgen K*. *E. coli* La fuculoquinasa también puede fosforilar, con menor eficiencia, D-ribulosa, D-xilulosa y D-fructosa.

40 En una realización adicional y/o alternativa, la célula modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para abolir la actividad fucosa isomerasa, preferiblemente mediante la eliminación del gen *fucK* o, al alterar la expresión del gen *fucK*, o introduciendo mutaciones en la región codificante de proteínas del gen *fucK* de manera que el polipéptido que está codificado por dicha secuencia de nucleótidos alterada no posee actividad fucosa isomerasa.

45 N-acetilgalactosamina-6-fosfato desacetilasa cataliza la siguiente reacción: N-acetil-D-galactosamina 6-fosfato + H₂O → 6-fosfato de D-galactosamina + acetato. N-acetilgalactosamina-6-fosfato desacetilasa es codificada por el gen *agaA*. En *E. coli* la N-acetilgalactosamina-6-fosfato desacetilasa AgaA (UniProtKB-P42906) está codificada por el gen *E. coli agaA*.

50 En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para abolir la actividad N-acetilgalactosamina-6-fosfato desacetilasa, preferiblemente por eliminación del gen *agaA*, al alterar la expresión del gen *agaA*, o mediante la introducción de mutaciones en la región codificante de proteínas del gen *agaA* de manera que el polipéptido que codifica dicha secuencia de nucleótidos alterada no posee actividad N-acetilgalactosamina-6-fosfato desacetilasa.

En una realización adicional y/o alternativa, la al menos una célula microbiana modificada genéticamente posee una mayor producción de uno o más azúcares activados por nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en UDP-N-acetilglucosamina, UDP-galactosa y GDP-fucosa. Preferiblemente, la al menos una célula microbiana modificada genéticamente ha sido además modificada genéticamente para poseer una producción aumentada de uno o más de dichos azúcares activados por nucleótidos. La producción de el al menos uno de dichos azúcares activados por nucleótidos aumenta en la célula modificada genéticamente adicional en comparación con la producción de los mismos azúcares activados por nucleótidos en la célula progenitora de la célula microbiana modificada genéticamente adicional antes de ser adicionalmente modificada genéticamente para poseer una mayor producción de al menos uno de dichos azúcares activados por nucleótidos.

En una realización adicional y/o alternativa, la al menos una célula microbiana se ha modificado genéticamente para sobreexpresar uno o más genes que codifican un polipéptido que es capaz de poseer una actividad enzimática seleccionada del grupo que consiste en L-glutamina:D-fructosa-6-fosfato aminotransferasa, N-acetilglucosamina-1-fosfato uridiltransferasa, glucosamina-1-fosfato acetiltransferasa, fosfoglucomutasa, UDP-galactosa-4-epimerasa, galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, fosfoglucomutasa, glucosa-1-fosfato uridiltransferasa, fosfomanomutasa, manosa-1-fosfato guaniltransferasa, GDP-manosa-4,6-deshidratasa, GDP-L-fucosa sintasa y fucosa quinasa/L-fucosa-1-fosfato-guaniltransferasa.

Actualmente, y como se entiende en el campo general, y en el presente documento con respecto a cada polinucleótido o ácido nucleico discutido en el presente documento respectivamente, dicha sobreexpresión de uno o más genes o polipéptidos es una sobreexpresión en comparación con la célula progenitora de la célula microbiana modificada genéticamente adicionalmente anterior a ser manipulado genéticamente adicionalmente para poseer la sobreexpresión de dichos uno o más genes o polipéptidos.

La sobreexpresión de uno o más de dichos genes aumenta la cantidad de polipéptidos correspondientes, es decir enzimas, en la célula microbiana modificada genéticamente y, por tanto, aumenta la actividad enzimática correspondiente en la célula para potenciar la producción intracelular de sacáridos sialilados.

En una realización adicional y/o alternativa, la al menos una célula modificada genéticamente carece o posee una actividad reducida de una o más actividades enzimáticas seleccionadas del grupo que consiste en actividad β -galactosidasa, glucosamina-6-fosfato desaminasa, N-acetilglucosamina-6-fosfato desacetilasa, N-acetilmanosamina quinasa, N-acetilmanosamina-6-fosfato epimerasa y ácido N-acetilneuramínico aldolasa en comparación con la célula antes de ser modificada genéticamente.

En una realización adicional y/o alternativa, uno o más de los genes que codifican una β -galactosidasa, una glucosamina-6-fosfato desaminasa, una N-acetilglucosamina-6-fosfato desacetilasa, una N-acetilmanosamina quinasa, una N-acetilmanosamina-6-fosfato epimerasa y una ácido acetilneuramínico aldolasa ha/han sido eliminado(s) del genoma de la célula modificada genéticamente o la expresión de uno o más de los genes que codifican una β -galactosidasa, una glucosamina-6-fosfato desaminasa, una N-acetilglucosamina-6-fosfato desacetilasa, una N-acetil manosamina quinasa, una N-acetilmanosamina-6-fosfato epimerasa y una ácido N-acetilneuramínico aldolasa ha/han sido inactivado(s) o al menos disminuyeron en la célula modificada genéticamente mediante modificación genética adicional de la célula. La expresión de dichos genes disminuye en la célula modificada genéticamente adicionalmente en comparación con la célula progenitora de la célula modificada genéticamente adicionalmente antes de ser modificada genéticamente adicionalmente para poseer una expresión reducida de dichos genes.

La célula microbiana modificada genéticamente, preferiblemente una célula procariótica. Las células microbianas apropiadas incluyen células de levadura, células bacterianas, células arqueobacterianas, células de algas y células fúngicas.

En una realización adicional y/o alternativa, la célula microbiana modificada genéticamente es una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana seleccionada del grupo que consiste en *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Sporolactobacillus* spp., *Micromonospora* spp., *Micrococcus* spp., *Rhodococcus* spp., y *Pseudomonas*. Las especies bacterianas adecuadas son *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus thermophilus*, *Bacillus laterosporus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus lentus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus circulans*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium cellulolyticum*, *Clostridium ljungdahlii*, *Clostridium autoethanogenum*, *Clostridium acetobutylicum*, *Corynebacterium glutamicum*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus thermophilus*, *Escherichia coli*, *Erwinia herbicola* (*Pantoea agglomerans*), *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactococcus lactis*, *Pantoea citrea*, *Pectobacterium carotovorum*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus thermophilus* y *Xanthomonas campestris*.

En una realización alternativa, la célula modificada genéticamente es una célula de levadura, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en *Saccharomyces* sp., en particular *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomycopsis* sp., *Pichia* sp., en particular *Pichia pastoris*, *Hansenula* sp., *Kluyveromyces* sp., *Yarrowia* sp., *Rhodotorula* sp., y *Schizosaccharomyces* sp.

La célula modificada genéticamente ha sido modificada genéticamente para comprender una ruta de biosíntesis de NeuNAc, una actividad de ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-sialico sintetasa y una actividad sialiltransferasa.

El término "diseñado genéticamente" tal como se usa en el presente documento se refiere a la modificación de la composición genética de la célula microbiana usando métodos de biología molecular. La modificación de la composición genética de la célula microbiana puede incluir la transferencia de genes dentro y/o a través de los límites de las especies, la inserción, eliminación, reemplazo y/o modificación de nucleótidos, tripletes, genes, marcos de lectura abiertos, promotores, potenciadores, terminadores y otras secuencias de nucleótidos que median y/o controlan la expresión génica. La modificación de la composición genética de la célula microbiana tiene como objetivo generar un organismo genéticamente modificado que posea propiedades particulares y deseadas. Las células microbianas modificadas genéticamente pueden contener uno o más genes que no están presentes en la forma nativa (no modificada genéticamente) de la célula. Las técnicas para introducir moléculas de ácido nucleico exógenas y/o insertar moléculas de ácido nucleico exógenas (recombinantes, heterólogas) en la información hereditaria de una célula para insertar, eliminar o alterar la secuencia de nucleótidos de la información genética de una célula son conocidas por el experto en la técnica. Las células microbianas manipuladas genéticamente pueden contener uno o más genes que están presentes en la forma nativa de la célula, en donde dichos genes se modifican y se vuelven a introducir en la célula microbiana por medios artificiales. El término modificado genéticamente también abarca células microbianas que contienen una molécula de ácido nucleico que es endógena a la célula y que se ha modificado sin eliminar la molécula de ácido nucleico de la célula. Dichas modificaciones incluyen las obtenidas por reemplazo de genes, mutaciones específicas del sitio y técnicas relacionadas.

El término "heterólogo", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido, secuencia de aminoácidos, molécula de ácido nucleico o secuencia de nucleótidos que es extraña a una célula u organismo, es decir, a un polipéptido, secuencia de aminoácidos, molécula de ácido nucleico o secuencia de nucleótidos que no ocurre naturalmente en dicha célula u organismo. Una "secuencia heteróloga" o un "ácido nucleico heterólogo" o "polipéptido heterólogo", tal como se usa en el presente documento, es uno que se origina a partir de una fuente ajena a la célula huésped particular (por ejemplo, de una especie diferente) o, si procede de la misma fuente, se modifica de su forma original. Por lo tanto, un ácido nucleico heterólogo unido operativamente a un promotor procede de una fuente diferente de la que se derivó el promotor o, si procede de la misma fuente, está modificado a partir de su forma original. La secuencia heteróloga se puede introducir de forma estable, por ejemplo por transfección, transformación, conjugación o transducción, en el genoma de la célula huésped microbiana huésped, representando así una célula huésped modificada genéticamente. Se pueden aplicar técnicas que dependerán de la célula huésped en donde se vaya a introducir la secuencia. Varias técnicas son conocidas por un experto en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en Sambrook et al., Clonación molecular: Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989). En consecuencia, un "polipéptido heterólogo" es un polipéptido que no se produce de forma natural en la célula, y una "sialiltransferasa heteróloga" es una sialiltransferasa que no se produce de forma natural en la célula microbiana.

En un aspecto, se proporciona un método por medio del cual se puede producir un sacárido sialilado por fermentación, es decir, por medio de biocatálisis de células enteras, usando una célula microbiana modificada genéticamente como se ha expuesto anteriormente en el presente documento. La producción de dicho sacárido sialilado no requiere la adición de N-acetilglucosamina, N-acetilmanosamina y/o ácido N-acetilneuramínico al caldo de fermentación y/o cultivo de la célula microbiana modificada genéticamente en presencia de N-acetilglucosamina, N-acetilmanosamina y/o ácido N-acetilneuramínico para la biosíntesis intracelular del sacárido sialilado.

En el método, la al menos una célula microbiana modificada genéticamente se cultiva en un caldo de fermentación y en condiciones que permiten la producción del sacárido que comprende al menos una fracción de ácido N-acetilneuramínico.

En una realización adicional y/o alternativa, el caldo de fermentación contiene al menos una fuente de carbono, la al menos una fuente de carbono se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en glucosa, fructosa, sacarosa, glicerol y combinaciones de los mismos.

Si bien el proceso y la célula microbiana genéticamente modificada/diseñada emplea una fuente de carbono en el caldo de fermentación, no es necesario agregar glucosamina y/o ácido N-acetilneuramínico y/o N-acetilglucosamina y/o N-acetilmanosamina al caldo de fermentación, ya que el ácido N-acetilneuramínico es producido intracelularmente por la célula microbiana modificada genéticamente. Por lo tanto, en una realización adicional y/o alternativa, la al menos una célula microbiana modificada genéticamente se cultiva en ausencia y/o sin la adición de una o más seleccionadas del grupo que consiste en glucosamina, N-acetilglucosamina, N-acetilmanosamina y ácido N-acetilneuramínico. La célula microbiana modificada genéticamente puede cultivarse en ausencia y/o sin adición de galactosa, siempre que no se suministre galactosa como sustrato aceptor para la reacción de sialiltransferasa. En una realización adicional y/o alternativa, la al menos una célula microbiana modificada genéticamente se cultiva en presencia de uno o más monosacáridos (por ejemplo, galactosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa), trisacáridos (por ejemplo, lacto-N-triosa II), tetrasacáridos (por ejemplo, lacto-N-tetraosa) y/o pentasacáridos (por ejemplo, sialil-lacto-N-tetraosa a).

De acuerdo con una realización adicional y/o alternativa, la al menos una célula microbiana modificada genéticamente se cultiva en presencia de al menos un sustrato aceptor seleccionado del grupo que consiste en galactosa, N-acetilgalactosamina, N-acetilglucosamina, lactosa, lactulosa, N-acetil-lactosamina, lacto-N-biosa, lacto-N-triosa, 2'-fucosil-lactosa, 3-fucosil-lactosa, 3'-sialil-lactosa, 6'-sialil-lactosa, 3'-sialil-N-acetil-lactosamina, 6'-sialil-N-acetil-lactosamina, 3'-galactosil-lactosa, 6'-galactosil-lactosa, lacto-N-triosa II, lacto-N-tetraosa, lacto-N-neotetraosa, 2'3-difucosil-lactosa, 3-fucosil-3'-sialil-lactosa y 3-fucosil-6'-sialil-lactosa. Estos sustratos se importan a la célula y se utilizan como moléculas aceptoras en la célula.

La célula modificada genéticamente requiere una fuente de carbono para el crecimiento, la proliferación y la producción de oligosacáridos sialilados. En una realización adicional y/o alternativa, la célula modificada genéticamente puede crecer en una única fuente de carbono económica, tal como, por ejemplo, glicerol, glucosa o sacarosa. Dicha única fuente de carbono proporciona un educto para la biosíntesis de ácido CMP-siálico en la célula modificada genéticamente. Por tanto, para la producción de oligosacáridos sialilados, no es necesario cultivar la célula modificada genéticamente en presencia de Neu5Ac, ManNAc, GlcNAc o glucosamina (GlcN).

El método comprende el paso opcional de recuperar el sacárido sialilado que ha sido producido por al menos una célula microbiana modificada genéticamente durante su cultivo en el caldo de fermentación. El sacárido sialilado se puede recuperar del caldo de fermentación después de que se hayan eliminado las células microbianas manipuladas genéticamente, por ejemplo, mediante centrifugación, y/o se puede recuperar de las células, por ejemplo, las células se recogen del caldo de fermentación mediante centrifugación y se someten a un paso de lisis celular. Posteriormente, los sacáridos sialilados se pueden purificar adicionalmente a partir del caldo de fermentación y/o lisados celulares mediante técnicas adecuadas conocidas por los expertos en la técnica. Las técnicas adecuadas incluyen microfiltración, ultrafiltración, diafiltración, cromatografía de tipo lecho móvil simulado, electrodiálisis, ósmosis inversa, filtración en gel, cromatografía de intercambio aniónico, cromatografía de intercambio catiónico y similares.

El método y la célula microbiana modificada genéticamente que se emplea en el método se utilizan para la producción de un sacárido sialilado. El término "sacárido sialilado" se refiere a una molécula de sacárido que comprende al menos una fracción de ácido N-acetilneuramínico.

En una realización adicional y/o alternativa, el sacárido sialilado es un oligosacárido. El término "oligosacárido" como se usa aquí se refiere a polímeros de residuos de monosacáridos, en donde dichos polímeros comprenden al menos dos residuos de monosacáridos, pero no más de 10 residuos de monosacáridos, preferiblemente no más de 7 residuos de monosacáridos. Los oligosacáridos son una cadena lineal de monosacáridos o están ramificados. Además, los residuos de monosacáridos de los oligosacáridos pueden presentar una serie de modificaciones químicas. En consecuencia, los oligosacáridos pueden comprender una o más fracciones no sacáridos. El término "oligosacárido sialilado" como se usa en este documento se refiere a oligosacáridos que comprenden una o más fracciones de ácido N-acetilneuramínico.

De acuerdo con una realización adicional y/o alternativa, el oligosacárido sialilado se selecciona del grupo que consiste en 3'-sialil-lactosa, 6'-sialil-lactosa, sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c, fucosil-sialil-lacto-N-tetraosa a, fucosil-sialil-lacto-N-tetraosa b, fucosil-sialil-lacto-N-tetraosa c, disialil-lacto-N-tetraosa, fucosildisialil-lacto-N-tetraosa I, fucosildisialil-lacto-N-tetraosa II, 3'-sialilgalactosa, 6'-sialilgalactosa, 3'-sialil-N-acetil-lactosamina y 6'-sialil-N-acetil-lactosamina.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una célula microbiana modificada genéticamente como se describe aquí anteriormente para la producción de un sacárido sialilado en un proceso de fermentación de células enteras, es decir, el sacárido sialilado es sintetizado por la célula microbiana modificada genéticamente.

La presente invención se describirá adicionalmente con respecto a realizaciones particulares, pero la invención no se limita a ellas sino únicamente a las reivindicaciones. Además, los términos primero, segundo y similares en la descripción y en las reivindicaciones se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir una secuencia, ya sea temporal, espacial, en clasificación o de cualquier otra manera. Debe entenderse que los términos así usados son intercambiables bajo las circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en este documento son capaces de operar en secuencias distintas a las descritas o ilustradas en este documento.

Debe notarse que el término "que comprende", usado en las reivindicaciones, no debe interpretarse como restringido a los medios enumerados a continuación; no excluye otros elementos o pasos. Por lo tanto, debe interpretarse como que especifica la presencia de las características, números enteros, pasos o componentes indicados a los que se hace referencia, pero no excluye la presencia o adición de una o más características, números enteros, pasos o componentes, o grupos de los mismos. Por lo tanto, el alcance de la expresión "un dispositivo que comprende los medios A y B" no debe limitarse a los dispositivos que consisten únicamente en los componentes A y B. Significa que, con respecto a la presente invención, los únicos componentes relevantes del dispositivo son A y B.

La referencia a lo largo de esta especificación a "1 realización" o "una realización" significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las expresiones "en 1 realización" o "en una realización" en

varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización, pero puede ser. Además, las características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada, como sería evidente para un experto en la técnica a partir de esta divulgación, en una o más realizaciones.

De manera similar, debe apreciarse que en la descripción de realizaciones de ejemplo de la invención, diversas características de la invención a veces se agrupan en una sola realización, figura o descripción de la misma con el fin de simplificar la descripción y ayudar en la comprensión de una o más de los diversos aspectos inventivos. Este método de divulgación, sin embargo, no debe interpretarse como que refleja la intención de que la invención reivindicada requiera más características de las que se mencionan expresamente en cada reivindicación. Más bien, tal como reflejan las siguientes reivindicaciones, los aspectos inventivos se encuentran en menos de todas las características de una sola realización descrita anteriormente.

Ejemplos

Las Figuras 1 a 3 muestran esquemas que despliegan rutas alternativas para la biosíntesis intracelular de NeuNAc, CMP-NeuNAc y sacáridos sialilados.

Con células genéticamente modificadas como se describe en este documento, se puede lograr la producción fermentativa de sacáridos sialilados. Una única fuente de carbono proporcionada (por ejemplo, sacarosa) se importa a la célula microbiana y se metaboliza produciendo fructosa-6-fosfato (Fig. 1 a Fig. 3). A continuación, la L-glutamina:D-fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GlmS) efectúa la conversión de fructosa-6-fosfato en glucosamina-6-fosfato (Fig. 1 a Fig. 3), que a su vez es metabolizada por la glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa (Gna1) en N-acetilglucosamina-6-fosfato (Fig. 2 y Fig. 3). N-acetilglucosamina-6-fosfato se puede convertir en i) N-acetilmanosamina-6-fosfato por una N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa (NanE) y además de N-acetilmanosamina por una N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa (Fig. 3) o ii) a N-acetilglucosamina mediante una N-acetilglucosamina-6-fosfato fosfatasa (YihX/YqaB) y se metaboliza adicionalmente a N-acetilmanosamina mediante una N-acetilglucosamina 2-epimerasa (Slr1975) (Fig. 2). El ácido siálico sintasa (NanA) convierte N-acetilmanosamina en ácido N-acetilneuramínico, que se convierte en ácido CMP-N-acetilneuramínico mediante ácido CMP-siálico sintetasa (Fig. 1 a Fig. 3). Se puede suministrar un sustrato aceptor al caldo de cultivo e importarlo a la célula y modificarlo o *de novo* sintetizada por la célula huésped recombinante. El sustrato aceptor se liga con ácido N-acetilneuramínico en una reacción catalizada por una sialiltransferasa (SiaT) que produce el sacárido sialilado, que puede exportarse al caldo de cultivo.

Ejemplo 1: Producción de diversos oligosacáridos sialilados.

Las secuencias de genes de sialiltransferasas putativas o caracterizadas se recibieron de la bibliografía y de bases de datos públicas. Dado que a menudo se describe que las sialiltransferasas exhiben una mayor actividad cuando se elimina su péptido señal, se analizaron las secuencias de proteínas correspondientes mediante la herramienta de predicción en línea SignalP (Petersen et al., Nature Methods, 29 de septiembre de 2011;8(10):785-6). Los genes se sintetizaron sintéticamente mediante la cooperación de GenScript, como se indica, en una forma completa o, cuando se predice un péptido señal, como una variante truncada que carece del péptido señal N-terminal.

Cada una de las sialiltransferasas 1 a 26 se subclonó como un operón con *neuA* en pDEST14 mediante SLIC usando cebadores específicos de genes, produciendo plásmidos del tipo general: pDEST14-siaT-neuA. Las sialiltransferasas restantes 27 a 100 se subclonaron directamente mediante la cooperación de GenScript en el plásmido pET11a usando los sitios de restricción NdeI y BamHI. Ambos sistemas de expresión permiten la expresión génica inducible por IPTG. Para los cribados de actividad *in vitro*, los plásmidos se transformaron en una cepa de *E. coli* BL21(DE3) que carece de actividad LacZ.

Las cepas de *E. coli* que albergan plásmidos para las expresiones de *siaT9* (α -2,3-sialiltransferasa) y *siaT18* (α -2,6-sialiltransferasa) se cultivaron a 30 °C en matraces de agitación de 100 ml llenos con 20 ml de medio 2YT suplementado con ampicilina 100 μ g ml⁻¹. Cuando los cultivos alcanzaron una OD₆₀₀ de 0.1 a 0.3, se indujo la expresión génica mediante la adición de IPTG 0.3 mM y se continuó la incubación durante 12 a 16 horas. Las células se recogieron por centrifugación y se rompieron mecánicamente en un volumen definido de Tris-HCl 50 mM pH 7.5 utilizando perlas de vidrio. El extracto de proteína se mantuvo en hielo hasta que comenzó el ensayo. El ensayo *in vitro* se llevó a cabo en un volumen total de 25 μ l incluyendo Tris-HCl 50 mM pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, CMP-Neu5Ac 10 mM y de 5 a 20 mM de los sustratos aceptores apropiados. El ensayo comenzó con la adición de 3 μ l de extracto proteico y continuó durante 16 horas. La formación de oligosacáridos sialilados resultantes de la actividad de las sialiltransferasas se determinó mediante cromatografía en capa fina.

Por lo tanto, las muestras se aplicaron sobre placas de Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Una mezcla de butanol:acetona:ácido acético:H₂O (35/35/7/23 (v/v/v/v)) se utilizó como fase móvil. Para la detección de las sustancias separadas, la placa de TLC se empapó con reactivo de timol (0.5 g de timol disueltos en 95 ml de etanol, se añadieron 5 ml de ácido sulfúrico) y se calentó. Los productos de reacción sialilados funcionan más lentamente que sus sustratos aceptores.

Sustrato aceptor	SiaT9	SiaT18
Galactosa	+	+
Lactosa	+	+
Lacto-N-tetraosa	+	+
sacarosa	-	-

Tabla 3: Análisis *in vitro* que determinan las actividades de sialiltransferasa de dos sialiltransferasas de ejemplo dependiendo del sustrato aceptor suministrado. La formación de sacáridos sialilados se determinó mediante cromatografía en capa fina. (+) Se detectó un producto de reacción sialilado. (-) No se detectó un producto de reacción sialilado.

Ambas sialiltransferasas fueron capaces de sialilar galactosa o diversos oligosacáridos que contenían al menos un residuo de galactosa. No se detectó oligosacárido sialilado cuando se aplicó sacarosa a la reacción (Tabla 3).

Ejemplo 2: Ingeniería metabólica de una cepa de *E. coli* BL21(DE3) para la producción de ácido N-acetilneuramínico que emplea una ruta de biosíntesis de ácido siálico que no forma parte de la invención

- 10 La ingeniería metabólica se logró mediante la mutagénesis y eliminaciones de genes endógenos específicos y la integración genómica de genes heterólogos. Los genes *lacaZ* y *araA* fueron inactivados por mutagénesis usando oligonucleótidos no coincidentes como se describe por Ellis et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 6742-6746 (2001)).

Las eliminaciones genómicas se generaron de acuerdo con el método de Datsenko y Wanner (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:6640-6645 (2000)). Para evitar la degradación de N-acetilglucosamina se eliminaron los siguientes genes del
 15 genoma de la cepa de *E. coli* BL21 (DE3): enzima II PTS específica de N-acetilglucosamina (*nagMI*), N-acetilglucosamina-6-fosfato desacetilasa (*nagA*) y glucosamina-6-fosfato desaminasa (*nagB*). El Todo el grupo de genes catabólicos del ácido N-acetilneuramínico que codifica la N-acetilmanosamina quinasa (*nanK*), N-acetilmanosamina-6-fosfato epimerasa (*nanE*), ácido acetilneuramínico aldolasa (*nanA*) y la ácido siálico permeasa (*nanT*) también fue eliminado. Los genes *manX*, *manY* y *manZ*, que codifican un sistema de fosfotransferasa
 20 dependiente de fosfoenolpiruvato que facilita la importación de glucosamina, también se eliminaron. Los genes *wzxC-wcaJ* también fueron eliminados. El gene *wcaJ* codifica una UDP-glucosa:undecaprenil fosfato glucosa-1-fosfato transferasa que cataliza el primer paso en la síntesis de ácido colánico. (Stevenson et al., J. Bacteriol. 1996, 178:4885-4893). Además, los genes *fucI* and *fucK* y *agaA* fueron eliminados, codificando L-fucosa isomerasa, L-fuculosa quinasa y N-acetilgalactosamina-6-fosfato desacetilasa, respectivamente.

25 La integración genómica de genes heterólogos se logró por transposición, usando bien sea el EZ-Tn5™ transposasa (Epicentre, USA.) o el mutante C9 hiperactivo de la transposasa mariner *Himar1* (Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, USA 96:11428-11433). Para producir transposomas EZ-Tn5, el gen de interés junto con un marcador de resistencia a antibióticos flanqueado por el sitio FRT (alternativamente, el gen marcador de resistencia estaba flanqueado por los sitios *lox66-lox71*) se amplificó. El producto de PCR resultante portaba en ambos terminales los sitios de
 30 reconocimiento de extremo Mosaico de 19 pb para la transposasa EZ-Tn5. Para la integración usando *Himar1* los constructos de expresión de transposasa (operones) de interés se clonaron de manera similar junto con un sitio FRT/sitio *lox66-lox71* flanqueado por marcadores de resistencia a antibióticos y se transfirieron al vector pEcomar, que codifica el mutante C9 hiperactivo de la transposasa mariner *Himar1* bajo el control del promotor *P_{araB}* inducible por arabinosa. Todos los genes se optimizaron por codones para su expresión en *E. coli* y se prepararon sintéticamente
 35 por GenScript Corp.

El fragmento de expresión <*P_{tet}-lacY-FRT-aadA-FRT*> se integró utilizando la transposasa EZ-Tn5. Después de la integración exitosa del gen para el importador de lactosa LacY de *E. coli* K12 TG1 (GenBank: ABN72583), el gen de resistencia fue eliminado de los clones resistentes a la estreptomina por la recombinasa FLP codificada en el
 40 plásmido pCP20 (Proc. Natl. Acad. Sci. 2000, USA 97:6640-6645). El grupo del gen *csc* de *E. coli* W (GenBank: CP002185.1), que comprende los genes de sacarosa permeasa, fructoquinasa, sacarosa hidrolasa y un represor transcripcional (genes *cscB*, *cscK*, *cscA*, y *cscR*, respectivamente), lo que permitió que la cepa creciera en sacarosa como única fuente de carbono, también se insertó en el genoma. Este grupo se integró en el genoma de la cepa de *E. coli* BL21(DE3) por transposición usando el plásmido pEcomar-*cscABKR*.

45 La cepa resultante se modificó adicionalmente para la producción de NeuNAc mediante la integración genómica de los siguientes casetes de expresión: <*P_{tet}-slr1975-gna1-lox66-aacC1-lox71*> (SEQ ID NO. 97), <*P_{tet}-neuB-lox66-kanR-lox71*> (SEQ ID NO. 98), <*P_{tet}-slr1975-P_{t5}-neuB-FRT-dhfr-FRT*> (SEQ ID NO. 99), <*P_{tet}-glmS*-gna1-lox66-aacC1-lox71*> (SEQ ID NO. 100) y <*P_{tet}-ppsA-lox66-aacC1-lox71*> (SEQ ID NO. 101). Excepto por el casete de expresión

dhfr, todos los genes marcadores de resistencia se eliminaron por etapas del genoma (antes de la siguiente ronda de integración génica) introduciendo el plásmido pKD-Cre (SEQ ID NO. 102) seguido de selección en placas de agar 2YT que contenían 100 µg·mL⁻¹ ampicilina y L-arabinosa 100 mM a 30°C. Posteriormente, los clones resistentes se transfirieron a placas de agar 2YT que carecían de ampicilina así como del antibiótico selectivo utilizado para la integración genómica. Las placas se incubaron a 42°C para curar las células del plásmido. Los clones que eran sensibles a la ampicilina y al antibiótico selectivo se usaron para experimentos y modificaciones adicionales.

El gen *slr1975* (GenBank: BAL35720) codifica *Synechocystis* sp. PCC6803 N-acetilglucosamina 2-epimerasa. el gen *gna1* (GenBank: NP_116637) codifica una glucosamina-6-fosfato acetiltransferasa de *Saccharomyces cerevisiae*. El gen *neuB* (GenBank: AF305571) codifica una ácido siálico sintasa de *Campylobacter jejuni*. El gen *glmS** es una versión mutada del gen de la *E. coli* L-glutamina:D-fructosa-6-fosfato aminotransferasa (Metab Eng. 2005 mayo;7(3):201-14). El gen *ppsA* (GenBank: ACT43527) codifica la fosfoenolpiruvato sintasa de *E. coli* BL21(DE3).

Para la generación de <P_{tet}-*slr1975-gna1-lox66-aacC1-lox71*>, los genes *slr1975* y *gna1* fueron subclonados como un operón detrás del promotor constitutivo P_{tet} y se fusionó con el gen de resistencia a la gentamicina (flanqueado por los sitios lox66/lox71) y se insertó en el vector pEcomar mediante ligación de extremos romos. El casete de expresión resultante se integró en el genoma utilizando el vector pEcomar-*slr195-gna1-aacC1* y el mutante C9 hiperactivo de la transposasa mariner *Himar1* bajo el control del promotor P_{araB} inducible por arabinosa.

Para la generación de <P_{tet}-*neuB-lox66-kanR-lox71*>, *neuB* fue clonado detrás del promotor constitutivo P_{tet} y fusionado con el gen de resistencia a la kanamicina (flanqueado por sitios lox66/lox71). El casete de expresión resultante se integró en el genoma utilizando la transposasa EZ-Tn5. Para la generación de <P_{tet}-*slr1975-P_{t5}-neuB-FRT-dhfr-FRT*>, los genes *slr1975* y *neuB* se subclonaron por separado detrás de los promotores constitutivos P_{tet} y P_{t5}, respectivamente, y fusionados con el gen de resistencia a la trimetoprima (flanqueado por sitios FRT). El casete de expresión resultante se integró en el genoma utilizando la transposasa EZ-Tn5.

El casete de expresión <P_{tet}-*glmS*-gna1-lox66-aacC1-lox71*> fue generado por clonación de *glmS** y *gna1* como operón detrás del promotor constitutivo P_{tet}. Este constructo se fusionó además con el gen de resistencia a la gentamicina (flanqueado por los sitios lox66/lox71). El casete de expresión resultante se integró en el genoma utilizando la transposasa EZ-Tn5.

Para la generación de <P_{tet}-*ppsA-lox66-aacC1-lox71*>, el gen *ppsA* se clonó detrás del promotor constitutivo P_{tet} y fusionado con el gen de resistencia a la gentamicina (flanqueado por sitios lox66/lox71). El casete de expresión resultante se integró en el genoma utilizando la transposasa EZ-Tn5.

En conjunto, las modificaciones acumulativas del genoma dieron lugar a la cepa productora de Neu5Ac *E. coli* #NANA1.

Ejemplo 3: Generación y cultivo de una línea celular microbiana para la producción de 3'-sialil-lactosa empleando una ruta de biosíntesis de ácido siálico que no forma parte de la invención.

La cepa de *E. coli* #NANA1 fue modificada adicionalmente por la integración genómica de <P_{tet}-*siaT9-P_{t5}-neuA-lox66-aacC1-lox71*> (SEQ ID NO: 103) mediante el uso de la transposasa EZ-Tn5 que produce una cepa de producción 3'-SL. El gen *siaT9* (GenBank: BAF91160), optimizado con codones para la expresión en *E. coli* y preparado sintéticamente por GenScript, codifica una α-2,3-sialiltransferasa de *Vibrio* sp. JT-FAJ-16. El gen *neuA* (GenBank: AF305571) codifica una ácido CMP-siálico sintetasa de *Campylobacter jejuni*.

El cultivo de la cepa se realizó en placas de 96 pocillos. Por lo tanto, se transfirieron colonias individuales de la cepa de placas de agar a placas de microtitulación que contenían 200 µL del medio mínimo que contenía 7 g l⁻¹ NH₄H₂PO₄, 7 g l⁻¹ K₂HPO₄, 2 g l⁻¹ KOH, 0.3g l⁻¹ ácido cítrico, 5 g l⁻¹ NH₄Cl, 1 ml l⁻¹ antiespumante, CaCl₂ 0.1 mM, 8 mM de MgSO₄, oligoelementos y 2% de sacarosa como fuente de carbono. Los oligoelementos consistieron en 0.101 g l⁻¹ ácido nitrilotriacético, pH 6.5, 0.056 g l⁻¹ citrato férrico de amonio, 0.01 g l⁻¹ MnCl₂ × 4 H₂O, 0.002 g l⁻¹ CoCl₂ × 6 H₂O, 0.001g l⁻¹ CuCl₂ × 2 H₂O, 0.002 g l⁻¹ ácido bórico, 0.009 g l⁻¹ ZnSO₄ × 7 H₂O, 0.001 g l⁻¹ Na₂MoO₄ × 2 H₂O, 0.002 g l⁻¹ Na₂SeO₃, 0.002 g l⁻¹ NiSO₄ × 6 H₂O. El cultivo se llevó a cabo durante aproximadamente 20 horas a 30°C bajo agitación vigorosa. Posteriormente, se transfirieron 50 µL del caldo de cultivo a placas de 96 pozos profundos (2.0 mL) que contenían 400 µL de medio mínimo por pozo.

Después de una incubación de otras 48 horas, se detuvo el cultivo y se determinó el nivel de 3'-sialil-lactosa en el sobrenadante mediante espectrometría de masas. El análisis de espectrometría de masas se realizó mediante MRM (monitoreación de reacciones múltiples) usando un sistema de detección LC Triple-Quadrupole MS. Los iones precursores se seleccionan y analizan en el cuadrupolo 1, la fragmentación se lleva a cabo en la celda de colisión utilizando argón como gas CID, la selección de iones de fragmentos se realiza en el cuadrupolo 3. La separación cromatográfica de lactosa, 3'-sialil-lactosa y 6'-sialil-lactosa después de la dilución del sobrenadante de cultivo 1:100 con H₂O (grado LC/MS), se realizó en una columna HPLC XBridge Amide (3.5 µm, 2.1 × 50 mm (Waters, USA.) con un cartucho de protección XBridge Amide (3.5 µm, 2.1 × 10 mm) (Waters, USA). La temperatura del horno de columna del sistema de HPLC fue de 50°C. La fase móvil estuvo compuesta por acetonitrilo:H₂O con acetato de amonio 10 mM. Se inyectó una muestra de 1 µl en el instrumento; la ejecución se realizó durante 3.60 min con un caudal de 400 µl/min. Se analizaron 3'-sialil-lactosa y 6'-sialil-lactosa por MRM en modo de ionización positiva ESI. El espectrómetro

de masas se hizo funcionar a resolución unitaria. La sialil-lactosa forma un ion de m/z 656.2 [M+Na]. El ion precursor de sialil-lactosa se fragmentó adicionalmente en la celda de colisión en los iones de fragmento m/z 612.15, m/z 365.15 y m/z 314.15. La energía de colisión, Q1 y Q3 Pre Bias se optimizaron para cada analito individualmente. Los métodos de cuantificación se establecieron utilizando estándares comercialmente disponibles (Carbosynth, Compton, Reino Unido). Al final del cultivo, se alcanzó un título de 3'-SL en el sobrenadante de cultivo de aprox. 0.6 g L⁻¹.

Ejemplo 4: Generación y cultivo de una línea celular microbiana para la producción de 6'-sialil-lactosa empleando una ruta de biosíntesis de ácido siálico que no forma parte de la invención.

La cepa de *E. coli* #NANA1 fue modificada adicionalmente por la integración genómica de <P_{tet}-*siaT18*-P_{t5}-*neuA*-lox66-*aacC1*-lox71> (SEQ ID NO: 104) mediante el uso de la transposasa EZ-Tn5 que produce una cepa de producción 6'-SL. El gen *siaT18* (GenBank: AB500947), optimizado con codones para expresión en *E. coli* y preparado sintéticamente por GenScript, codifica una α -2,6-sialiltransferasa de *Photobacterium leiognathi* JT-SHIZ-119. El gen *neuA* (GenBank: AF305571) codifica una ácido CMP-siálico sintetasa de *Campylobacter jejuni*.

Como se describe en el ejemplo 2, se llevó a cabo un cultivo en una placa de 96 pocillos usando esta cepa de producción 6'-SL. Al final del cultivo, se alcanzó un título de 6'-SL en el sobrenadante de cultivo de aprox. 0.9 g L⁻¹.

Listado de secuencias

<110> Jennewein Biotechnologie GmbH

<120> Producción de sacáridos sialilados

<130> P 1802 EP

<160> 104

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1410

<212> ADN

<213> *Campylobacter coli*

<400> 1

ES 2 933 995 T3

```

atgcaaaaacg tcattatcgc tggtaacggt ccgagcctgc aatcaatcaa ctatcaacgc      60
ctgccgaaag aatacgacat cttccgctgc aaccagttct acttcgaaga taaatactac      120
ctgggcaaaa acatcaaagc ggcctttttc aatccgtatc cgttcctgca gcaataccat      180
accgcgaaac agctgggtgtt caacaacgaa taaaaaatcg aaaacatctt ttgtagcacg      240
ttcaatctgc cgttcacgca aaaagataac ttcatcaaca aattttacga tttctttccg      300
gacgctaaac tgggtcacaa aatcatcgaa aacctgaaag aattttacgc gtacatcaaa      360
tacaacgaaa tctacctgaa caaacgtatt accagcggca tctatatgtg cgcaattgct      420
atcgcgctgg gttataaaaa catttacctg tgtggcatcg atttctatga aggtgaaacg      480
atctaccogt tcaaagccat gtctaaaaac attaagaaaa tttttccgtg gatcaaagat      540
ttcaaccoga gtaacttcca ttcaaagaa tacgacatcg aaatcctgaa actgctggaa      600
tcaatctaca aagttaacat ctacgcactg tgcgataact cggccctggc aaattacttc      660
ccgctgctgg tgaacaccga caattcattt gttctgaaa acaaatcgga tgactgtatc      720
aacgatatcc tgctgaccaa caatacgccg ggcattaact tctataaaag ccagatccaa      780
gtcaacaata ccgaaattct gctgctgaac tttcagaata tgatcagcgc caaagaaac      840
gaaatttcta acctgaacaa aatcctgcaa gactcataca aaaccatcaa cacgaaagaa      900
aacgaaatta gtaatctgaa taaaatcctg caggattcct ataaaacgat taataccaaa      960
gaaaatgaaa tttcgaatct gaacaaaatc ctgcaggata aagacaaact gctgatcggt      1020
aaagaaaacc tgctgaattt caaaagccgt catggtaaag ccaaatttcg cattcagaac      1080
caactgtott ataaactggg ccaggcaatg atggtaata gcaaactctct gctgggttat      1140
atccgtatgc cgtttgtgct gagttacatc aaagacaaac acaaacagga acaaaaaatc      1200
tatcaggaaa aaattaagaa agatccgagc ctgaccctgc cgccgctgga agattatccg      1260
gactacaaag aagctctgaa agaaaaagaa tgcctgacct atcgccctggg ccagacgctg      1320
attaaagcgg atcaagaatg gtacaaaggt ggctatgtga aaatgtgggt cgaaatcaaa      1380
aaactgaaga aagaatacaa aaagaaataa      1410

```

<210> 2

<211> 1146

5 <212> ADN

<213> Vibrio sp.

<400> 2

ES 2 933 995 T3

atgaacaacg acaactccac gaccaccaac aataacgcta ttgaaatcta tgtggatcgt	60
gcgaccctgc cgacgatcca gcaaatgacc aaaattgtta gccagaaaac gtctaacaaa	120
aaactgatct catggtcgcg ctacccgatt accgataaaa gcctgctgaa gaaaattaac	180
gcggaatfff tcaaagaaca atttgaactg acggaagcc tgaaaaacat catcctgtct	240
gaaaacatcg ataacctgat cattcatggc aataccctgt ggagtattga tgtggttgac	300
attatcaaag aagtcaacct gctgggcaaa aatattccga tcgaactgca cttttatgat	360
gacggttcgg ccgaatacgt tcgtatctac gaatttagta aactgccgga atccgaacag	420
aaatacaaaa ccagcctgtc taaaaacaac atcaaattct caatcgatgg caccgactcg	480
ttcaaaaaca cगतcगaaa catctacggt ttcagccaac tgtatccgac cactgaccac	540
atgctgcgtg cagatatctt cgacaccacg ctgaaaatta acccgctgcg cgaactgctg	600
tcaacaaca tcaaacagat gaaatgggat tacttcaaag acttcaacta caaacaacaa	660
gatatctfff actcactgac caacttcaac ccgaaagaaa tccaggaaga cttcaacaaa	720
aactcgaaca aaaacttcat cttcatcggc agtaactccg cgaccgccac ggcagaagaa	780
caaatcaata ttatcagcga agcgaagaaa gaaaacagca gcattatcac caattcaatt	840
tcggattatg acctgtffff caaaggatcat ccgtctgccg cgtttaacga acagattatc	900
aatgcacacg atatgatcga aatcaacaac aaaatcccgt tcgaagctct gatcatgacc	960
ggcattctgc cggatgccgt tggcggtatg ggtagttccg tctttttcag tatcccgaaa	1020
gaagtcaaaa acaaatcctg gttctataaa agtggtagcg atatcgaaaa taactccctg	1080
attcaggatga tgctgaaact gaatctgatt aaccgcgata atattaaact gatctctgac	1140
atttaa	1146

<210> 3

<211> 1173

<212> ADN

5 <213> Photobacterium sp.

<400> 3

atgggctgta atagcgactc caaccacaac aactccgacg gcaacatcac caaaaacaaa	60
acgatcgaag tttatgtcga tcgtgcaacc ctgccgacga ttcagcaaat gaccagatc	120
atcaacgaaa atagcaacaa caaaaaactg atttcatggg cgcgctaccc gatcaatgat	180

gaagaactgc tggaatcaat taacggctcg tttttcaaaa acaactctga actgatcaaa 240
 agtctggatt ccatgattct gaccaatgac attaagaaag tgatcatcaa cggtaacacg 300
 ctgtgggagg ccgatgtggt taacatcatc aaatcaatcg aagcgttcgg caagaaaacc 360
 gaaatcgaac tgaactttta tgatgacggt tcggccgaat atgtgctgtc gtacgacttt 420
 agcaaaactgc cggaaatctga acaggaatac aaaattagcc tgtctaaaga taacattctg 480
 agcagcatca acggcaccga gccgttcgaa aacgtcgtgg aaaacatcta cggtttcagt 540
 caactgtacc cgaccacgta ccacatgctg cgtgccgata tctttgaaac caatctgccg 600
 ctgctgcagtc tgaaaggcgt tctgtccaac aacatcaaac agatgaaatg ggattacttc 660
 aaaaccttca acagccagca aaaagacaaa ttctacaact tcacgggttt taaccggat 720
 gaaattatgg aacaatacaa agcaagcccg aacaaaaatt ttatcttcgt cggcaccaat 780
 tctggcaccg caacggctga acagcaaatt gatatcctga ccgaagctaa aaaccggaac 840
 agcccgatta tcacgaaatc gatccagggc ttcgacctgt ttttcaaagg tcatccgtct 900
 gcaacctaca acaaacaaat catcgatgct cacaacatga tcgaaatcta caacaaaatc 960
 ccgttcgaag cgctgatcat gaccgatgcc ctgccggatg cggtagggcg tatgggcagc 1020
 agcgtgtttt tcagcctgcc gaataccgtg gaaaacaaat tcattttcta taaatccgat 1080
 acggacattg aaaacaatgc cctgatccag gttatgattg aactgaatat cgtgaaccgt 1140
 aatgatgtga aactgatctc ggacctgcaa taa 1173

<210> 4

<211> 1167

<212> ADN

5 <213> Pasteurella multocida

<400> 4

atgaaaacga ttaccctgta tctggaccgg gcgtccctgc cggcactgaa ccaactgatg 60
 gattttacgc agaacaatga agacaaaacc catccgcgta tctttggcct gtctcgcttc 120
 aaaattccgg ataacattat cacccaatat cagaatatcc actttgttga actgaaagac 180
 aatcgtccga cggaaagccct gttcaccatt ctggatcagt acccgggtaa cattgaactg 240
 gacatccatc tgaatattgc tcacagcgtc cagctgattc gtccgatact ggcgtatcgc 300
 tttaaacatc tggatcgtgt gtccatccag cgcctgaacc tgtatgatga cggctcaatg 360
 gaatacgttg atctggaaaa agaagaaaac aaagacatct cggcagaaat taaacaagct 420
 gaaaaacagc tgagccatta tctgctgacg ggtaaaatca aattcgataa cccgaccatt 480
 gcgcgctacg tttggcagtc tgcccttccg gtcaaatatc acttcctgag tacggactac 540
 tttgaaaaag cagaattttc gcaaccgctg aaagaatatc tggcggaaaa ttaccagaaa 600
 atggattgga cggcctatca gcaactgacc ccggaacagc aagcatttta cctgaccctg 660

ES 2 933 995 T3

gttggcttca acgacgaagt caaacagagt ctggaagtgc agcaagcgaa atttattttc 720
 acgggcacca cgacctggga aggtaatacc gatgttcgtg aatattacgc ccagcaacag 780
 ctgaacctgc tgaatcattt taccagggcg ggcggcgacc tgtttattgg tgaccattac 840
 aaaatttact tcaaaggtca cccgcgcggc ggtgaaatca acgattacat cctgaacaac 900
 gcaaaaaaca tcacgaatat cccggctaata atctctttcg aagtgcgtgat gatgaccggc 960
 ctgctgccgg ataaagtcgg cggtgtggct agctctctgt acttcagtct gccgaaagaa 1020
 aaaattagtc acatcatctt caccagcaac aaacaggtca aatcaaaaga agatgccctg 1080
 aacaatccgt acgtgaaagt tatgcgtcgc ctgggtatta tcgatgaatc gcaagtgatc 1140
 ttttgggaca gcctgaaaca gctgtaa 1167

<210> 5

<211> 1116

<212> ADN

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 5

atgggcctga aaaaagcctg cctgaccgtg ctgtgtctga tcgtgttttg cttcggcatc 60
 ttttatacgt tcgatcgtgt gaaccagggt gaacgcaatg cagttagtct gctgaaagaa 120
 aaactgttta acgaagaagg cgaaccgggt aatctgatct tctgttacac cattctgcaa 180
 atgaaagttg ccgaacgtat tatggcacag catccgggtg aacgctttta tgtggttctg 240
 atgagcgaaa accgtaacga aaaatacgtat tactacttca accagatcaa agataaagcg 300
 gaacgcgcct atttctttca cctgccgtac ggctgaaca aaagtttta tttcattccg 360
 acgatggcgg aactgaaagt gaaaagcatg ctgctgccga aagttaaagc tatctatctg 420
 gcaagcctgg aaaaagtgtc tattgcggcc tttctgagca cctaccgga tgcggaaatc 480
 aaaaccttcg atgatggcac gggtaatctg attcagagct ctagtatatct gggcgatgaa 540
 ttttctgtta acggtacgat caaacgtaat ttcgccgca tgatgatcgg tgattggtct 600
 attgcgaaaa cccgcaacgc cagtgatgaa cattacacga tcttcaaagg cctgaaaaac 660
 atcatggatg atggtcgtcg caaaatgacc tacctgccgc tgttcgatgc gtctgaactg 720
 aaaacgggcg atgaaaccgg cggtacggtg cgtattctgc tgggtagccc ggataaagaa 780
 atgaaagaaa tctctgaaaa agcagcgaaa aacttcaaaa tccagtatgt tgccccgcac 840
 ccgcgtcaga cctacggcct gagtgggtgtg accacgctga acagcccgta tgttattgaa 900
 gattacatcc tgcgtgaaat taagaaaaac ccgcataccc gctatgaaat ctacacgttt 960
 ttcagcggcg ccgcactgac catgaaagat tttccgaacg tgcacgttta tgcactgaaa 1020
 ccggcgtctc tgccggaaga ttattggctg aaaccgggtg acgcgctgtt taccagagt 1080
 ggtattccga tcctgacgtt cgatgataaa aattaa 1116

<210> 6

<211> 852

10 <212> ADN

<213> Pasteurella multocida

<400> 6

atggataaat ttgcagaaca tgaaattccg aaagcagtga tcgttgctgg caacggtgaa	60
agtctgtccc agattgatta tcgtctgtcg ccgaaaaact acgacgtctt ccgttgcaac	120
caattctact tcgaagaacg ctacttcctg ggcaataaaa tcaaagccgt gtttttcacc	180
ccgggtgttt ttctggaaca gtattacacg ctgtatcatc tgaaacgcaa caatgaatac	240
tttgtcgata acgtgattct gagctctttc aatcaccoga ccgtggacct ggaaaaatca	300
cagaaaaatcc aagcactggt catcgatggt atcaacggct acgaaaaata cctgtcgaaa	360
ctgaccgctt tcgatgttta tctgcgttac aaagaactgt atgaaaatca gcgcattacg	420
agcgggtgtt acatgtgcgc tgcgcgatc gccatgggct ataccgatat ttacctgacg	480
ggtatcgact tttatcaagc gtctgaagaa aactacgcct tcgataacaa aaaaccgaat	540
attatccgtc tgctgccgga ctttcgcaaa gaaaaaacc tgttcagcta tcattctaaa	600
gatattgacc tggaaagcgt gtcatttctg cagcaacatt accacgtgaa cttctactca	660
atctcgcoga tgagtcgcgt gtccaaacat tttccgatcc cgacgggtga agatgactgt	720
gaaaccacgt tcgtcgcccc gctgaaagaa aactatatta atgacatcct gctgccgccg	780
cactttgtct atgaaaaact gggcgtggat aaactggcgg ccgcactgga acatcaccat	840
caccatcact aa	852

<210> 7

5 <211> 1158

<212> ADN

<213> Pasteurella dagmatis

<400> 7

atgaccatth acctggaccc ggcgtctctg ccgaccctga accaactgat gcattttacg	60
aaagaaagcg aagacaaaga aaccgcacgt atttttggct tctctcgctt taaactgccg	120
gaaaaaatca cggaaacagta caacaacatc catttcgtgg aaatcaaaaa caatcgtccg	180
acggaagata ttttcaccat cctggaccag tacccgga aaactggaact ggatctgcat	240
ctgaacattg cacacagcat ccagctgttt catccgattc tgcaatatcg tttcaaacac	300
ccggatcgca ttagtatcaa atccctgaac ctgtatgatg acggcaccat ggaatacgtt	360
gatctggaaa aagaagaaaa caaagacatc aaaagtgcga tcaaaaaagc cgaaaaacag	420
ctgtccgatt atctgctgac gggtaaaatt aactttgaca atccgaccct ggcacgctac	480
gtttggcagt cacaatatcc ggtcaaatac catttcctgt cgacggaata ttttgaaaaa	540
gctgaattcc tgcagccgct gaaaacctat ctggcgggca aataccaaaa aatggattgg	600

ES 2 933 995 T3

tcagcctatg aaaaactgtc gccggaacag caaacgtttt acctgaaact ggtcggtttc	660
agtgatgaaa ccaaacagct gtttcacacg gaacaaacca aatttatattt cacgggcacc	720
acgacctggg agggtaacac cgatatccgt gaatattacg cgaaacagca actgaatctg	780
ctgaaacatt ttaccacag cgaaggcgac ctgtttatcg gtgaccagta caaatctac	840
ttcaaaggcc atccgcgcgg cggatgatatt aacgactata tcctgaaaca cgcaaaagat	900
attacgaaca tcccgctaa tattagcttc gaaatcctga tgatgaccgg tctgctgccg	960
gacaaagtcg gcggtgtggc gagctctctg tacttctctc tgccgaaaga aaaaatcagc	1020
cacattatct tcacctctaa caagaaaatt aaaaacaaag aagatgccct gaatgaccog	1080
tacgtgcgtg ttatgctgcg tctgggtatg attgacaaaa gccaaattat cttctgggat	1140
tctctgaaac aactgtaa	1158

<210> 8

<211> 1173

<212> ADN

5 <213> Photobacterium phosphoreum

<400> 8

atgggctgta actccgatag caaacacaat aacagtgatg gcaatattac caaaaacaaa	60
acgatcgaag tctatgtgga ccgtgacgac ctgccgacga ttcagcaaat gaccagatc	120
atcaacgaaa atagcaacaa caaaaaactg atttcatggt cgcgttaccg gatcaatgat	180
gaaacgctgc tggaatcaat taatggctcg tttttcaaaa accgcccggg actgatcaaa	240
agtctggatt ccatgattct gaccaacgaa attaagaaag tgatcatcaa cggtaacacg	300
ctgtgggcag ttgacgtggt taatattatc aaaagcattg aagctctggg caagaaaacc	360
gaaatcgaac tgaacttcta tgatgacggt tctgcggaat atgtgctct gtacgatattt	420
agccgcctgc cggaaatctga acaggaatac aaaattagcc tgtctaaaga taacattcag	480
agcagcatca acggcaccca accgttcgac aacagcatcg aaaacatcta cggtttctct	540
cagctgtatc cgaccacgta ccacatgctg cgtgccgata tctttgaaac caatctgcgg	600
ctgacgagtc tgaaacgcgt tatctccaac aacatcaaac agatgaaatg ggattacttc	660
accacgttca attccagca gaaaaacaaa ttttacaact tcaccggctt caaccgggaa	720
aaaatcaaag aacaatacaa agcgagtcgg cacgaaaatt ttattttcat tggcaccaac	780
tccggcaccg ccaccgcaga acagcaaatt gatattcctga ccgaagccaa aaaaccggac	840
tcaccgatta tcaccaacag cattcagggc ctggacctgt ttttcaaagg tcatccgtct	900
gcgacctata accagcaaat tatcgacgcc cacaacatga tcgaaatcta caacaaatc	960
ccgttcgaag cactgatcat gaccgatgca ctgccggacg ctgttggcgg tatgggtagt	1020
tccgtctttt tctcaactgc gaataccgtc gaaaacaaat tcattttcta taaatcggat	1080
acggacattg aaaacaatgc tctgatccag gttatgatcg aactgaatat cgtgaaccgc	1140
aatgatgtga aactgattag tgacctgcaa taa	1173

<210> 9

ES 2 933 995 T3

<211> 1254

<212> ADN

<213> Avibacterium paragallinarum

<400> 9

```

atgcgtaaaa tcatcacctt cttcagcctg ttcttctcga tctcagcgtg gtgtcaaaaa      60
atggaaatct acctggacta tgcgtcgtg cgcagcctga acatgatcct gaacctgggt      120
gaaaacaaaa acaacgaaaa agtcgaacgt attatcggct tcgaacgctt tgatttcaac      180
aaagaaattc tgaatagctt ctctaaagaa cgtatcgaat ttagtaaagt ctccattctg      240
gatatcaaag aattttcaga caaactgtac ctgaacattg aaaaatcgga tacgccggtg      300
gacctgatta tccataccaa tctggatcac tcagtctgtt cgctgctgag catctttaa      360
accctgagtc cgtgttcca taaaatcaac atcgaaaaac tgtacctgta cgatgacggc      420
agcggtaact atgttgatct gtaccagcac cgccaagaaa atatttctgc gattctgac      480
gaagcccaga aaaaactgaa agacgcgtg gaaaatcggt aaacggatac cgacaaaactg      540
catagcctga cgcgtatata ctggcacaaa atctttccga cggaatatat cctgctgcgt      600
ccggattacc tggatattga cgaaaaaatg caaccgctga aacatttcct gagcgatacc      660
atcgtgtcta tggacctgtc tcgctttagt catttctcca aaaaccagaa agaactgttt      720
ctgaaaatca cgcacttcga tcaaaacatc ttcaacgaac tgaacatcgg caccaaaaac      780
aaagaataca aaacgttcat cttcacgggc accacgacct gggaaaaaga taagaaaaaa      840
cgtctgaaca acgcgaaact gcagacggaa attctggaat cttttatcaa accgaacggc      900
aaattctacc tgggtaacga tatcaaaatc tttttcaaag gccacccgaa aggtgatgac      960
attaacgact acattatccg caaaaccggc gcagaaaaaa ttccggctaa catcccgttt     1020
gaagttctga tgatgacgaa tagtctgccg gattatgtcg gcggtattat gagtaccgtg     1080
tacttttccc tgccgccgaa aaatattgat aaagtgggtt tcctgggttc cgaaaaaatc     1140
aaaaacgaaa acgacgcaa atcacagacc ctgtcgaaac tgatgctgat gctgaacgtc     1200
5  atcacgccgg aacagatttt ctttgaagaa atgccgaacc cgattaactt ttaa      1254

```

<210> 10

<211> 1293

<212> ADN

<213> Campylobacter jejuni

10 <400> 10

```

atgacccgca cccgtatgga aaacgaactg attgtgagca aaaacatgca gaacattatt      60

```

atcgccggta acggtccgag cctgaaaaat attaaactata aacgtctgcc gcgcgaatac	120
gatgtgttcc gttgcaacca gttctacttc gaagacaaat actacctggg caagaaaatt	180
aaagccgtgt ttttcaatcc gggcgtgttt ctgcaacaat atcataccgc aaaacagctg	240
attctgaaaa acgaatacga aatcaaaaac atcttttgta gcaccttcaa tctgccgttt	300
atcgaatcta acgatttcct gcaccaatth tataactttt tcccggacgc taaactgggc	360
tacgaagtca tcgaaaacct gaaagaatth tacgcgtaca tcaaatacaa cgaaatctac	420
ttcaacaaac gcatcacctc tggcgtgtat atgtgcgcga ttgccatcgc actgggttat	480
aaaacgattt acctgtgtgg catcgatttc tatgaagggtg acgttattht cccgtttgaa	540
gcaatgagta ccaacattaa aacgatcttc ccgggtatca aagattthca accgagtaac	600
tgccattcca aagaatatga catcgaagcg ctgaaactgc tgaaaagcat ctacaaagtt	660
aacatctacg cctgtgtgta tgacagtatt ctggcaaatc atthcccgct gtccattaac	720
atcaacaaca acttcaccct ggaaaacaaa cacaacaact caatcaacga tattctgctg	780
accgacaata cgcggggcgt ctcgthttat aaaaatcagc tgaaagccga taacaaaatc	840
atgctgaact tctacaacat cctgcatagc aaagataacc tgatcaaatt cctgaacaaa	900
gaaatcgctg ttctgaaaaa acagaccacg caacgtgcta aagcgcgcac tcagaaccac	960
ctgagctata aactgggcc aacccgtgatt atcaatagca aatctgtcct gggthtcctg	1020
tctctgccgt ttattatcct gtcaattgtg atctcgcaca aacaggaaca aaaagcgtat	1080
aaattcaaag tgaagaaaaa cccgaacctg gcactgcgcg cgctggaaac ctatccggat	1140
tacaacgaag ccctgaaaga aaaagaatgc ttcacgtaca aactgggcga agaatttacc	1200
aaagcaggta aaaactggta tggcgaaggt tacatcaaat ttatcttcaa agatgttccg	1260
cgtctgaaac gtgaatttga aaaaggcgaa taa	1293

<210> 11

<211> 1188

<212> ADN

5 <213> *Heliobacter acinonychis*

<400> 11

atgaataaga aaccgctgat tattgctggc aacggggcaa gcatcaaaga cttagattat	60
gcgttggtcc cgaaagactt tgatgtattc cgatgtaatc aattctactt cgaggacaaa	120
tactatttag ggcgggaaat aaaaggggtg ttctttaacg cgcacgtctt cgatctccaa	180
atgaagatca ctaagccat agtcaaaaac ggggaatatc acccggacca catatattgc	240
acacatgtcg aaccgtacgg ttacgttaac ggaaaccagc aactcatgca agagtacctg	300
gaaaaacatt ttgtgggagt ccgaagcacg tacgcatacc tgaaagatct agagccattc	360
tttattctgc acagtaagta tcgcaacttc tacgaccagc acttcacaac gggcatcatg	420

ES 2 933 995 T3

atgctactgg tggccatcca attgggatac aaagaaatat acctgtgcgg aatagacttc	480
tacgaaaacg gattcggaca tttctacgag aaccaagggg gattctttga agaggatagc	540
gatccgatgc acgataagaa catagacatc caagcactgg aactggcaaa gaaatacgcg	600
aaaatctacg cactgggtacc gaacagcgcc ctagtgaaaa tgattccgtt gagcagccaa	660
aaaggagttc tggaaaaggt gaaggaccgg atcgggttgg gcgagtttaa gagagagaaa	720
ttcgggcaaa aagaattgga aagacagaag gaattagaac gacaaaaaga gctcgaacgc	780
caaaaggagc ttgaacgtca aaaggaactt gaacgacaaa aagagttgga gaggcagaaa	840
gaactcgaac gccaaaaaga attagagaga cagaaggaat tagagcgcca aaaggagctt	900
gagcgtcaaa aagaattaga gaggcagaag gagttagaaa ggcagaaaga actggagaga	960
cagaaagaac tcgaaaggca gaaggagtgt gaacgccaaa aagaactaga attagaacga	1020
tccttaaaag cactgattga agcgggtactc gcgagcaaag gcatccgcgg cgacaacctg	1080
ataatcgtaa gtttaaaaga cacctaccga ctgtttaaag ggggatttgc gttactcttg	1140
gacctgaagg cgctaaagtc aatcattaaa gcattcctga agagataa	1188

<210> 12

<211> 783

<212> ADN

5 <213> Campylobacter jejuni

<400> 12

atgggcaaaa aagtgattat tgcgggcaac ggcccagagcc tgaaagaaat tgattatagc	60
cgtctgccga acgattttga tgtgtttcgc tgcaaccagt tttatttcga agataaatat	120
tacctgggca aaaaatgcaa agcgggtgttc tataatccga tcctgttctt cgaacagtat	180
tacaccctga aacatctgat tcagaaccag gaatatgaaa ccgaactgat catgtgcagc	240
aactataacc aggcgcactc ggaaaacgaa aactttgtga aaaccttcta cgattatttt	300
ccggatgcgc atctgggcta tgattttttc aaacagctga aagatttcaa cgcgtacttc	360
aaattccacg aaatctatct caaccagcgt attaccagcg gcgtgtatat gtgcgcgggtg	420
gcgattgcgc tgggctataa agaaatttat ctgagcggca tcgattttta tcagaacggc	480
agcagctatg cgtttgatac caaacagaaa aacctgctga aactggcccc gaactttaaa	540
aacgataaca gccactatat tggccatagc aaaaacaccg atatcaaagc gctggaattt	600
ctggaaaaaa cctataaaat caaactgtat tgcctgtgcc cgaacagcct gctggccaac	660
tttattgaac tggcaccgaa tctgaacagc aacttcatca tccaggaaaa aaacaactat	720
accaaagata ttctgattcc gagcagcgaa gcgtatggca aattcagcaa aaacatcaac	780
taa	783

<210> 13

<211> 897

10 <212> ADN

<213> Streptococcus entericus

<400> 13

atgaagaaag tctacttctg ccatacgggc taccatctgc tgattaccct gtgcaaaatt	60
agcgttgaag aacaagttga aattattgtg ttcgataccg ttagtaatca tgaactgatt	120
gtccagaaaa tccgcgacgt gtttggttaac accacgggtgc tgttcgcaga acaaaatacc	180
gatttttcca ttctggaaat cgcgcgcgt acggacattt atgtgttcaa cgactggacc	240
ccgatcggcg cgtatctgcg taaaaacaaa ctgttttacc atctgatcga agatggttat	300
aactaccacg aatataacgt ttacgcgaat gccctgacca tgaaacgtcg cctgctgaac	360
ttcgtgctgc gtcgcgaaga accgtcaggc ttttcgcgtt atgttcgcag cattgaagtt	420
aaccgtgtca aatacctgcc gaatgattgc cgcaaaagca aatgggttga aaaaccgcgt	480
tctgccctgt tcgaaaatct ggtcccgaa cataaacaga aaatcatcac gatcttcggc	540
ctgaaaaact atcaagatag cctgcgcggt gtctcgtgctc tgaccagcc gctggtgcaa	600
gactactggg atcgcgacat taccacggaa gaagaacagc tggaatttta tcgtcaaata	660
gtggaatctt acggcgaagc tgaacaggtg tttttcaaaa ttcacccgcg tgataaagtt	720
gactatagct ctctgaccaa cgtcattttt ctgaagaaaa acgtcccgat ggaagtgtac	780
gaactgattg ccgattgtca ttttaccaaa ggtatcacgc acagttccac cgcactggac	840
ttcctgtcct gtgtggataa gaaaatcacc ctgaaacaaa tgaaagcaaa tagttaa	897

<210> 14

<211> 888

5 <212> ADN

<213> Haemophilus ducreyi

<400> 14

atgaaagaaa tgcctcatcat ctccaaccaa cgcattgttct tcctgtactg tctgctgacc	60
aataaaaaatg tcgaagacgt gttcttcatt tttgaaaaag gcgcgatgcc gaacaatctg	120
accagcattt ctcatctcat cgtgctggat cacagtaaata ccgaatgcta tgactttttc	180
tacttcaact tcatacagttg taaatatcgt ctgcgcggcc tggatgttta cgggtgcagac	240
catatcaaag gcgctaaatt tttcctggaa cgtcacccgt ttttcgtggt tgaagatggt	300
atgatgaact acagcaaaaa catgtacgca ttctctctgt tccgtaccgc caatccggtg	360
attctgccgg gcggttttca tccgaacgtt aaaaccatct tcctgacgaa agataatccg	420
attccggacc agatcgctca caaacgtgaa atcatcaaca tcaaaaccct gtggcaagcg	480
aaaaccgccg cggaaaaaac gaaaattctg agctttttcg aaatcgatat gcaggaaatt	540
tcagttatca aaaaccgctc gtttgcctct tatacccaac cgctgtcaga agataaactg	600
ctgacgggaag cggaaaaaat tgacatctat cgtaccattc tgacgaaata caaccattcg	660
cagaccgtta tcaaacgcga cccgcgcgat aaaaccgact ataaacaact gtttcgggat	720
gcctatgtca tgaaaggcac ctaccagagt gaactgctga cgctgctggg tgtcaacttc	780
aacaaagtga tcaccctggt ttccacggcg gtcttcgatt atccgaaaga aaaaatcgac	840
ttctacggca ccgcgggtgca tccgaaactg ctggatttct ttgactaa	888

<210> 15

<211> 1467

<212> ADN

<213> Alistipes sp.

5 <400> 15

```

atggccctgc tgagcgggtac cgccgcatgc tcagatgacg aagtctcgca gaacctgac 60
gtgattaatg gcggtgaaca ttttctgagc ctggatggtc tggcccgctgc aggtaaaatt 120
agcgtgctgg caccggctcc gtggcgtgtt acgaaagcag ctggtgatac ctggtttcgc 180
ctgagcgcaa ccgaaggtcc ggctggttac agcgaagtgg aactgtctct ggatgaaaat 240
ccgggtgccg cacgtagcgc acagctggcg tttgcctgtg gtgatgcgat tgtgcggttc 300
cgcctgagtc aaggcgcact gtccgctggt tatgattcac cggactatta cttttacgtt 360
accttcggca cgatgccgac cctgtatgcc ggtatccatc tgctgagcca cgataaacgc 420
ggctatgtct tttactcacg ttcgaaaacg tttgaccggc ccgaattccc ggcacgtgct 480
gaagttacca ccgcagctga tcgtaccgcc gatgcaaccc aggccgaaat ggaagcaatg 540
gctcgcgaaa tgaacgctgc catcctggaa attaaactctg cggatccgac cgccgtgttt 600
ggcctgtatg ttgatgacct gcgttgccgc attggctacg attgggtcgt ggcgcagggc 660
atcgacagtg ccggtgtcaa agtgagcatg ctgtctgatg gcaccggcac gtacaacaat 720
ttttataact acttcggtga cgcggccacg gcggaacaaa attgggaaag ttatgcgtcc 780
gaagttgaag ccctggattg gaatcacggc ggtcgttatc cggaaacccg ctcgctgccg 840
gaatttgaaa gctacacgtg gccgtattac ctgtctaccc gtccggatta tcgcctgggtg 900
gttcaggacg gcagtctgct ggaaagctct tgtccgttta ttaccgaaaa actgggtgaa 960
atggaaatcg aatccattca accgtatgaa atgctgtcag ccctgccgga aagttcccg 1020
aaacgccttt atgatatggc aggcctcgat tacgacaaat ttgcagctct gttcgatgcg 1080
tccccgaaga aaaacctgat tatcattggt acctctcatg cggatgatgc cagtgcacgt 1140
ctgcagcgtg attacgttgc acgcatcatg gaacagtatg gcgctcaata cgatgtcttt 1200
ttcaaacgcg acccggcaga caccacgtca gctggttatg aaacggaatt tccgggcctg 1260
accctgctgc cgggtcaaat gccgtttgaa atcttcgttt ggtccctgat tgatcgtgtc 1320
gacatgatcg gcggttatcc gtcaacggtc tttctgaccg ttccggtcga taaagtgcgc 1380
tttatTTTTg ccgcggatgc agcttctctg gtgcgtccgc tgaatatcct gttccgcgat 1440
gcgaccgacg ttgaatggat gcagtaa 1467

```

<210> 16

<211> 876

10 <212> ADN

<213> Campylobacter jejuni

<400> 16

atgaagaaag tgattatcgc cggcaatggt ccgagcctga aagaaattga ttattctcgt	60
ctgccgaatg atttcgacgt ctttcgctgc aaccagttct actttgaaga caaatattac	120
ctgggcaaaa aatgtaaagc cgtgttttat accccgaact ttttctttga acagtattac	180
acgctgaaac atctgattca gaaccaagaa tatgaaaccg aactgatcat gtgctcaaac	240
tacaatcaag cacatctgga aaacgaaaac ttcgtcaaaa cgttctacga ttacttccc	300
gacgctcacc tgggttacga tttctttaaa cagctgaaag aattcaacgc gtacttcaaa	360
ttccacgaaa tctacttcaa ccaacgtatc acctcaggcg tgtatatgtg tgcggttgcc	420
attgcactgg gttataaaga aatttacctg tcgggcacgc atttttatca gaatggtagc	480
tcttacgcct tcgacacgaa acaagaaaat ctgctgaaac tggcaccgga ttttaaaaac	540
gaccgctcac atttatattg ccactcgaaa aacaccgata tcaaagctct ggaattcctg	600
gaaaaaacgt acaaaatcaa actgtactgc ctgtgtccga atagtctgct ggctaacttt	660
atcgaactgg cgcgaacct gaattccaac ttcacatcc aggagaaaaa caactacacc	720
aaagatatcc tgatcccgag ttccgaagcg tacggcaaatt tagcaaaaa catcaacttc	780
aagaaaatta aaatcaaaga aaacgtgtat taaaaactga ttaaagatct gctgcgtctg	840
ccgtctgaca tcaaacatta ttttaaggt aaataa	876

<210> 17

<211> 939

<212> ADN

5 <213> Streptococcus agalactiae

<400> 17

atgacgaatc gcaaaatcta tgtctgccac accctgtacc atctgctgat ctgcctgtat	60
aaagaagaaa tctactcaaa tctggaaatt atcctgagca gcagcattcc ggatgtggac	120
aacctggaga aaaaactgaa aagcaaaacc atcaacatcc atattctgga agaactcctca	180
ggcgaatctg aagaactgct gagtgttctg aaagatgcag gtctgtctta cagtaaattc	240
gatagcaact gttcatctt caacgacgct acccogattg gccgtacgct gatcaaacac	300
ggatatttatt acaatctgat cgaagatggc ctgaactggt ttacctactc gattttcagc	360
cagaaactgt ggaaatacta cgtgaaaaaa tacatcctgc ataaaattca accgcacggc	420
ttttcccgct actgcctggg tatcgaagtg aacagtctgg ttaatctgcc gaaagatccg	480
cgttacaaaa aattcatcga agtcccgccg aaagaactgt tcgacaatgt tacggaatac	540
cagaaagaaa tggcgatcaa cctgtttggc gccgtccgtg tgtctattaa atccccgtca	600
gttctgggtcc tgaccagcc gctgtccatc gataaagaat ttatgtcata caacaacaaa	660
atcgaaacgt cggaagaaca attcaacttc taaaaagca tcgtgaacga atacatcaac	720
aaaggttaca acgtctacct gaaagtgcac ccgcgtgatg tgggtgacta ttctaaactg	780
ccggttgaaac tgctgccgag taacgtcccg atggaaatta tcgaactgat gctgaccggc	840
cgctttgaat gcggtattac ccatagcagc accgcctgg atttcctgac ctgtgtggac	900
aagaaaatta cgctggttga tctgaaagac attaaataa	939

<210> 18

<211> 1233

<212> ADN

<213> Bibersteinia trehalosi

5 <400> 18

```

atggaattct gcaaaatggc aacgacgcaa aaaatctgtg tctacctgga ctatgctacg      60
atcccgagcc tgaactacat cctgcacttt gcgcaacatt tcgaagatca ggaaaccatt      120
cgtctgtttg gcctgtcccg cttccacatt ccggaatcag tcatccagcg ctatccgaaa      180
gggtgtggttc aatttttaccc gaaccaggaa aaagacttca gcgcgctgct gctggccctg      240
aaaaacatcc tgatcgaagt taaacagcaa cagcgtaaatt gcgaaatcga actgcatctg      300
aacctgtttc actatcagct gctgctgctg ccgttcctga gtctgtatct ggataccag      360
gactactgtc atctgacgct gaaattttac gatgacggct ctgaagcgat tagtgccctg      420
caggaactgg cactggctcc ggatctggcg gcccaaatcc agtttgaaaa acaacagttc      480
gacgaactgg tcgtgaaaaa atcgttttaa ctgtcgctgc tgagccgcta tttttggggt      540
aaactgttcg aaagcgaata catttggttc aatcaagcaa tcctgcagaa agctgaactg      600
caaattctga aacaggaaat cagctctagt cgtcagatgg attttgcaat ttatcaacag      660
atgtccgacg aacaaaaaca gctgggtgctg gaaattctga acatcgatct gaataaagtt      720
gcttacctga aacaactgat ggaaaaccag ccgtcttttc tgttcctggg caccacgctg      780
tttaatatta cccaggaaac caaacgtgg ctgatgcaga tgcattgtga tctgatccaa      840
cagtattgcc tgccgagcgg ccagtttttc aacaataaag ccggctatct gtgtttttac      900
aaaggtcacc cgaacgaaaa agaaatgaac caaatgatcc tgtctcagtt caaaaacctg      960
atcgcgctgc cggatgacat tccgctggaa atcctgctgc tgctgggctg tattccgagt     1020
aaagtcggcg gttttgcatc ctcagctctg tttaacttca ccccggcgca gatcgaaaat     1080
attatctttt tcacgccgcg ttatttcgaa aaagataatc gcctgcacgc caccgaatac     1140
cgtctgatgc agggcctgat tgaactgggt tatctggacg ctgaaaaatc tgtgaccac      1200
tttgaaatca tgcaactgct gacgaaagaa taa                                1233

```

<210> 19

<211> 1221

<212> ADN

<213> Haemophilus parahaemolyticus

<400> 19

10

ES 2 933 995 T3

```

atgaccgaac agtacatcaa aaacgtggaa gtttacctgg attacgcgac catcccgacg      60
ctgaactact tctaccatth caccgaaaac aaagatgaca tcgccacgat tcgtctgttt      120
ggcctgggtc gcttcaacat cagtaaatcc atcatcgaaa gctacccgga aggcattatc      180
cgttactgcc cgattatctt tgaagatcaa accgcatttc agcaactgtt cattaccctg      240
ctgacggaag acagtttttg tcagtatcgc ttttaacttc atattaacct gtttcaactcc      300
tggaaaaatgc tgatcccgtt gctgcatatt atctggcagt ttaaacacaa agtcctggat      360
attaaactga acttctatga tgacggcagt gaaggtctgg tgacgctgtc caaaatcgaa      420
cagaactaca gctctgaaat cctgcaaaaa atcatcgata tcgactcaca gtcgttttat      480
gcagataaac tgtctttcct ggatgaagac attgctcgtt acctgtggaa cagtctgttt      540
gaatccattt attacctgct gaacgacttc ctgctgaaaa acgaaaaact gtcactgctg      600
aaaaactcga tcaataactg ccacatcatg gatctggaac gctacctgca gtttacccaa      660
gaagaaaaag actttttcaa cgaactgctg ggcatcaaca tccagagtct ggaagataaa      720
atcaaaatct tccagcagaa gaaaaccttt attttcacgg gtaccacgat cttcagcctg      780
ccgaaagaag aagaagaaac cctgtatcgt ctgcatctga acgcaatcct gaattatatt      840
caccogaacg gcaaatactt tattggcgat ggtttcacgc tggttatcaa aggtcatccg      900
caccagaaag aaatgaacag ccgcctggaa aaatcttttg aaaaagctgt catgctgccg      960
gataatatcc cgttcgaaat tctgtatctg atcggctgca aaccggacaa aattggcggg      1020
tttgtgagca cctcttactt cagctgtgat aagaaaaaca ttgcggacct gctgtttatc      1080
tctgcccgtc aagaagaagt tcgcaaaaac gattacctgt ttaacatcca gtaccaactg      1140
cgtgacatga tgattaaaac cggttttatc caggaagaaa aaacgcactt ctactcagat      1200
atcccgatct tcatctcgta a                                     1221

```

<210> 20

<211> 903

<212> ADN

5 <213> Haemophilus somnus

<400> 20

```

atgaaatata acatcaaaat taaagctatc gtcacgtgtg cgagcctgcg tatgctgctg      60
atcttcctga tgctgaataa ataccacctg gatgaagttc tgtttgtctt caacgaaggc      120
ttcgaactgc ataaaaaata caaaatcaaa cactatgtgg cgattaaaaa gaaaattacc      180

```

ES 2 933 995 T3

```

aaattctggc gtctgtacta caaactgtac ttctaccgtt tcaaaattga ccgcatcccg 240
gtttatggcg cagatcatct gggttggacc gactattttc tgaaatactt cgattttctac 300
ctgattgaag acggcatcgc taacttctcc ccgaaacggt acgaaattaa cctgacgcgc 360
aatatcccg tctttgggtt ccataaaacc gtgaagaaaa ttacctgac gagtctggaa 420
aatgttccgt ccgatattcg tcataaagtc gaactgatca gcctggaaca cctgtggaaa 480
acccgcacgg cgcaggaaca acacaacatc ctggatttct ttgcctttaa tctggacagc 540
ctgatctctc tgaaaatgaa aaaatacatc ctgttcaccc agtgcctgtc agaagatcgc 600
gtcatttcgg aacaggaaaa aatcgcgatc taccaacata tcatcaaaaa ctacgatgaa 660
cgtctgctgg ttatcaaacc gcacccgcgc gaaaccacgg actatcagaa atactttgaa 720
aatgtcttcg tgtaccaaga tgtggttccg agcgaactgt ttgaactgct ggacgtgaac 780
ttcgaacgtg ttattaccct gttttctacg gccgtgttca aatatgatcg caatatcggt 840
gacttctacg gtacgcgcac ccacgacaaa atctatcaat ggttcggcga catcaaatc 900
taa 903

```

<210> 21

<211> 1146

<212> ADN

5 <213> *Vibrio harveyi*

<400> 21

```

atggattctt cgcgggaaaa caccagctct acgctggaaa ttacatcga ttcagcaacc 60
ctgccgtcgc tgcagcacat ggtgaaaatt atcgacgaac aaagtggcaa caaaaaactg 120
atcaactgga aacgttatcc gatcgatgac gaactgctgc tggataaaat caacgctctg 180
agcttttctg ataccacgga cctgaccggt tatatggaaa gtattctgct gatcggcgat 240
attaaacgcg tggttattaa cggtaatagt ctgtccaact acaatattgt cggcgtgatg 300
cgctccatca acgcctggg tctggatctg gacgttgaaa tcaattttta tgatgacggt 360
tcagcagaat atgtccgtct gtacaacttc tcgcagctgc cggaagctga acgcgaactg 420
ctggtgtcaa tgcgaaaaa caatattctg gcggccgtta acggcatcgg ttcttatgat 480
agcggctctc cggaaaatat ttacggtttt gcgcagattt atccggccac ctaccacatg 540
ctgcgtgcgg acattttcga tacggacctg gaaatcggcc tgattcgcga tatcctgggt 600
gacaacgtca aacagatgaa atggggccaa tttctgggtt tcaacgaaga acagaaagaa 660
ctgttttatc aactgaccag cttcaaccgg gataaaatcc aggcgcaata caaagaatct 720
ccgaacaaaa acttcgtttt cgtcggcacc aacagtcgtt ccgcaacggc tgaacagcaa 780
atcaacatca tcaagaagc caaaaaactg gatagcgaat ttatcccgaa cagcatcgat 840
ggctatgacc tgtttttcaa aggtcatccg agcgcgacct acaaccagca aattgttgat 900

```

ES 2 933 995 T3

gcccacgaca tgaccgaaat ctataatcgc acgccgtttg aagtcctggc aatgacgagt 960
 tccctgccgg atgctgtggg cggatatggg tcatcgctgt ttttctcact gccgaaaacc 1020
 gtggaaacga aattcatttt ctataaaagt ggcaccgata ttgaatccaa tgcgctgac 1080
 caggttatgc tgaaactggg tatcattacg gacgaaaaag tgcgctttac gacggacatc 1140
 aaataa 1146

<210> 22

<211> 1452

<212> ADN

5 <213> Alistipes sp.

<400> 22

atggccagct gttctgatga cgataaagaa cagacggggt ttcaaatacga cgatggctct 60
 ggtttcctga gtctggatgc agctgcgcgt agtggctcca ttgccatcac cgcaacaat 120
 tcatggtcgg tgacgcagga taaagacagc gaatggctga ccctgagcac cacgtctggt 180
 gcagcaggtc gtaccgaaat tggatatcatg ctggaagcga acccgggcga agctcgtaat 240
 gcgggtctga cctttaactc tggcggtcgc acgtatccgt tcgtgattac ccagagtgcc 300
 catgttacgg cagattttga cgatgctgac cactgctttt atatcacctt tggtaacctg 360
 ccgacctgt atgcaggtct gcatgtgctg tcccacgata aaccgtcata tgtgtttttc 420
 cagcgttccc aaacctttcg cccggaagaa ttcccggccc atgcagaagt tacgattgct 480
 gcggatccgt cagctaatac gaccgatgaa gacatggaac gtatgcgcac ggccatgaaa 540
 cagcaaattc tgaataatcaa cgttgaagat ccgaccgcag tttttggcct gtatgtcgac 600
 gatctgcgtt gtggcatttg ttacgattgg ttctgcgcc agggtatcga cagtaccgc 660
 gtgaaagtta gtatgctgtc cgatggcacc ggcacgtaca acaacttcta caactacttc 720
 ggcgatccgg ccaccgcaga acaaaactgg gaaaattacg ccgcacaggt ggaagcgctg 780
 gattggcaac acggcggtcg ttttccggaa acccgcatgc cggatgggtt tgacttctat 840
 gaatggccgt attacctggc aacgcgtccg aactaccgcc tggttctgca ggacgatgac 900
 ctgctggaag cgacgtctcc gtttatgacc gaacgtctgc agcaaatgcg caccgaatcg 960
 aaacagccgt atgaactgct ggccagcctg ccggctgaag ccgctcaacg ctttttccgt 1020
 atggctggct ttgattacga cgcgtttgct gcgctgttcg atgccagccc gaagaaaaac 1080
 ctggtcatta tcggcacgtc acatacctcg gaagaaagcg aagcacagca agccgcatat 1140
 gtggaacgta ttatcggcga ttatggtacc gcctacgaca ttttctttaa accgcaccog 1200
 gcagatagct ctagttccaa ctacgaagaa cgctttgaag gtctgaccct gctgccgggt 1260
 cagatgccgt ttgaaatttt cgtctggtcg ctgctggata aagtggacct gatcggcgg 1320
 tattcatcga cgggttttct gaccgtcccg gtggaaaaaa ccggctttat tttcgtctcg 1380
 aatgctgaaa gcctgccgcg ccgctgaac gttctgttcc gtaatgcgga acatgtccgc 1440
 tggatccagt aa 1452

<210> 23

<211> 1452

<212> ADN

<213> Alistipes shahii

<400> 23

atggacgatg gcaccccgag tgtcagcatc aacggcggca ccgacttcct gagcctggac	60
cacctggcac gcagcggcaa aatcacggtc aacgcaccgg ctccgtggtc tgtgaccctg	120
gccccggaaa attacggcca ggatgaaaaa ccggactggc tgaccctgag cgccgaagaa	180
ggcccggcag gttatagcga aatcgatgtt acctttggcg aaaaccggg tccggcccg	240
tccgcatcac tgctgttcag ctgcgatggt aaaaccctgg cctttacggt ttcgcagagc	300
gcaggcggta cgggtttcga tgctccggac tattactttt atatttcggt cggcaccatg	360
ccgacgctgt actcgggtct gcatctgtg agccacgata aaccgtctta tgttagttac	420
gaacgtgcga gcacctttga tgcggccgaa ttcccgacc gcgcgtttgt ctatccggtg	480
gccgatccga ccgggtcatgc aaccaacgaa gaactgcgtg cgatgagcga agccatgaaa	540
cgtcgcatcc tggaaattaa tgcagaagat ccgaccgctg ttttcgggtct gtgggtcgat	600
gacctgcgtt gccgcctggg ctacgattgg tttgtggctc aaggatcga ctctgcgcgc	660
gtgaaagtta cgatgctgag tgatggcacc gcgacgtata acaattttca taactacttc	720
ggtgacgcag ctaccgccga acagaactgg aatgattatg cggccgaagt tgaagcactg	780
gactggaatc atggcggctg ttatccggaa acccgtgcc cggaagaatt cgcctctac	840
acctggccgt attacctgtc aacgcgtccg gattatcgcc tgatgctgca aaacagctct	900
ctgatggaaa gttcctgtcc gtttatcgca gatgcctgg cagctatgaa aatggaatcc	960
gtgcagccgt atgaactgct gacggcactg ccggaagctt caaaacagca attctatcgt	1020
atggccaaat ttgattacgc acgctttgct ggcctgttcg acctgtctcc gaagaaaaac	1080
ctgattatca ttggtacctc tcattcatcg gcggccagt aacagcaaca ggcagcttac	1140
gtcgaacgta tcattcaaca gtatggcagt gattacgaca ttttctttaa accgcacccg	1200
gcagatagct ctagtgctgg ttatccggac cgctttgaag gtctgacct gctgccgggt	1260
cagatgccgt ttgaaatctt cgtttgggcg ctgctggata aaatcgacat gattggcgggt	1320
tatccgtcca ccacgtttat ttcagtgcg ctggataaag ttggctttct gttcgcggcc	1380
gatgccgacg gtctgggtccg cccgctgaat atcctgttcc gtgacgctgc aaatgtcgaa	1440
5 tggattcaat aa	1452

<210> 24

<211> 1206

<212> ADN

<213> Actinobacillus suis

10 <400> 24

ES 2 933 995 T3

```

atggaacgca cgccgcaact gcaagcggcg gacattttaca ttgacttcgc aacgatcccg      60
agcctgagct actttctgca ctttctgaaa cataaacacg atgatcagcg tctgcgtctg      120
ttcagcctgg ccggttttga aatgccgcaa accctgattg aacagtatga aggcattatc      180
cagttctcgc gcaacgtgga acataatggt gaaccgctgc tggaacagct gcaaacgatc      240
ctgtcacaag aaggtaaaca gtttgaactg catctgcacc tgaacctgtt tcattcgttc      300
gaaatgtttc tgaatctgag cccgacctac acgcagtaca aagaaaaaat ctctaaaatc      360
gttctgcacc tgtatgatga cggcagtgaa ggtgtcatga aacagtacca actgcagaaa      420
agctctagtc tggcgcagga tctggcggcc accaaagcat ctctggttag cctgttcgaa      480
aacggcgaag gttcgttttag ccagattgat ctgatccgtt atgtctggaa tgctgtgctg      540
gaaaccattt attacctgct gtctgatcac tttctgctgg acgaaaaact gcagccgctg      600
aaagcagaac tgggccatta ccaactgctg aacctgagtg cttatcagta cctgtcctca      660
gaagatctgc tgtggctgaa acagattctg aaaatcgaca ccgaactgga aagcctgatg      720
caaaaactga cggcgcagcc ggtgtatttc tttagcggta ccacgttttt caacatcagt      780
ttcgaagata aacaacgtct ggcgaatata catgccattc tgatccgcga acacctggac      840
ccgaactccc agctgtttat tggcgaaccg tacctgtttg tcttcaaagg tcatccgaac      900
tcaccggaaa ttaatcagcg cctgcgtgaa tattaccgga acgttatctt cctgccggaa      960
aatattccgt ttgaaatcct gacctgctg ggcttctccc cgcaaaaaat tggcgggttt      1020
gcgctcaacga tccacgttaa ttccgaacag tcaaaaactgg ccaaactgtt tttcctgacc      1080
tcgacggatg aacaagaacg ccagctgagc gacggttata ttaaacaata cgcactggct      1140
caggctatgc tggaaatgca actggtctcg caagaacaag tctattactg ctcgctgtcg      1200
tcgtaa                                           1206

```

<210> 25

<211> 1206

<212> ADN

5 <213> Actinobacillus capsulatus

<400> 25

```

atggaacgca tcccgcaact gcaagctgtc gatattttaca ttgacttcgc cagatcccg      60
agcctgtcct actttctgca ctttctgaaa cataaacacg atcatcagcg tctgcgcctg      120
ttcagcctgg cgcgttttga aatgccgcag accgtcattg aacaatatga aggcattatc      180
cagttctcac gcaacgtgga acacaatggt gaacaactgc tggaacagct gcaaacgatc      240

```

ES 2 933 995 T3

ctgtcgcagg aaggtaaaca atttgaactg cacctgcac tgaacctgtt tcacagtttc 300
gaaatgtttc tgaatctgtc cccgacctac acgaaataca aagaaaaaat ctcaaaaatc 360
gttctgcac tgtatgatga cggctcggaa ggtgtcatga aacagtacca actgcagcaa 420
agtaactccc tggcacagga tctggctagc accaaagcgt cactgggttc gctgttcaaa 480
aacggcgaag gtgccttttc tcagattgat ctgatccgtt atgtctggaa tgcagtgtcg 540
gaaacccact attacctgct gtcagaccac tttctggccc atgaaaaact gcagccgctg 600
aaaattgaac tgggccatta ccagctgctg aatctgtctg cctatcaata cctgagctct 660
gaagatctgc tgtggctgaa acaaattctg aaaatcgacg cagaactgga aagtctgatg 720
cataaactga ccacgcagcc ggtgtatttc tttagcggta ccacgttttt caacatttcg 780
ttcgaagata aacagcgtct ggccaatata cacgcaattc tgatccgcga acatctggac 840
ccgaacagtc agctgtttat cggcgaaccg tacctgtttg ttttcaaagg tcacccgaac 900
tccccggaaa ttaatcaggc tctgcgcgaa tattaccoga acgcgatctt cctgccggaa 960
aatattccgt ttgaaatcct gacctgtctg ggcttcagcc cgcagaaaat tggcgggttt 1020
gcttctacga tccatgtgaa cagcgaacaa tctaaactgg cgaaactgtt tttcctgacc 1080
agtacggatg aacaggaacg taatcgctcc gacgggtata ttaaacagta cgcgctggcc 1140
caagcaatgc tggaaatgca actggtctcg caagaacaag tctactactg ctgctgtctg 1200
tcgtaa 1206

<210> 26

<211> 936

<212> ADN

5 <213> Haemophilus somnus

<400> 26

atgttccgtg aagacaatat gaacctgatt atctgctgta cgcgctgca agtgattatc 60
gccgaaaaaa ttatcgaacg ctatccggaa cagaaatttt atggcgttat gctggaatca 120
ttctacaacg ataaattcga cttctacgaa aacaaactga aacatctgtg ccacgaattt 180
ttctgtatca aaatcgcacg tttcaaactg gaacgtata aaaacctgct gtcactgctg 240
aaaatcaaaa acaaaacctt cgatcgtgtc ttctgggcta acatcgaaaa acgctacatc 300
catatcatcc tgtcgaacat tttctttaaa gaactgtaca ccttcgatga cggcacggcg 360
aacatcgccc cgaatagtca tctgtatcaa gaatacgatc actccctgaa aaaacgtatt 420
accgacatcc tgtgccgaa ccattacaac agcaacaaag tgaaaaacat cagcaaactg 480
cactactcta tctaccgctg caaaaacaac atcatcgata acatcgaata catgccgctg 540
tttaacctgg agaaaaata cacggcacag gataaaagta tttccatcct gctgggtcaa 600
ccgattttct atgacgaaga gaaaaacatt cgtctgatca aagaagtcac cgccaaattc 660

ES 2 933 995 T3

aaaatcgatt actacttccc gcacccgcgc gaagattact acatcgacaa cgtgtcttac 720
atcaaaaccc cgctgatctt tgaagaatth tacgcggaac gttcaatcga aaattcgatc 780
aaaatctata cctttttcag ctctgccgtg ctgaacatcg ttacgaaaga aaatattgat 840
cgcatctacg cactgaaacc gaaactgacg gaaaaagcgt atctggattg ttacgacatc 900
ctgaaagatt tcggtatcaa agttatcgac atctaa 936

<210> 27

<211> 1200

<212> ADN

5 <213> Haemophilus ducreyi

<400> 27

atgctgattc aacagaacct ggaaatctac ctggactacg caaccatccc gagcctggcc 60
tgctttatgc acttcattca acacaaagat gacgtcgata gtattcgtct gtttggcctg 120
gcacgcttcg atatcccgcga gtccattatc gaccgttacc cggctaacca cctgttttat 180
cacaacatcg ataatcgcgga cctgaccgca gtgctgaacc agctggcgga tattctggcc 240
caggaaaata aacgttttca aatcaacctg catctgaacc tgtttcacag cattgacctg 300
tttttcgcta tttatccgat ctaccagcaa tatcagcata aaatttctac catccagctg 360
caactgtacg atgacggcag cgaaggattt gttacgcagc attctctgtg caaaattgcg 420
gatctggaac agctgatcct gcaacacaaa aacgtgctgc tggaaactgct gaccaaaggc 480
acggccaacg ttccgaatcc gaccctgctg cgttatctgt ggaacaatat tatcgattca 540
cagtttcatc tgatctcgga ccattttctg caacacccga aactgcaacc gctgaaacgt 600
ctgctgaaac gctacaccat tctggatttt acgtgttacc cgcgcttcaa tgccgaacag 660
aaacaactgc tgaagaaat tctgcatatc tcaaacgaac tggaaaatct gctgaaactg 720
ctgaaacagc acaacacctt tctgttcacg ggcaccacgg cgtttaatct ggatcaggaa 780
aaactggacc tgctgaccca actgcatatc ctgctgctga acgaacacca gaatccgcat 840
tcaacgcact acattggcaa caattatctg ctgctgatca aaggatcatg aaactcgccg 900
gctctgaatc ataccctggc gctgcacttt ccggatgcga ttttctgcc ggccaatatt 960
ccgtttgaaa tcttcgcat gctgggcttt acgccgaaca aaatgggagg tttcgccagc 1020
acctcttaca ttaattatcc gacggaaaac atcaatcacc tgtttttctt gaccagtgat 1080
cagccgtcca ttcgcacgaa atggctggac tacgaaaaac aatttggctt gatgtattcc 1140
ctgctggcaa tgcagaaaat caacgaagat caggcgttta tgtgcacat tcacaattaa 1200

<210> 28

<211> 1494

10 <212> ADN

<213> Photobacterium leiognathi

<400> 28

ES 2 933 995 T3

atgtgtaacg ataatcaaaa tacggtcgat gttgttgtga gcaccgttaa cgataacgtc	60
atcgaaaaca acacgtacca agttaaacccg atcgataccc cgaccacgtt tgacagttaac	120
tcctggattc agacgtgcgg cccccgatc ctgaaagatg acgaaaaata ttcactgtcg	180
tttgatttcg tcgccccgga actggatcag gacgaaaaat tctgtttcga atttaccggc	240
gatgttgacg gtaaacgtta tgtcacgcag accaacctga cggtggttgc accgaccctg	300
gaagtttacg tcgatcatgc tagtctgccg tcctgcagc aactgatgaa aatcatccag	360
cagaaaaacg aatactcaca gaatgaacgt ttcatttcgt ggggccgcat cggctcgacg	420
gaagataacg cggaaaaact gaatgcccat atttatccgc tggcaggcaa caatacctca	480
caggaaactgg tggatgcagt gatcgattac gctgactcga aaaaccgtct gaatctggaa	540
ctgaacacga ataccgcga cagctttccg aacctggccc cgattctgcg cattatcagc	600
tctaaaagca acatcctgat ctctaacatc aacctgtacg atgacggcag tgctgaatat	660
gtgaacctgt acaattggaa agataccgaa gacaaatccg tgaaactgag cgattctttc	720
ctggttctga aagactactt taacgggtatt agttccgaaa aaccgagcgg catctatggt	780
cgctacaact ggcatacaact gtataatacg tcttattact tcctgcgtaa agattacctg	840
accgttgaa cgcagctgca cgacctgcgc gaatatctgg gcggtagtct gaaacaaatg	900
tcctgggatg gcttttcaca gctgtcgaaa ggtgacaaag aactgttcct gaacattgtc	960
ggctttgatc aggaaaaact gcagcaagaa taccagcaat cagaactgcc gaatttcgtg	1020
tttacgggca ccacgacctg ggcaggcggg gaaaccaaag aatattacgc tcagcaacag	1080
gtgaacgtcg tgaacaatgc gattaatgaa accagcccgt attacctggg ccgtgaacat	1140
gacctgtttt tcaaagggtca cccgcgcggc ggtattatca atgatattat cctgggcagt	1200
ttcaacaata tgattgacat cccggccaaa gtgtcctttg aagttctgat gatgacgggt	1260
atgctgccgg ataccgtggg cggatttgcg tcatcgctgt atttttagcat cccggccgaa	1320
aaagtctctt tcattgtgtt taccagctct gatacgatca ccgatcgtga agacgcgctg	1380
aaatctccgc tgggtgcagg tcatgatgacc ctgggcattg ttaaagaaaa agatgtgctg	1440
ttctggtcgg atctgccgga ttgttcctcg ggtgtttgta ttgctcagta ttaa	1494

<210> 29

<211> 1497

<212> ADN

5 <213> Photobacterium sp.

<400> 29

atgagtgaag aaaacaccca gtccattatt aaaaacgaca tcaacaaaac catcatcgat	60
gaagaatacg ttaacctgga accgatcaac cagtctaaca tcagttttac caaacatagc	120
tgggtccaga cctgcgggtac gcagcaactg ctgacggaac aaaacaaaga atcaatttcg	180

ctgagcgtgg ttgcgccgcg tctggatgac gatgaaaaat actgtttcga tttcaacggt	240
gttagtaata aagcgcaaaa atacatcacc aaagtcacgc tgaatgtcgt ggcaccgtct	300
ctggaagttt atgtggatca tgctagtctg ccgaccctgc aacaactgat ggatattatc	360
aaatcggaag aagaaaaccc gaccgcacag cgttacattg cttggggccg catcgtgccg	420
acggacgaac agatgaaaga actgaatatt accagctttg cgctgatcaa caatcacacg	480
ccggccgatc tggttcagga aattgtcaaa caggcgcaaa ccaaaccatcg tctgaacgtg	540
aaactgagca gcaatacggc ccaactcgtt gacaatctgg ttccgattct gaaagaactg	600
aacagcttca acaatgtgac cgttacgaat atcgatctgt atgacgatgg cagcgcggaa	660
tatgttaacc tgtacaattg gcgcgacacc ctgaacaaaa cggataatct gaaaattggc	720
aaagactatc tggagatgt cattaacggt atcaatgaag ataccagcaa caccggcacg	780
agttccgtgt acaattggca gaaactgtat ccggctaact accattttct gcgtaaagat	840
tatctgaccc tggaaaccgtc cctgcacgaa ctgcgcgact acattggtga ttcactgaaa	900
cagatgcaat gggacggcct caaaaaattc aactcgaaac agcaagaact gtttctgagc	960
atcgtgaatt tcgataaaca gaaactgcaa aacgaataca attcatcgaa cctgccgaat	1020
tttgtgttca ccggtaccac ggtttgggca ggcaaccacg aacgcgaata ctacgctaaa	1080
cagcaaatca acgttatcaa caacgccatc aacgaaagct ctccgcatta tctgggtaat	1140
tcctacgacc tgtttttcaa aggccaccgc ggcggtggca ttatcaacac cctgatcatg	1200
cagaattatc cgtcaatggt cgatattccg tccaaaatct catttgaagt gctgatgatg	1260
accgacatgc tgcgggatgc cgtggcaggt attgcgagtt ccctgtactt cacgatcccg	1320
gccgaaaaaa tcaaatcat cgttttcacc tctacggaaa ccattacgga tcgtgaaacc	1380
gccctgcgta gtccgctggt ccaggatgat attaaactgg gcatcgtgaa agaagaaaat	1440
gtgctgttct gggcggacct gccgaattgc gaaacgggtg tctgtattgc tgtctga	1497

<210> 30

<211> 1449

<212> ADN

5 <213> Photobacterium leiognathi

<400> 30

atgaacgata atcaaaatac ggtggacgtg gtggtctcaa ccgtcaacga taacgtgatc	60
gaaaacaaca cgtaccaagt caaacgatc gatacccga ccacgttcga ctcatactcg	120
tggattcaga cgtgcggcac cccgatcctg aaagatgacg aaaaatatag cctgtctttt	180
gatttcgttg ccccggaact ggatcaagac gaaaaattct gtttcgaatt taccggcgat	240
gtggatggta aacgttatgt gacgcagacc aacctgacgg tggttgcacc gaccctggaa	300
gtttacgtcg atcatgcttc actgccgtcg ctgcagcaac tgatgaaaat catccagcag	360

ES 2 933 995 T3

```

aaaaacgaat acagccagaa tgaacgcttt atttcttggg gccgtatccg cctgacggaa      420
gataacgcgg aaaaactgaa tgcccatatt tatccgctgg caggcaacaa taccagccag      480
gaactggtgg acgcagttat cgattacgct gactctaaaa accgtctgaa tctggaactg      540
aacacgaata ccggccacag tttccgtaac attgcgccga tcctgcgcgc caccagctct      600
aaaaacaaca tcctgatctc caacatcaac ctgtacgatg acggtagtgc tgaatatgtg      660
tcctgtaca actggaaaga taccgacaat aaatcacaga aactgagtga ttcctttctg      720
gttctgaaag actacctgaa tggcatcagt tccgaaaaac cgaacggtat ttatagcatc      780
tacaattggc atcagctgta tcaactcatc tattacttcc tgcgtaaaga ttacctgacg      840
gtggaacca aactgcacga cctgcgcgaa tatctggggc gttcactgaa acaaatgtcg      900
tgggatacct ttagccagct gtctaaaggc gacaaagaac tgttcctgaa cattgttggc      960
tttgatcagg aaaaactgca gcaagaatac cagcaaagcg aactgccgaa tttcgtcttt      1020
acgggcacca cgacctgggc aggcggtgaa accaaagaat attacgctca gcaacaggcg      1080
aacgtcgtga acaatgcgat taatgaaacc tctccgtatt acctgggccc tgaacatgac      1140
ctgtttttca aaggtcaccg gcgcggcggt attatcaatg atattatcct gggctcatcc      1200
aacaatatga ttgacatccc ggccaaagtt tcgtttgaag tcctgatgat gacgggtatg      1260
ctgccggata ccgttggcgg tattgcgagc agcctgtatt ttagtatccc ggccgaaaaa      1320
gtgtccttca ttgtttttac cagttccgat acgatcaccg atcgcgaaaga cgcgctgaaa      1380
agtccgctgg tccaagtgat gatgaccctg ggcattgtga aagaaaaaga tgtgctgttc      1440
tggtgctaa                                     1449

```

<210> 31

<211> 2028

<212> ADN

5 <213> Photobacterium damsela

<400> 31

```

atgaaaaaga tcctgaccgt cctgagcatc tttatcctga gcgcctgtaa tagcgacaac      60
acctctctga aagaaaccgt ctccagcaac agcgcggatg tggttgaaac ggaaacctat      120
cagctgaccc cgattgacgc cccgagcagc tttctgagcc attcttggga acagacgtgc      180
ggcaccocga tcctgaatga aagtgataaa caagcgattt cctttgactt cgtggccccg      240
gaactgaaac aggatgaaaa atactgtttc acgttcaaag gcatcaccgg tgaccaccgc      300
tacattacga acaccaccct gaccgttgtg gcaccgacgc tggaaagtga tatcgatcat      360
gctagtctgc cgagcctgca acaactgatt cacattatcc aggcgaaaga tgaatacccg      420
tcaaaccaac gctttgtttc gtggaaacgt gttaccgtcg atcgggacaa cgccaataaa      480
ctgaatatcc atacctatcc gctgaaaggc aacaatacgt caccggaaat ggttgcggcc      540

```

ES 2 933 995 T3

```

atcgatgaat atgcacaatc gaaaaaccgc ctgaatatgt aattttacac gaataccgct      600
catgtcttca acaatctgcc gccgattatc cagccgctgt acaacaacga aaaagtcaaa      660
atttcacaca tctcgctgta cgatgacggt agttccgaat atgtgagtct gtaccagtgg      720
aaagataccc cgaacaaaat tgaaacgctg gaaggcgaag tgagcctgct ggcaaattat      780
ctggctggca ccagcccgga tgcaccgaaa ggcatgggta accgttataa ttggcataaa      840
ctgtacgata ccgactatta ctttctgcgc gaagattatc tggacgtgga agcgaacctg      900
cacgatctgc gtgactacct gggttcatcg gcaaaacaga tgccgtggga tgaatttgct      960
aaactgagtg actcccagca aaccctgttt ctggatatcg ttggcttcga caaagaacag     1020
ctgcaacaac agtattcaca atcgccgctg ccgaatttta tttttaccgg caccaccacc     1080
tgggcggggc gtgaaacgaa agaatattac gcccaacagc aagtgaacgt tattaacaat     1140
gccatcaatg aaaccagccc gtattacctg ggcaaagatt acgacctgtt tttcaaaggt     1200
catccggcag gcggtgtgat caacgatatt atcctgggca gttttccgga catgattaat     1260
atcccggtca aaatttcctt cgaagtgtcg atgatgaccg atatgctgcc ggacacggtt     1320
gcaggtatcg ctagctctct gtattttacc attccggcgg ataaagtga ctttatcggt     1380
ttcacgagtt ccgatacgat taccgaccgt gaagaagccc tgaaaagccc gctggtccag     1440
gtgatgctga ccctgggcat cgtcaaagaa aaagatgtgc tgttctgggc agaccacaaa     1500
gttaatagca tggaagtcgc gattgatgaa gcctgcaccc gcattatcgc aaaacgtcag     1560
ccgacggctt ctgatctgcg cctggtgatt gcgattatca aaacgatcac cgatctggaa     1620
cgtattggcg acgttgccga atctattgcg aaagtcgcgc tggaatcttt ttctaacaaa     1680
cagtacaatc tgctggttag cctggaatct ctgggtcaac ataccgtgcg catgctgcac     1740
gaagtcttgg atgcattcgc tcgtatggac gtcaaagcag ctatcgaagt gtatcaggaa     1800
gatgaccgca tcgatcaaga atacgaaagt attgtccgtc agctgatggc ccacatgatg     1860
gaagatccgt catcgattcc gaacgttatg aaagtcatgt gggcgggccc ttccatcgaa     1920
cgcgttggtg atcgttgcca gaatatttgt gaatacatca tctacttcgt gaaaggcaaa     1980
gatgttcgcc acaccaaaacc ggatgacttc ggtacgatgc tggactaa                2028

```

<210> 32

<211> 1533

<212> ADN

5 <213> Photobacterium damsela

<400> 32

```

atgaaaaaga tcctgaccgt cctgagcatc tttatcctga gcgcctgtaa tagcgacaac      60
acctctctga aagaaaccgt ctccagcaac agcgcggatg tgggtgaaac ggaaacctat     120
cagctgaccc cgattgacgc cccgagcagc tttctgagcc attcttggga acagacgtgc     180

```

ES 2 933 995 T3

```

ggcaccocga tcctgaatga aagtgataaa caagcgatth cctttgactt cgtggccocg 240
gaactgaaac aggatgaaaa atactgtttc acgttcaaag gcatcaccgg tgaccaccgc 300
tacattacga acaccaccct gaccgttggtg gcaccgacgc tggaaagtgt tatcgatcat 360
gctagtctgc cgagcctgca acaactgatt cacattatcc aggcgaaaga tgaatacccg 420
tcaaaccaac gctttgtttc gtggaaacgt gttaccgtcg atgcggacaa cgccaataaa 480
ctgaatatcc atacctatcc gctgaaaggc aacaatacgt caccggaaat ggttgccggc 540
atcgatgaat atgcacaatc gaaaaaccgc ctgaatattg aattttacac gaataccgct 600
catgtcttca acaatctgcc gccgattatc cagccgctgt acaacaacga aaaagtcaaa 660
atttcacaca tctcgctgtg cgatgacggt agttccgaat atgtgagtct gtaccagtgg 720
aaagataccc cgaacaaaat tgaaacgctg gaaggcgaag tgagcctgct ggcaaattat 780
ctggctggga ccagcccgga tgcaccgaaa ggcatgggtg accgttataa ttggcataaa 840
ctgtacgata ccgactatta ctttctgcgc gaagattatc tggacgtgga agcgaacctg 900
cacgatctgc gtgactacct gggttcatcg gcaaaacaga tgccgtggga tgaatttgct 960
aaactgagtg actcccagca aacctgttt ctggatatcg ttggcttcga caaagaacag 1020
ctgcaacaac agtattcaca atcgccgctg ccgaatttta tttttaccgg caccaccacc 1080
tgggcggggc gtgaaacgaa agaataattac gcccaacagc aagtgaacgt tattaacaat 1140
gccatcaatg aaaccagccc gtattacctg ggcaaagatt acgacctgtt tttcaaagg 1200
catccggcag gcggtgtgat caacgatatt atcctgggca gttttccgga catgattaat 1260
atcccggtgta aaatttcctt cgaagtgtcg atgatgaccg atatgctgcc ggacacggtt 1320
gcaggtatcg ctagctctct gtattttacc attccggcgg ataaagtga ctttatcggt 1380
ttcacgagtt ccgatacgat taccgaccgt gaagaagccc tgaaaagccc gctggtccag 1440
gtgatgctga ccctgggcat cgtcaaagaa aaagatgtgc tgttctgggc agacctgccg 1500
gactgctcgt ctggtgtgtg tatcgacaaa taa 1533

```

<210> 33

<211> 1269

<212> ADN

5 <213> *Helicobacter acinonychis*

<400> 33

```

atggggacca ttaaaaagcc cttaatcata gcaggaaatg gtccatcaat taaggaccta 60
gactatgctt tattttccaa agacttcgat gtctttcgct gcaaccagtt ttacttcgag 120
gataaatatt acctaggacg cgaaataaaa ggagtgttct ttaacccttg tgtattaagc 180
agtcaaatgc aaacagtgca ataccttatg gacaatggcg aatatagcat agaacgcttc 240
ttttgcagtg tttcaacaga tcgccacgat tttgatgggg attaccaaac gattttaccg 300

```

ES 2 933 995 T3

gtagacgggtt atttaaaagc acactatccg ttcgtctgcg atacattcag ottattcaaa 360
 gggtcacgaag aaatcttaaa acacgtgaaa taccacctga aaacgtacag caaagaactt 420
 agtgcgggtg tcttaatggt attgagtgcg gtggtattag gatacaaaga aatataccta 480
 gtaggaatcg acttcggcgc ctcatcttgg gggcacttct atgacgaaag ccaatcccaa 540
 cacttttagca atcacatggc agattgtcac aatatctatt acgacatgct gactatttgt 600
 ctctgtcaaa agtatgcaaa attgtacgca ttagcaccca attcaccatt atcacatttg 660
 cttacactaa atccacaggc caaataccca tttgaactat tagataaacc tatcgggtat 720
 actagcgacc taattattag tagcccggtg gaagagaagt tgctcgaatt taagaatata 780
 gaagagaagt tgcttgagtt caaaaacata gaagagaaac tcttagagtt caagaatatt 840
 gaagagaaac tattagaatt taaaaacatc gaggaaaaac ttttgagtt caaaaatata 900
 gaagagaaac tccttagagtt caagaacatt gaggaaaagt tgcttgagtt caaaaatatt 960
 gaggaaaagt tgctcgaatt taagaatata gaggaaaaac ttttgaatt taagaacata 1020
 gaagaaaagt tactcgaatt taaaaacatt gaagagaaac tattggaatt taaaaatata 1080
 gaggaaaagt tacttgagtt caaaaacata gaggaaaagt tacttgaatt taagaacata 1140
 gaagagaaac ttctcgcaag ccgactgaac aacattctac gtaaaatcaa gcggaaaata 1200
 cttccattct tttggggcgg aggtgtaacc ccaacattaa aagttagttt ccgttgggga 1260
 gctgcataa 1269

<210> 34

<211> 469

<212> PRT

5 <213> Campylobacter coli

<400> 34

Met Gln Asn Val Ile Ile Ala Gly Asn Gly Pro Ser Leu Gln Ser Ile
 1 5 10 15

Asn Tyr Gln Arg Leu Pro Lys Glu Tyr Asp Ile Phe Arg Cys Asn Gln
 20 25 30

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

Phe Phe Asn Pro Tyr Pro Phe Leu Gln Gln Tyr His Thr Ala Lys Gln
 50 55 60

Leu Val Phe Asn Asn Glu Tyr Lys Ile Glu Asn Ile Phe Cys Ser Thr
 65 70 75 80

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Leu Leu Ile Val Lys Glu Asn Leu Leu Asn Phe Lys Ser Arg His Gly
340 345 350

Lys Ala Lys Phe Arg Ile Gln Asn Gln Leu Ser Tyr Lys Leu Gly Gln
355 360 365

Ala Met Met Val Asn Ser Lys Ser Leu Leu Gly Tyr Ile Arg Met Pro
370 375 380

Phe Val Leu Ser Tyr Ile Lys Asp Lys His Lys Gln Glu Gln Lys Ile
385 390 395 400

Tyr Gln Glu Lys Ile Lys Lys Asp Pro Ser Leu Thr Leu Pro Pro Leu
405 410 415

Glu Asp Tyr Pro Asp Tyr Lys Glu Ala Leu Lys Glu Lys Glu Cys Leu
420 425 430

Thr Tyr Arg Leu Gly Gln Thr Leu Ile Lys Ala Asp Gln Glu Trp Tyr
435 440 445

Lys Gly Gly Tyr Val Lys Met Trp Phe Glu Ile Lys Lys Leu Lys Lys
450 455 460

Glu Tyr Lys Lys Lys
465

<210> 35

<211> 381

<212> PRT

5 <213> Vibrio sp.

<400> 35

Met Asn Asn Asp Asn Ser Thr Thr Thr Asn Asn Asn Ala Ile Glu Ile
1 5 10 15

Tyr Val Asp Arg Ala Thr Leu Pro Thr Ile Gln Gln Met Thr Lys Ile
20 25 30

Val Ser Gln Lys Thr Ser Asn Lys Lys Leu Ile Ser Trp Ser Arg Tyr
35 40 45

Pro Ile Thr Asp Lys Ser Leu Leu Lys Lys Ile Asn Ala Glu Phe Phe
50 55 60

Lys Glu Gln Phe Glu Leu Thr Glu Ser Leu Lys Asn Ile Ile Leu Ser
65 70 75 80

ES 2 933 995 T3

Glu Asn Ile Asp Asn Leu Ile Ile His Gly Asn Thr Leu Trp Ser Ile
 85 90 95
 Asp Val Val Asp Ile Ile Lys Glu Val Asn Leu Leu Gly Lys Asn Ile
 100 105 110
 Pro Ile Glu Leu His Phe Tyr Asp Asp Gly Ser Ala Glu Tyr Val Arg
 115 120 125
 Ile Tyr Glu Phe Ser Lys Leu Pro Glu Ser Glu Gln Lys Tyr Lys Thr
 130 135 140
 Ser Leu Ser Lys Asn Asn Ile Lys Phe Ser Ile Asp Gly Thr Asp Ser
 145 150 155 160
 Phe Lys Asn Thr Ile Glu Asn Ile Tyr Gly Phe Ser Gln Leu Tyr Pro
 165 170 175
 Thr Thr Tyr His Met Leu Arg Ala Asp Ile Phe Asp Thr Thr Leu Lys
 180 185 190
 Ile Asn Pro Leu Arg Glu Leu Leu Ser Asn Asn Ile Lys Gln Met Lys
 195 200 205
 Trp Asp Tyr Phe Lys Asp Phe Asn Tyr Lys Gln Lys Asp Ile Phe Tyr
 210 215 220
 Ser Leu Thr Asn Phe Asn Pro Lys Glu Ile Gln Glu Asp Phe Asn Lys
 225 230 235 240
 Asn Ser Asn Lys Asn Phe Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ser Ala Thr Ala
 245 250 255
 Thr Ala Glu Glu Gln Ile Asn Ile Ile Ser Glu Ala Lys Lys Glu Asn
 260 265 270
 Ser Ser Ile Ile Thr Asn Ser Ile Ser Asp Tyr Asp Leu Phe Phe Lys
 275 280 285
 Gly His Pro Ser Ala Thr Phe Asn Glu Gln Ile Ile Asn Ala His Asp
 290 295 300
 Met Ile Glu Ile Asn Asn Lys Ile Pro Phe Glu Ala Leu Ile Met Thr
 305 310 315 320
 Gly Ile Leu Pro Asp Ala Val Gly Gly Met Gly Ser Ser Val Phe Phe
 325 330 335
 Ser Ile Pro Lys Glu Val Lys Asn Lys Phe Val Phe Tyr Lys Ser Gly
 340 345 350
 Thr Asp Ile Glu Asn Asn Ser Leu Ile Gln Val Met Leu Lys Leu Asn
 355 360 365
 Leu Ile Asn Arg Asp Asn Ile Lys Leu Ile Ser Asp Ile
 370 375 380

<210> 36

<211> 390

<212> PRT

<213> Photobacterium sp.

5 <400> 36

Met Gly Cys Asn Ser Asp Ser Asn His Asn Asn Ser Asp Gly Asn Ile
1 5 10 15

Thr Lys Asn Lys Thr Ile Glu Val Tyr Val Asp Arg Ala Thr Leu Pro
20 25 30

Thr Ile Gln Gln Met Thr Gln Ile Ile Asn Glu Asn Ser Asn Asn Lys
35 40 45

Lys Leu Ile Ser Trp Ser Arg Tyr Pro Ile Asn Asp Glu Glu Leu Leu
50 55 60

Glu Ser Ile Asn Gly Ser Phe Phe Lys Asn Asn Ser Glu Leu Ile Lys
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Met Ile Leu Thr Asn Asp Ile Lys Lys Val Ile Ile
85 90 95

Asn Gly Asn Thr Leu Trp Ala Ala Asp Val Val Asn Ile Ile Lys Ser
100 105 110

Ile Glu Ala Phe Gly Lys Lys Thr Glu Ile Glu Leu Asn Phe Tyr Asp
115 120 125

Asp Gly Ser Ala Glu Tyr Val Arg Leu Tyr Asp Phe Ser Lys Leu Pro
130 135 140

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

Ser Ser Ile Asn Gly Thr Gln Pro Phe Glu Asn Val Val Glu Asn Ile
165 170 175

ES 2 933 995 T3

Tyr Gly Phe Ser Gln Leu Tyr Pro Thr Thr Tyr His Met Leu Arg Ala
180 185 190

Asp Ile Phe Glu Thr Asn Leu Pro Leu Arg Ser Leu Lys Gly Val Leu
195 200 205

Ser Asn Asn Ile Lys Gln Met Lys Trp Asp Tyr Phe Lys Thr Phe Asn
210 215 220

Ser Gln Gln Lys Asp Lys Phe Tyr Asn Phe Thr Gly Phe Asn Pro Asp
225 230 235 240

Glu Ile Met Glu Gln Tyr Lys Ala Ser Pro Asn Lys Asn Phe Ile Phe
245 250 255

Val Gly Thr Asn Ser Gly Thr Ala Thr Ala Glu Gln Gln Ile Asp Ile
260 265 270

Leu Thr Glu Ala Lys Asn Pro Asn Ser Pro Ile Ile Thr Lys Ser Ile
275 280 285

Gln Gly Phe Asp Leu Phe Phe Lys Gly His Pro Ser Ala Thr Tyr Asn
290 295 300

Lys Gln Ile Ile Asp Ala His Asn Met Ile Glu Ile Tyr Asn Lys Ile
305 310 315 320

Pro Phe Glu Ala Leu Ile Met Thr Asp Ala Leu Pro Asp Ala Val Gly
325 330 335

Gly Met Gly Ser Ser Val Phe Phe Ser Leu Pro Asn Thr Val Glu Asn
340 345 350

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

Ile Gln Val Met Ile Glu Leu Asn Ile Val Asn Arg Asn Asp Val Lys
370 375 380

Leu Ile Ser Asp Leu Gln
385 390

<210> 37

<211> 388

<212> PRT

5 <213> Pasteurella multocida

<400> 37

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

245	250	255
Ala Gln Gln Gln Leu Asn Leu Leu Asn His Phe Thr Gln Ala Gly Gly		
260	265	270
Asp Leu Phe Ile Gly Asp His Tyr Lys Ile Tyr Phe Lys Gly His Pro		
275	280	285
Arg Gly Gly Glu Ile Asn Asp Tyr Ile Leu Asn Asn Ala Lys Asn Ile		
290	295	300
Thr Asn Ile Pro Ala Asn Ile Ser Phe Glu Val Leu Met Met Thr Gly		
305	310	315
Leu Leu Pro Asp Lys Val Gly Gly Val Ala Ser Ser Leu Tyr Phe Ser		
325	330	335
Leu Pro Lys Glu Lys Ile Ser His Ile Ile Phe Thr Ser Asn Lys Gln		
340	345	350
Val Lys Ser Lys Glu Asp Ala Leu Asn Asn Pro Tyr Val Lys Val Met		
355	360	365
Arg Arg Leu Gly Ile Ile Asp Glu Ser Gln Val Ile Phe Trp Asp Ser		
370	375	380
Leu Lys Gln Leu		
385		
<210> 38		
<211> 371		
<212> PRT		
5 <213> Neisseria meningitidis		
<400> 38		
Met Gly Leu Lys Lys Ala Cys Leu Thr Val Leu Cys Leu Ile Val Phe		
1	5	10
Cys Phe Gly Ile Phe Tyr Thr Phe Asp Arg Val Asn Gln Gly Glu Arg		
20	25	30
Asn Ala Val Ser Leu Leu Lys Glu Lys Leu Phe Asn Glu Glu Gly Glu		
35	40	45
Pro Val Asn Leu Ile Phe Cys Tyr Thr Ile Leu Gln Met Lys Val Ala		
50	55	60
Glu Arg Ile Met Ala Gln His Pro Gly Glu Arg Phe Tyr Val Val Leu		

ES 2 933 995 T3

65		70		75		80									
Met	Ser	Glu	Asn	Arg	Asn	Glu	Lys	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Phe	Asn	Gln	Ile
			85					90						95	
Lys	Asp	Lys	Ala	Glu	Arg	Ala	Tyr	Phe	Phe	His	Leu	Pro	Tyr	Gly	Leu
			100					105						110	
Asn	Lys	Ser	Phe	Asn	Phe	Ile	Pro	Thr	Met	Ala	Glu	Leu	Lys	Val	Lys
		115					120						125		
Ser	Met	Leu	Leu	Pro	Lys	Val	Lys	Arg	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Leu	Glu
	130					135					140				
Lys	Val	Ser	Ile	Ala	Ala	Phe	Leu	Ser	Thr	Tyr	Pro	Asp	Ala	Glu	Ile
145					150					155					160
Lys	Thr	Phe	Asp	Asp	Gly	Thr	Gly	Asn	Leu	Ile	Gln	Ser	Ser	Ser	Tyr
			165						170						175
Leu	Gly	Asp	Glu	Phe	Ser	Val	Asn	Gly	Thr	Ile	Lys	Arg	Asn	Phe	Ala
			180					185						190	
Arg	Met	Met	Ile	Gly	Asp	Trp	Ser	Ile	Ala	Lys	Thr	Arg	Asn	Ala	Ser
		195					200						205		
Asp	Glu	His	Tyr	Thr	Ile	Phe	Lys	Gly	Leu	Lys	Asn	Ile	Met	Asp	Asp
	210					215					220				
Gly	Arg	Arg	Lys	Met	Thr	Tyr	Leu	Pro	Leu	Phe	Asp	Ala	Ser	Glu	Leu
225					230					235					240
Lys	Thr	Gly	Asp	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Val	Arg	Ile	Leu	Leu	Gly	Ser
			245						250					255	
Pro	Asp	Lys	Glu	Met	Lys	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Ala	Ala	Lys	Asn	Phe
			260					265						270	
Lys	Ile	Gln	Tyr	Val	Ala	Pro	His	Pro	Arg	Gln	Thr	Tyr	Gly	Leu	Ser
		275					280					285			
Gly	Val	Thr	Thr	Leu	Asn	Ser	Pro	Tyr	Val	Ile	Glu	Asp	Tyr	Ile	Leu
	290					295					300				
Arg	Glu	Ile	Lys	Lys	Asn	Pro	His	Thr	Arg	Tyr	Glu	Ile	Tyr	Thr	Phe
305					310					315					320

ES 2 933 995 T3

Phe Ser Gly Ala Ala Leu Thr Met Lys Asp Phe Pro Asn Val His Val
325 330 335

Tyr Ala Leu Lys Pro Ala Ser Leu Pro Glu Asp Tyr Trp Leu Lys Pro
340 345 350

Val Tyr Ala Leu Phe Thr Gln Ser Gly Ile Pro Ile Leu Thr Phe Asp
355 360 365

Asp Lys Asn
370

<210> 39

<211> 283

<212> PRT

5 <213> Pasteurella multocida

<400> 39

Met Asp Lys Phe Ala Glu His Glu Ile Pro Lys Ala Val Ile Val Ala
1 5 10 15

Gly Asn Gly Glu Ser Leu Ser Gln Ile Asp Tyr Arg Leu Leu Pro Lys
20 25 30

Asn Tyr Asp Val Phe Arg Cys Asn Gln Phe Tyr Phe Glu Glu Arg Tyr
35 40 45

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

Leu Glu Gln Tyr Tyr Thr Leu Tyr His Leu Lys Arg Asn Asn Glu Tyr
65 70 75 80

Phe Val Asp Asn Val Ile Leu Ser Ser Phe Asn His Pro Thr Val Asp
85 90 95

Leu Glu Lys Ser Gln Lys Ile Gln Ala Leu Phe Ile Asp Val Ile Asn
100 105 110

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

Arg Tyr Lys Glu Leu Tyr Glu Asn Gln Arg Ile Thr Ser Gly Val Tyr
130 135 140

Met Cys Ala Val Ala Ile Ala Met Gly Tyr Thr Asp Ile Tyr Leu Thr
145 150 155 160

ES 2 933 995 T3

Gly Ile Asp Phe Tyr Gln Ala Ser Glu Glu Asn Tyr Ala Phe Asp Asn
165 170 175

Lys Lys Pro Asn Ile Ile Arg Leu Leu Pro Asp Phe Arg Lys Glu Lys
180 185 190

Thr Leu Phe Ser Tyr His Ser Lys Asp Ile Asp Leu Glu Ala Leu Ser
195 200 205

Phe Leu Gln Gln His Tyr His Val Asn Phe Tyr Ser Ile Ser Pro Met
210 215 220

Ser Pro Leu Ser Lys His Phe Pro Ile Pro Thr Val Glu Asp Asp Cys
225 230 235 240

Glu Thr Thr Phe Val Ala Pro Leu Lys Glu Asn Tyr Ile Asn Asp Ile
245 250 255

Leu Leu Pro Pro His Phe Val Tyr Glu Lys Leu Gly Val Asp Lys Leu
260 265 270

Ala Ala Ala Leu Glu His His His His His His
275 280

<210> 40

<211> 385

<212> PRT

5 <213> Pasteurella dagmatis

<400> 40

Met Thr Ile Tyr Leu Asp Pro Ala Ser Leu Pro Thr Leu Asn Gln Leu
1 5 10 15

Met His Phe Thr Lys Glu Ser Glu Asp Lys Glu Thr Ala Arg Ile Phe
20 25 30

Gly Phe Ser Arg Phe Lys Leu Pro Glu Lys Ile Thr Glu Gln Tyr Asn
35 40 45

Asn Ile His Phe Val Glu Ile Lys Asn Asn Arg Pro Thr Glu Asp Ile
50 55 60

Phe Thr Ile Leu Asp Gln Tyr Pro Glu Lys Leu Glu Leu Asp Leu His
65 70 75 80

Leu Asn Ile Ala His Ser Ile Gln Leu Phe His Pro Ile Leu Gln Tyr
85 90 95

ES 2 933 995 T3

Arg Phe Lys His Pro Asp Arg Ile Ser Ile Lys Ser Leu Asn Leu Tyr
 100 105 110
 Asp Asp Gly Thr Met Glu Tyr Val Asp Leu Glu Lys Glu Glu Asn Lys
 115 120 125
 Asp Ile Lys Ser Ala Ile Lys Lys Ala Glu Lys Gln Leu Ser Asp Tyr
 130 135 140
 Leu Leu Thr Gly Lys Ile Asn Phe Asp Asn Pro Thr Leu Ala Arg Tyr
 145 150 155 160
 Val Trp Gln Ser Gln Tyr Pro Val Lys Tyr His Phe Leu Ser Thr Glu
 165 170 175
 Tyr Phe Glu Lys Ala Glu Phe Leu Gln Pro Leu Lys Thr Tyr Leu Ala
 180 185 190
 Gly Lys Tyr Gln Lys Met Asp Trp Ser Ala Tyr Glu Lys Leu Ser Pro
 195 200 205
 Glu Gln Gln Thr Phe Tyr Leu Lys Leu Val Gly Phe Ser Asp Glu Thr
 210 215 220
 Lys Gln Leu Phe His Thr Glu Gln Thr Lys Phe Ile Phe Thr Gly Thr
 225 230 235 240
 Thr Thr Trp Glu Gly Asn Thr Asp Ile Arg Glu Tyr Tyr Ala Lys Gln
 245 250 255
 Gln Leu Asn Leu Leu Lys His Phe Thr His Ser Glu Gly Asp Leu Phe
 260 265 270
 Ile Gly Asp Gln Tyr Lys Ile Tyr Phe Lys Gly His Pro Arg Gly Gly
 275 280 285
 Asp Ile Asn Asp Tyr Ile Leu Lys His Ala Lys Asp Ile Thr Asn Ile
 290 295 300
 Pro Ala Asn Ile Ser Phe Glu Ile Leu Met Met Thr Gly Leu Leu Pro
 305 310 315 320
 Asp Lys Val Gly Gly Val Ala Ser Ser Leu Tyr Phe Ser Leu Pro Lys
 325 330 335
 Glu Lys Ile Ser His Ile Ile Phe Thr Ser Asn Lys Lys Ile Lys Asn
 340 345 350
 Lys Glu Asp Ala Leu Asn Asp Pro Tyr Val Arg Val Met Leu Arg Leu
 355 360 365
 Gly Met Ile Asp Lys Ser Gln Ile Ile Phe Trp Asp Ser Leu Lys Gln
 370 375 380
 Leu
 385

ES 2 933 995 T3

<210> 41

<211> 390

<212> PRT

<213> Photobacterium phosphoreum

5 <400> 41

Met Gly Cys Asn Ser Asp Ser Lys His Asn Asn Ser Asp Gly Asn Ile
1 5 10 15

Thr Lys Asn Lys Thr Ile Glu Val Tyr Val Asp Arg Ala Thr Leu Pro
20 25 30

Thr Ile Gln Gln Met Thr Gln Ile Ile Asn Glu Asn Ser Asn Asn Lys
35 40 45

Lys Leu Ile Ser Trp Ser Arg Tyr Pro Ile Asn Asp Glu Thr Leu Leu
50 55 60

Glu Ser Ile Asn Gly Ser Phe Phe Lys Asn Arg Pro Glu Leu Ile Lys
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Met Ile Leu Thr Asn Glu Ile Lys Lys Val Ile Ile
85 90 95

Asn Gly Asn Thr Leu Trp Ala Val Asp Val Val Asn Ile Ile Lys Ser
100 105 110

Ile Glu Ala Leu Gly Lys Lys Thr Glu Ile Glu Leu Asn Phe Tyr Asp
115 120 125

Asp Gly Ser Ala Glu Tyr Val Arg Leu Tyr Asp Phe Ser Arg Leu Pro
130 135 140

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

Ser Ser Ile Asn Gly Thr Gln Pro Phe Asp Asn Ser Ile Glu Asn Ile
165 170 175

ES 2 933 995 T3

Tyr Gly Phe Ser Gln Leu Tyr Pro Thr Thr Tyr His Met Leu Arg Ala
180 185 190

Asp Ile Phe Glu Thr Asn Leu Pro Leu Thr Ser Leu Lys Arg Val Ile
195 200 205

Ser Asn Asn Ile Lys Gln Met Lys Trp Asp Tyr Phe Thr Thr Phe Asn
210 215 220

Ser Gln Gln Lys Asn Lys Phe Tyr Asn Phe Thr Gly Phe Asn Pro Glu
225 230 235 240

Lys Ile Lys Glu Gln Tyr Lys Ala Ser Pro His Glu Asn Phe Ile Phe
245 250 255

Ile Gly Thr Asn Ser Gly Thr Ala Thr Ala Glu Gln Gln Ile Asp Ile
260 265 270

Leu Thr Glu Ala Lys Lys Pro Asp Ser Pro Ile Ile Thr Asn Ser Ile
275 280 285

Gln Gly Leu Asp Leu Phe Phe Lys Gly His Pro Ser Ala Thr Tyr Asn
290 295 300

Gln Gln Ile Ile Asp Ala His Asn Met Ile Glu Ile Tyr Asn Lys Ile
305 310 315 320

Pro Phe Glu Ala Leu Ile Met Thr Asp Ala Leu Pro Asp Ala Val Gly
325 330 335

Gly Met Gly Ser Ser Val Phe Phe Ser Leu Pro Asn Thr Val Glu Asn
340 345 350

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

Ile Gln Val Met Ile Glu Leu Asn Ile Val Asn Arg Asn Asp Val Lys
370 375 380

Leu Ile Ser Asp Leu Gln
385 390

<210> 42

<211> 417

<212> PRT

5 <213> Avibacterium paragallinarum

<400> 42

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Gly Thr Lys Asn Lys Glu Tyr Lys Thr Phe Ile Phe Thr Gly Thr Thr
260 265 270

Thr Trp Glu Lys Asp Lys Lys Lys Arg Leu Asn Asn Ala Lys Leu Gln
275 280 285

Thr Glu Ile Leu Glu Ser Phe Ile Lys Pro Asn Gly Lys Phe Tyr Leu
290 295 300

Gly Asn Asp Ile Lys Ile Phe Phe Lys Gly His Pro Lys Gly Asp Asp
305 310 315 320

Ile Asn Asp Tyr Ile Ile Arg Lys Thr Gly Ala Glu Lys Ile Pro Ala
325 330 335

Asn Ile Pro Phe Glu Val Leu Met Met Thr Asn Ser Leu Pro Asp Tyr
340 345 350

Val Gly Gly Ile Met Ser Thr Val Tyr Phe Ser Leu Pro Pro Lys Asn
355 360 365

Ile Asp Lys Val Val Phe Leu Gly Ser Glu Lys Ile Lys Asn Glu Asn
370 375 380

Asp Ala Lys Ser Gln Thr Leu Ser Lys Leu Met Leu Met Leu Asn Val
385 390 395 400

Ile Thr Pro Glu Gln Ile Phe Phe Glu Glu Met Pro Asn Pro Ile Asn
405 410 415

Phe

<210> 43

<211> 430

<212> PRT

5 <213> Campylobacter jejuni

<400> 43

Met Thr Arg Thr Arg Met Glu Asn Glu Leu Ile Val Ser Lys Asn Met
1 5 10 15

Gln Asn Ile Ile Ile Ala Gly Asn Gly Pro Ser Leu Lys Asn Ile Asn
20 25 30

Tyr Lys Arg Leu Pro Arg Glu Tyr Asp Val Phe Arg Cys Asn Gln Phe
35 40 45

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

290

295

300

Leu Lys Lys Gln Thr Thr Gln Arg Ala Lys Ala Arg Ile Gln Asn His
305 310 315 320

Leu Ser Tyr Lys Leu Gly Gln Ala Leu Ile Ile Asn Ser Lys Ser Val
325 330 335

Leu Gly Phe Leu Ser Leu Pro Phe Ile Ile Leu Ser Ile Val Ile Ser
340 345 350

His Lys Gln Glu Gln Lys Ala Tyr Lys Phe Lys Val Lys Lys Asn Pro
355 360 365

Asn Leu Ala Leu Pro Pro Leu Glu Thr Tyr Pro Asp Tyr Asn Glu Ala
370 375 380

Leu Lys Glu Lys Glu Cys Phe Thr Tyr Lys Leu Gly Glu Glu Phe Ile
385 390 395 400

Lys Ala Gly Lys Asn Trp Tyr Gly Glu Gly Tyr Ile Lys Phe Ile Phe
405 410 415

Lys Asp Val Pro Arg Leu Lys Arg Glu Phe Glu Lys Gly Glu
420 425 430

<210> 44

<211> 395

<212> PRT

5 <213> Heliobacter acinonychis

<400> 44

Met Asn Lys Lys Pro Leu Ile Ile Ala Gly Asn Gly Pro Ser Ile Lys
1 5 10 15

Asp Leu Asp Tyr Ala Leu Phe Pro Lys Asp Phe Asp Val Phe Arg Cys
20 25 30

Asn Gln Phe Tyr Phe Glu Asp Lys Tyr Tyr Leu Gly Arg Glu Ile Lys
35 40 45

Gly Val Phe Phe Asn Ala His Val Phe Asp Leu Gln Met Lys Ile Thr
50 55 60

Lys Ala Ile Val Lys Asn Gly Glu Tyr His Pro Asp His Ile Tyr Cys
65 70 75 80

Thr His Val Glu Pro Tyr Gly Tyr Val Asn Gly Asn Gln Gln Leu Met

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Glu Leu Glu Arg Ser Leu Lys Ala Arg Leu Lys Ala Val Leu Ala Ser
340 345 350

Lys Gly Ile Arg Gly Asp Asn Leu Ile Ile Val Ser Leu Lys Asp Thr
355 360 365

Tyr Arg Leu Phe Lys Gly Gly Phe Ala Leu Leu Leu Asp Leu Lys Ala
370 375 380

Leu Lys Ser Ile Ile Lys Ala Phe Leu Lys Arg
385 390 395

<210> 45

<211> 260

<212> PRT

5 <213> Campylobacter jejuni

<400> 45

Met Gly Lys Lys Val Ile Ile Ala Gly Asn Gly Pro Ser Leu Lys Glu
1 5 10 15

Ile Asp Tyr Ser Arg Leu Pro Asn Asp Phe Asp Val Phe Arg Cys Asn
20 25 30

Gln Phe Tyr Phe Glu Asp Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Lys Cys Lys Ala
35 40 45

Val Phe Tyr Asn Pro Ile Leu Phe Phe Glu Gln Tyr Tyr Thr Leu Lys
50 55 60

His Leu Ile Gln Asn Gln Glu Tyr Glu Thr Glu Leu Ile Met Cys Ser
65 70 75 80

Asn Tyr Asn Gln Ala His Leu Glu Asn Glu Asn Phe Val Lys Thr Phe
85 90 95

Tyr Asp Tyr Phe Pro Asp Ala His Leu Gly Tyr Asp Phe Phe Lys Gln
100 105 110

Leu Lys Asp Phe Asn Ala Tyr Phe Lys Phe His Glu Ile Tyr Phe Asn
115 120 125

Gln Arg Ile Thr Ser Gly Val Tyr Met Cys Ala Val Ala Ile Ala Leu
130 135 140

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

ES 2 933 995 T3

Ser Ser Tyr Ala Phe Asp Thr Lys Gln Lys Asn Leu Leu Lys Leu Ala
165 170 175

Pro Asn Phe Lys Asn Asp Asn Ser His Tyr Ile Gly His Ser Lys Asn
180 185 190

Thr Asp Ile Lys Ala Leu Glu Phe Leu Glu Lys Thr Tyr Lys Ile Lys
195 200 205

Leu Tyr Cys Leu Cys Pro Asn Ser Leu Leu Ala Asn Phe Ile Glu Leu
210 215 220

Ala Pro Asn Leu Asn Ser Asn Phe Ile Ile Gln Glu Lys Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Thr Lys Asp Ile Leu Ile Pro Ser Ser Glu Ala Tyr Gly Lys Phe Ser
245 250 255

Lys Asn Ile Asn
260

<210> 46

<211> 298

<212> PRT

5 <213> Streptococcus entericus

<400> 46

Met Lys Lys Val Tyr Phe Cys His Thr Val Tyr His Leu Leu Ile Thr
1 5 10 15

Leu Cys Lys Ile Ser Val Glu Glu Gln Val Glu Ile Ile Val Phe Asp
20 25 30

Thr Val Ser Asn His Glu Leu Ile Val Gln Lys Ile Arg Asp Val Phe
35 40 45

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

Leu Glu Ile Asp Arg Ala Thr Asp Ile Tyr Val Phe Asn Asp Trp Thr
65 70 75 80

Pro Ile Gly Ala Tyr Leu Arg Lys Asn Lys Leu Phe Tyr His Leu Ile
85 90 95

Glu Asp Gly Tyr Asn Tyr His Glu Tyr Asn Val Tyr Ala Asn Ala Leu
100 105 110

ES 2 933 995 T3

Thr Met Lys Arg Arg Leu Leu Asn Phe Val Leu Arg Arg Glu Glu Pro
115 120 125

Ser Gly Phe Ser Arg Tyr Val Arg Ser Ile Glu Val Asn Arg Val Lys
130 135 140

Tyr Leu Pro Asn Asp Cys Arg Lys Ser Lys Trp Val Glu Lys Pro Arg
145 150 155 160

Ser Ala Leu Phe Glu Asn Leu Val Pro Glu His Lys Gln Lys Ile Ile
165 170 175

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

Val Leu Thr Gln Pro Leu Val Gln Asp Tyr Trp Asp Arg Asp Ile Thr
195 200 205

Thr Glu Glu Glu Gln Leu Glu Phe Tyr Arg Gln Ile Val Glu Ser Tyr
210 215 220

Gly Glu Gly Glu Gln Val Phe Phe Lys Ile His Pro Arg Asp Lys Val
225 230 235 240

Asp Tyr Ser Ser Leu Thr Asn Val Ile Phe Leu Lys Lys Asn Val Pro
245 250 255

Met Glu Val Tyr Glu Leu Ile Ala Asp Cys His Phe Thr Lys Gly Ile
260 265 270

Thr His Ser Ser Thr Ala Leu Asp Phe Leu Ser Cys Val Asp Lys Lys
275 280 285

Ile Thr Leu Lys Gln Met Lys Ala Asn Ser
290 295

<210> 47

<211> 295

<212> PRT

5 <213> Haemophilus ducreyi

<400> 47

Met Lys Glu Ile Ala Ile Ile Ser Asn Gln Arg Met Phe Phe Leu Tyr
1 5 10 15

Cys Leu Leu Thr Asn Lys Asn Val Glu Asp Val Phe Phe Ile Phe Glu
20 25 30

ES 2 933 995 T3

Lys Gly Ala Met Pro Asn Asn Leu Thr Ser Ile Ser His Phe Ile Val
 35 40 45
 Leu Asp His Ser Lys Ser Glu Cys Tyr Asp Phe Phe Tyr Phe Asn Phe
 50 55 60
 Ile Ser Cys Lys Tyr Arg Leu Arg Gly Leu Asp Val Tyr Gly Ala Asp
 65 70 75 80
 His Ile Lys Gly Ala Lys Phe Phe Leu Glu Arg His Arg Phe Phe Val
 85 90 95
 Val Glu Asp Gly Met Met Asn Tyr Ser Lys Asn Met Tyr Ala Phe Ser
 100 105 110
 Leu Phe Arg Thr Arg Asn Pro Val Ile Leu Pro Gly Gly Phe His Pro
 115 120 125
 Asn Val Lys Thr Ile Phe Leu Thr Lys Asp Asn Pro Ile Pro Asp Gln
 130 135 140
 Ile Ala His Lys Arg Glu Ile Ile Asn Ile Lys Thr Leu Trp Gln Ala
 145 150 155 160
 Lys Thr Ala Thr Glu Lys Thr Lys Ile Leu Ser Phe Phe Glu Ile Asp
 165 170 175
 Met Gln Glu Ile Ser Val Ile Lys Asn Arg Ser Phe Val Leu Tyr Thr
 180 185 190
 Gln Pro Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Thr Glu Ala Glu Lys Ile Asp
 195 200 205
 Ile Tyr Arg Thr Ile Leu Thr Lys Tyr Asn His Ser Gln Thr Val Ile
 210 215 220
 Lys Pro His Pro Arg Asp Lys Thr Asp Tyr Lys Gln Leu Phe Pro Asp
 225 230 235 240
 Ala Tyr Val Met Lys Gly Thr Tyr Pro Ser Glu Leu Leu Thr Leu Leu
 245 250 255
 Gly Val Asn Phe Asn Lys Val Ile Thr Leu Phe Ser Thr Ala Val Phe
 260 265 270
 Asp Tyr Pro Lys Glu Lys Ile Asp Phe Tyr Gly Thr Ala Val His Pro
 275 280 285
 Lys Leu Leu Asp Phe Phe Asp
 290 295

<210> 48

<211> 488

5 <212> PRT

<213> Alistipes sp.

ES 2 933 995 T3

<400> 48

Met Ala Leu Leu Ser Gly Thr Ala Ala Cys Ser Asp Asp Glu Val Ser
1 5 10 15

Gln Asn Leu Ile Val Ile Asn Gly Gly Glu His Phe Leu Ser Leu Asp
20 25 30

Gly Leu Ala Arg Ala Gly Lys Ile Ser Val Leu Ala Pro Ala Pro Trp
35 40 45

Arg Val Thr Lys Ala Ala Gly Asp Thr Trp Phe Arg Leu Ser Ala Thr
50 55 60

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

Pro Gly Ala Ala Arg Ser Ala Gln Leu Ala Phe Ala Cys Gly Asp Ala
85 90 95

Ile Val Pro Phe Arg Leu Ser Gln Gly Ala Leu Ser Ala Gly Tyr Asp
100 105 110

Ser Pro Asp Tyr Tyr Phe Tyr Val Thr Phe Gly Thr Met Pro Thr Leu
115 120 125

Tyr Ala Gly Ile His Leu Leu Ser His Asp Lys Pro Gly Tyr Val Phe
130 135 140

Tyr Ser Arg Ser Lys Thr Phe Asp Pro Ala Glu Phe Pro Ala Arg Ala
145 150 155 160

Glu Val Thr Thr Ala Ala Asp Arg Thr Ala Asp Ala Thr Gln Ala Glu
165 170 175

Met Glu Ala Met Ala Arg Glu Met Lys Arg Arg Ile Leu Glu Ile Asn
180 185 190

Ser Ala Asp Pro Thr Ala Val Phe Gly Leu Tyr Val Asp Asp Leu Arg
195 200 205

ES 2 933 995 T3

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

<210> 49

<211> 291

ES 2 933 995 T3

<212> PRT

<213> Campylobacter jejuni

<400> 49

Met Lys Lys Val Ile Ile Ala Gly Asn Gly Pro Ser Leu Lys Glu Ile
1 5 10 15

Asp Tyr Ser Arg Leu Pro Asn Asp Phe Asp Val Phe Arg Cys Asn Gln
20 25 30

Phe Tyr Phe Glu Asp Lys Tyr Tyr Leu Gly Lys Lys Cys Lys Ala Val
35 40 45

Phe Tyr Thr Pro Asn Phe Phe Phe Glu Gln Tyr Tyr Thr Leu Lys His
50 55 60

Leu Ile Gln Asn Gln Glu Tyr Glu Thr Glu Leu Ile Met Cys Ser Asn
65 70 75 80

Tyr Asn Gln Ala His Leu Glu Asn Glu Asn Phe Val Lys Thr Phe Tyr
85 90 95

Asp Tyr Phe Pro Asp Ala His Leu Gly Tyr Asp Phe Phe Lys Gln Leu
100 105 110

Lys Glu Phe Asn Ala Tyr Phe Lys Phe His Glu Ile Tyr Phe Asn Gln
115 120 125

Arg Ile Thr Ser Gly Val Tyr Met Cys Ala Val Ala Ile Ala Leu Gly
130 135 140

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

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

Asp Phe Lys Asn Asp Arg Ser His Tyr Ile Gly His Ser Lys Asn Thr
180 185 190

ES 2 933 995 T3

Asp Ile Lys Ala Leu Glu Phe Leu Glu Lys Thr Tyr Lys Ile Lys Leu
195 200 205

Tyr Cys Leu Cys Pro Asn Ser Leu Leu Ala Asn Phe Ile Glu Leu Ala
210 215 220

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

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

Asn Ile Asn Phe Lys Lys Ile Lys Ile Lys Glu Asn Val Tyr Tyr Lys
260 265 270

Leu Ile Lys Asp Leu Leu Arg Leu Pro Ser Asp Ile Lys His Tyr Phe
275 280 285

Lys Gly Lys
290

<210> 50

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Streptococcus agalactiae

<400> 50

Met Thr Asn Arg Lys Ile Tyr Val Cys His Thr Leu Tyr His Leu Leu
1 5 10 15

Ile Cys Leu Tyr Lys Glu Glu Ile Tyr Ser Asn Leu Glu Ile Ile Leu
20 25 30

Ser Ser Ser Ile Pro Asp Val Asp Asn Leu Glu Lys Lys Leu Lys Ser
35 40 45

Lys Thr Ile Asn Ile His Ile Leu Glu Glu Ser Ser Gly Glu Ser Glu
50 55 60

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

Asp Ser Asn Cys Phe Ile Phe Asn Asp Ala Thr Pro Ile Gly Arg Thr
85 90 95

Leu Ile Lys His Gly Ile Tyr Tyr Asn Leu Ile Glu Asp Gly Leu Asn
100 105 110

ES 2 933 995 T3

Cys Phe Thr Tyr Ser Ile Phe Ser Gln Lys Leu Trp Lys Tyr Tyr Val
115 120 125

Lys Lys Tyr Ile Leu His Lys Ile Gln Pro His Gly Phe Ser Arg Tyr
130 135 140

Cys Leu Gly Ile Glu Val Asn Ser Leu Val Asn Leu Pro Lys Asp Pro
145 150 155 160

Arg Tyr Lys Lys Phe Ile Glu Val Pro Arg Lys Glu Leu Phe Asp Asn
165 170 175

Val Thr Glu Tyr Gln Lys Glu Met Ala Ile Asn Leu Phe Gly Ala Val
180 185 190

Arg Val Ser Ile Lys Ser Pro Ser Val Leu Val Leu Thr Gln Pro Leu
195 200 205

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

Glu Glu Gln Phe Asn Phe Tyr Lys Ser Ile Val Asn Glu Tyr Ile Asn
225 230 235 240

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

Tyr Ser Lys Leu Pro Val Glu Leu Leu Pro Ser Asn Val Pro Met Glu
260 265 270

Ile Ile Glu Leu Met Leu Thr Gly Arg Phe Glu Cys Gly Ile Thr His
275 280 285

Ser Ser Thr Ala Leu Asp Phe Leu Thr Cys Val Asp Lys Lys Ile Thr
290 295 300

Leu Val Asp Leu Lys Asp Ile Lys
305 310

<210> 51

<211> 410

<212> PRT

5 <213> Bibersteinia trehalosi

<400> 51

Met Glu Phe Cys Lys Met Ala Thr Thr Gln Lys Ile Cys Val Tyr Leu
1 5 10 15

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

260

265

270

Gln Met His Val Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Cys Leu Pro Ser Gly Gln
275 280 285

Phe Phe Asn Asn Lys Ala Gly Tyr Leu Cys Phe Tyr Lys Gly His Pro
290 295 300

Asn Glu Lys Glu Met Asn Gln Met Ile Leu Ser Gln Phe Lys Asn Leu
305 310 315 320

Ile Ala Leu Pro Asp Asp Ile Pro Leu Glu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
325 330 335

Val Ile Pro Ser Lys Val Gly Gly Phe Ala Ser Ser Ala Leu Phe Asn
340 345 350

Phe Thr Pro Ala Gln Ile Glu Asn Ile Ile Phe Phe Thr Pro Arg Tyr
355 360 365

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

Gly Leu Ile Glu Leu Gly Tyr Leu Asp Ala Glu Lys Ser Val Thr His
385 390 395 400

Phe Glu Ile Met Gln Leu Leu Thr Lys Glu
405 410

<210> 52

<211> 406

<212> PRT

5 <213> Haemophilus parahaemolyticus

<400> 52

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

Thr Ile Pro Thr Leu Asn Tyr Phe Tyr His Phe Thr Glu Asn Lys Asp
20 25 30

Asp Ile Ala Thr Ile Arg Leu Phe Gly Leu Gly Arg Phe Asn Ile Ser
35 40 45

Lys Ser Ile Ile Glu Ser Tyr Pro Glu Gly Ile Ile Arg Tyr Cys Pro
50 55 60

Ile Ile Phe Glu Asp Gln Thr Ala Phe Gln Gln Leu Phe Ile Thr Leu

ES 2 933 995 T3

65		70		75		80
Leu Thr Glu Asp Ser Phe Cys Gln Tyr Arg Phe Asn Phe His Ile Asn						
		85		90		95
Leu Phe His Ser Trp Lys Met Leu Ile Pro Leu Leu His Ile Ile Trp						
		100		105		110
Gln Phe Lys His Lys Val Leu Asp Ile Lys Leu Asn Phe Tyr Asp Asp						
		115		120		125
Gly Ser Glu Gly Leu Val Thr Leu Ser Lys Ile Glu Gln Asn Tyr Ser						
		130		135		140
Ser Glu Ile Leu Gln Lys Ile Ile Asp Ile Asp Ser Gln Ser Phe Tyr						
145		150		155		160
Ala Asp Lys Leu Ser Phe Leu Asp Glu Asp Ile Ala Arg Tyr Leu Trp						
		165		170		175
Asn Ser Leu Phe Glu Ser His Tyr Tyr Leu Leu Asn Asp Phe Leu Leu						
		180		185		190
Lys Asn Glu Lys Leu Ser Leu Leu Lys Asn Ser Ile Lys Tyr Cys His						
		195		200		205
Ile Met Asp Leu Glu Arg Tyr Leu Gln Phe Thr Gln Glu Glu Lys Asp						
210		215		220		
Phe Phe Asn Glu Leu Leu Gly Ile Asn Ile Gln Ser Leu Glu Asp Lys						
225		230		235		240
Ile Lys Ile Phe Gln Gln Lys Lys Thr Phe Ile Phe Thr Gly Thr Thr						
		245		250		255
Ile Phe Ser Leu Pro Lys Glu Glu Glu Glu Thr Leu Tyr Arg Leu His						
		260		265		270
Leu Asn Ala Ile Leu Asn Tyr Ile His Pro Asn Gly Lys Tyr Phe Ile						
		275		280		285
Gly Asp Gly Phe Thr Leu Val Ile Lys Gly His Pro His Gln Lys Glu						
		290		295		300
Met Asn Ser Arg Leu Glu Lys Ser Phe Glu Lys Ala Val Met Leu Pro						
305		310		315		320

ES 2 933 995 T3

Asp Asn Ile Pro Phe Glu Ile Leu Tyr Leu Ile Gly Cys Lys Pro Asp
325 330 335

Lys Ile Gly Gly Phe Val Ser Thr Ser Tyr Phe Ser Cys Asp Lys Lys
340 345 350

Asn Ile Ala Asp Leu Leu Phe Ile Ser Ala Arg Gln Glu Glu Val Arg
355 360 365

Lys Asn Asp Tyr Leu Phe Asn Ile Gln Tyr Gln Leu Arg Asp Met Met
370 375 380

Ile Lys Thr Gly Phe Ile Gln Glu Glu Lys Thr His Phe Tyr Ser Asp
385 390 395 400

Ile Pro Ile Phe Ile Ser
405

<210> 53

<211> 300

<212> PRT

5 <213> Haemophilus somnus

<400> 53

Met Lys Tyr Asn Ile Lys Ile Lys Ala Ile Val Ile Val Ser Ser Leu
1 5 10 15

Arg Met Leu Leu Ile Phe Leu Met Leu Asn Lys Tyr His Leu Asp Glu
20 25 30

Val Leu Phe Val Phe Asn Glu Gly Phe Glu Leu His Lys Lys Tyr Lys
35 40 45

Ile Lys His Tyr Val Ala Ile Lys Lys Lys Ile Thr Lys Phe Trp Arg
50 55 60

Leu Tyr Tyr Lys Leu Tyr Phe Tyr Arg Phe Lys Ile Asp Arg Ile Pro
65 70 75 80

Val Tyr Gly Ala Asp His Leu Gly Trp Thr Asp Tyr Phe Leu Lys Tyr
85 90 95

Phe Asp Phe Tyr Leu Ile Glu Asp Gly Ile Ala Asn Phe Ser Pro Lys
100 105 110

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

ES 2 933 995 T3

Lys Thr Val Lys Lys Ile Tyr Leu Thr Ser Leu Glu Asn Val Pro Ser
130 135 140

Asp Ile Arg His Lys Val Glu Leu Ile Ser Leu Glu His Leu Trp Lys
145 150 155 160

Thr Arg Thr Ala Gln Glu Gln His Asn Ile Leu Asp Phe Phe Ala Phe
165 170 175

Asn Leu Asp Ser Leu Ile Ser Leu Lys Met Lys Lys Tyr Ile Leu Phe
180 185 190

Thr Gln Cys Leu Ser Glu Asp Arg Val Ile Ser Glu Gln Glu Lys Ile
195 200 205

Ala Ile Tyr Gln His Ile Ile Lys Asn Tyr Asp Glu Arg Leu Leu Val
210 215 220

Ile Lys Pro His Pro Arg Glu Thr Thr Asp Tyr Gln Lys Tyr Phe Glu
225 230 235 240

Asn Val Phe Val Tyr Gln Asp Val Val Pro Ser Glu Leu Phe Glu Leu
245 250 255

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

Phe Lys Tyr Asp Arg Asn Ile Val Asp Phe Tyr Gly Thr Arg Ile His
275 280 285

Asp Lys Ile Tyr Gln Trp Phe Gly Asp Ile Lys Phe
290 295 300

<210> 54

<211> 381

<212> PRT

5 <213> Vibrio harveyi

<400> 54

Met Asp Ser Ser Pro Glu Asn Thr Ser Ser Thr Leu Glu Ile Tyr Ile
1 5 10 15

Asp Ser Ala Thr Leu Pro Ser Leu Gln His Met Val Lys Ile Ile Asp
20 25 30

Glu Gln Ser Gly Asn Lys Lys Leu Ile Asn Trp Lys Arg Tyr Pro Ile
35 40 45

ES 2 933 995 T3

Asp Asp Glu Leu Leu Leu Asp Lys Ile Asn Ala Leu Ser Phe Ser Asp
 50 55 60

Thr Thr Asp Leu Thr Arg Tyr Met Glu Ser Ile Leu Leu Ile Gly Asp
 65 70 75 80

Ile Lys Arg Val Val Ile Asn Gly Asn Ser Leu Ser Asn Tyr Asn Ile
 85 90 95

Val Gly Val Met Arg Ser Ile Asn Ala Leu Gly Leu Asp Leu Asp Val
 100 105 110

Glu Ile Asn Phe Tyr Asp Asp Gly Ser Ala Glu Tyr Val Arg Leu Tyr
 115 120 125

Asn Phe Ser Gln Leu Pro Glu Ala Glu Arg Glu Leu Leu Val Ser Met
 130 135 140

Ser Lys Asn Asn Ile Leu Ala Ala Val Asn Gly Ile Gly Ser Tyr Asp
 145 150 155 160

Ser Gly Ser Pro Glu Asn Ile Tyr Gly Phe Ala Gln Ile Tyr Pro Ala
 165 170 175

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

Gly Leu Ile Arg Asp Ile Leu Gly Asp Asn Val Lys Gln Met Lys Trp
 195 200 205

Gly Gln Phe Leu Gly Phe Asn Glu Glu Gln Lys Glu Leu Phe Tyr Gln
 210 215 220

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

Pro Asn Lys Asn Phe Val Phe Val Gly Thr Asn Ser Arg Ser Ala Thr
 245 250 255

Ala Glu Gln Gln Ile Asn Ile Ile Lys Glu Ala Lys Lys Leu Asp Ser
 260 265 270

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

His Pro Ser Ala Thr Tyr Asn Gln Gln Ile Val Asp Ala His Asp Met
 290 295 300

ES 2 933 995 T3

Thr Glu Ile Tyr Asn Arg Thr Pro Phe Glu Val Leu Ala Met Thr Ser
305 310 315 320

Ser Leu Pro Asp Ala Val Gly Gly Met Gly Ser Ser Leu Phe Phe Ser
325 330 335

Leu Pro Lys Thr Val Glu Thr Lys Phe Ile Phe Tyr Lys Ser Gly Thr
340 345 350

Asp Ile Glu Ser Asn Ala Leu Ile Gln Val Met Leu Lys Leu Gly Ile
355 360 365

Ile Thr Asp Glu Lys Val Arg Phe Thr Thr Asp Ile Lys
370 375 380

<210> 55

<211> 483

<212> PRT

5 <213> Alistipes sp.

<400> 55

Met Ala Ser Cys Ser Asp Asp Asp Lys Glu Gln Thr Gly Phe Gln Ile
1 5 10 15

Asp Asp Gly Ser Gly Phe Leu Ser Leu Asp Ala Ala Ala Arg Ser Gly
20 25 30

Ser Ile Ala Ile Thr Ala Asn Asn Ser Trp Ser Val Thr Gln Asp Lys
35 40 45

Asp Ser Glu Trp Leu Thr Leu Ser Thr Thr Ser Gly Ala Ala Gly Arg
50 55 60

Thr Glu Ile Gly Ile Met Leu Glu Ala Asn Pro Gly Glu Ala Arg Asn
65 70 75 80

Ala Gly Leu Thr Phe Asn Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Pro Phe Val Ile
85 90 95

Thr Gln Ser Ala His Val Thr Ala Asp Phe Asp Asp Ala Asp His Cys
100 105 110

Phe Tyr Ile Thr Phe Gly Thr Leu Pro Thr Leu Tyr Ala Gly Leu His
115 120 125

Val Leu Ser His Asp Lys Pro Ser Tyr Val Phe Phe Gln Arg Ser Gln
130 135 140

ES 2 933 995 T3

Thr Phe Arg Pro Glu Glu Phe Pro Ala His Ala Glu Val Thr Ile Ala
 145 150 155 160
 Ala Asp Pro Ser Ala Asn Ala Thr Asp Glu Asp Met Glu Arg Met Arg
 165 170 175
 Thr Ala Met Lys Gln Gln Ile Leu Lys Ile Asn Val Glu Asp Pro Thr
 180 185 190
 Ala Val Phe Gly Leu Tyr Val Asp Asp Leu Arg Cys Gly Ile Gly Tyr
 195 200 205
 Asp Trp Phe Val Ala Gln Gly Ile Asp Ser Thr Arg Val Lys Val Ser
 210 215 220
 Met Leu Ser Asp Gly Thr Gly Thr Tyr Asn Asn Phe Tyr Asn Tyr Phe
 225 230 235 240
 Gly Asp Pro Ala Thr Ala Glu Gln Asn Trp Glu Asn Tyr Ala Ala Gln
 245 250 255
 Val Glu Ala Leu Asp Trp Gln His Gly Gly Arg Phe Pro Glu Thr Arg
 260 265 270
 Met Pro Asp Gly Phe Asp Phe Tyr Glu Trp Pro Tyr Tyr Leu Ala Thr
 275 280 285
 Arg Pro Asn Tyr Arg Leu Val Leu Gln Asp Asp Asp Leu Leu Glu Ala
 290 295 300
 Thr Ser Pro Phe Met Thr Glu Arg Leu Gln Gln Met Arg Thr Glu Ser
 305 310 315 320
 Lys Gln Pro Tyr Glu Leu Leu Ala Ser Leu Pro Ala Glu Ala Arg Gln
 325 330 335
 Arg Phe Phe Arg Met Ala Gly Phe Asp Tyr Asp Ala Phe Ala Ala Leu
 340 345 350
 Phe Asp Ala Ser Pro Lys Lys Asn Leu Val Ile Ile Gly Thr Ser His
 355 360 365
 Thr Ser Glu Glu Ser Glu Ala Gln Gln Ala Ala Tyr Val Glu Arg Ile
 370 375 380
 Ile Gly Asp Tyr Gly Thr Ala Tyr Asp Ile Phe Phe Lys Pro His Pro
 385 390 395 400

ES 2 933 995 T3

Ala Asp Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Glu Glu Arg Phe Glu Gly Leu Thr
405 410 415

Leu Leu Pro Gly Gln Met Pro Phe Glu Ile Phe Val Trp Ser Leu Leu
420 425 430

Asp Lys Val Asp Leu Ile Gly Gly Tyr Ser Ser Thr Val Phe Leu Thr
435 440 445

Val Pro Val Glu Lys Thr Gly Phe Ile Phe Ala Ala Asn Ala Glu Ser
450 455 460

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

Trp Ile Gln

<210> 56

<211> 483

<212> PRT

5 <213> Alistipes shahii

<400> 56

Met Asp Asp Gly Thr Pro Ser Val Ser Ile Asn Gly Gly Thr Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ser Leu Asp His Leu Ala Arg Ser Gly Lys Ile Thr Val Asn Ala
20 25 30

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

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

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

Ser Ala Ser Leu Leu Phe Ser Cys Asp Gly Lys Thr Leu Ala Phe Thr
85 90 95

Val Ser Gln Ser Ala Gly Gly Thr Gly Phe Asp Ala Pro Asp Tyr Tyr
100 105 110

Phe Tyr Ile Ser Val Gly Thr Met Pro Thr Leu Tyr Ser Gly Leu His
115 120 125

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

370

375

380

Ile Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Phe Phe Lys Pro His Pro
385 390 395 400

Ala Asp Ser Ser Ser Ala Gly Tyr Pro Asp Arg Phe Glu Gly Leu Thr
405 410 415

Leu Leu Pro Gly Gln Met Pro Phe Glu Ile Phe Val Trp Ala Leu Leu
420 425 430

Asp Lys Ile Asp Met Ile Gly Gly Tyr Pro Ser Thr Thr Phe Ile Ser
435 440 445

Val Pro Leu Asp Lys Val Gly Phe Leu Phe Ala Ala Asp Ala Asp Gly
450 455 460

Leu Val Arg Pro Leu Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ala Ala Asn Val Glu
465 470 475 480

Trp Ile Gln

<210> 57

<211> 401

<212> PRT

5 <213> Actinobacillus suis

<400> 57

Met Glu Arg Thr Pro Gln Leu Gln Ala Val Asp Ile Tyr Ile Asp Phe
1 5 10 15

Ala Thr Ile Pro Ser Leu Ser Tyr Phe Leu His Phe Leu Lys His Lys
20 25 30

His Asp Asp Gln Arg Leu Arg Leu Phe Ser Leu Ala Arg Phe Glu Met
35 40 45

Pro Gln Thr Leu Ile Glu Gln Tyr Glu Gly Ile Ile Gln Phe Ser Arg
50 55 60

Asn Val Glu His Asn Val Glu Pro Leu Leu Glu Gln Leu Gln Thr Ile
65 70 75 80

Leu Ser Gln Glu Gly Lys Gln Phe Glu Leu His Leu His Leu Asn Leu
85 90 95

Phe His Ser Phe Glu Met Phe Leu Asn Leu Ser Pro Thr Tyr Thr Gln

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Leu Ala Lys Leu Phe Phe Leu Thr Ser Thr Asp Glu Gln Glu Arg Gln
355 360 365

Leu Ser Asp Gly Tyr Ile Lys Gln Tyr Ala Leu Ala Gln Ala Met Leu
370 375 380

Glu Met Gln Leu Val Ser Gln Glu Gln Val Tyr Tyr Cys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Ser

<210> 58

<211> 401

<212> PRT

5 <213> Actinobacillus capsulatus

<400> 58

Met Glu Arg Ile Pro Gln Leu Gln Ala Val Asp Ile Tyr Ile Asp Phe
1 5 10 15

Ala Thr Ile Pro Ser Leu Ser Tyr Phe Leu His Phe Leu Lys His Lys
20 25 30

His Asp His Gln Arg Leu Arg Leu Phe Ser Leu Ala Arg Phe Glu Met
35 40 45

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

Asn Val Glu His Asn Val Glu Gln Leu Leu Glu Gln Leu Gln Thr Ile
65 70 75 80

Leu Ser Gln Glu Gly Lys Gln Phe Glu Leu His Leu His Leu Asn Leu
85 90 95

Phe His Ser Phe Glu Met Phe Leu Asn Leu Ser Pro Thr Tyr Thr Lys
100 105 110

Tyr Lys Glu Lys Ile Ser Lys Ile Val Leu His Leu Tyr Asp Asp Gly
115 120 125

Ser Glu Gly Val Met Lys Gln Tyr Gln Leu Gln Gln Ser Asn Ser Leu
130 135 140

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

ES 2 933 995 T3

Asn Gly Glu Gly Ala Phe Ser Gln Ile Asp Leu Ile Arg Tyr Val Trp
 165 170 175
 Asn Ala Val Leu Glu Thr His Tyr Tyr Leu Leu Ser Asp His Phe Leu
 180 185 190
 Ala His Glu Lys Leu Gln Pro Leu Lys Ile Glu Leu Gly His Tyr Gln
 195 200 205
 Leu Leu Asn Leu Ser Ala Tyr Gln Tyr Leu Ser Ser Glu Asp Leu Leu
 210 215 220
 Trp Leu Lys Gln Ile Leu Lys Ile Asp Ala Glu Leu Glu Ser Leu Met
 225 230 235 240
 His Lys Leu Thr Thr Gln Pro Val Tyr Phe Phe Ser Gly Thr Thr Phe
 245 250 255
 Phe Asn Ile Ser Phe Glu Asp Lys Gln Arg Leu Ala Asn Ile His Ala
 260 265 270
 Ile Leu Ile Arg Glu His Leu Asp Pro Asn Ser Gln Leu Phe Ile Gly
 275 280 285
 Glu Pro Tyr Leu Phe Val Phe Lys Gly His Pro Asn Ser Pro Glu Ile
 290 295 300
 Asn Gln Ala Leu Arg Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Ile Phe Leu Pro Glu
 305 310 315 320
 Asn Ile Pro Phe Glu Ile Leu Thr Leu Leu Gly Phe Ser Pro Gln Lys
 325 330 335
 Ile Gly Gly Phe Ala Ser Thr Ile His Val Asn Ser Glu Gln Ser Lys
 340 345 350
 Leu Ala Lys Leu Phe Phe Leu Thr Ser Thr Asp Glu Gln Glu Arg Asn
 355 360 365
 Arg Ser Asp Gly Tyr Ile Lys Gln Tyr Ala Leu Ala Gln Ala Met Leu
 370 375 380
 Glu Met Gln Leu Val Ser Gln Glu Gln Val Tyr Tyr Cys Ser Leu Ser
 385 390 395 400

Ser

<210> 59

<211> 311

<212> PRT

5 <213> Haemophilus somnus

<400> 59

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Tyr Phe Pro His Pro Arg Glu Asp Tyr Tyr Ile Asp Asn Val Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Lys Thr Pro Leu Ile Phe Glu Glu Phe Tyr Ala Glu Arg Ser Ile
245 250 255

Glu Asn Ser Ile Lys Ile Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Ala Val Leu Asn
260 265 270

Ile Val Thr Lys Glu Asn Ile Asp Arg Ile Tyr Ala Leu Lys Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Glu Lys Ala Tyr Leu Asp Cys Tyr Asp Ile Leu Lys Asp Phe
290 295 300

Gly Ile Lys Val Ile Asp Ile
305 310

<210> 60

<211> 399

<212> PRT

5 <213> Haemophilus ducreyi

<400> 60

Met Leu Ile Gln Gln Asn Leu Glu Ile Tyr Leu Asp Tyr Ala Thr Ile
1 5 10 15

Pro Ser Leu Ala Cys Phe Met His Phe Ile Gln His Lys Asp Asp Val
20 25 30

Asp Ser Ile Arg Leu Phe Gly Leu Ala Arg Phe Asp Ile Pro Gln Ser
35 40 45

Ile Ile Asp Arg Tyr Pro Ala Asn His Leu Phe Tyr His Asn Ile Asp
50 55 60

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

Gln Glu Asn Lys Arg Phe Gln Ile Asn Leu His Leu Asn Leu Phe His
85 90 95

Ser Ile Asp Leu Phe Phe Ala Ile Tyr Pro Ile Tyr Gln Gln Tyr Gln
100 105 110

His Lys Ile Ser Thr Ile Gln Leu Gln Leu Tyr Asp Asp Gly Ser Glu
115 120 125

ES 2 933 995 T3

Gly Ile Val Thr Gln His Ser Leu Cys Lys Ile Ala Asp Leu Glu Gln
 130 135 140
 Leu Ile Leu Gln His Lys Asn Val Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Gly
 145 150 155 160
 Thr Ala Asn Val Pro Asn Pro Thr Leu Leu Arg Tyr Leu Trp Asn Asn
 165 170 175
 Ile Ile Asp Ser Gln Phe His Leu Ile Ser Asp His Phe Leu Gln His
 180 185 190
 Pro Lys Leu Gln Pro Leu Lys Arg Leu Leu Lys Arg Tyr Thr Ile Leu
 195 200 205
 Asp Phe Thr Cys Tyr Pro Arg Phe Asn Ala Glu Gln Lys Gln Leu Leu
 210 215 220
 Lys Glu Ile Leu His Ile Ser Asn Glu Leu Glu Asn Leu Leu Lys Leu
 225 230 235 240
 Leu Lys Gln His Asn Thr Phe Leu Phe Thr Gly Thr Thr Ala Phe Asn
 245 250 255
 Leu Asp Gln Glu Lys Leu Asp Leu Leu Thr Gln Leu His Ile Leu Leu
 260 265 270
 Leu Asn Glu His Gln Asn Pro His Ser Thr His Tyr Ile Gly Asn Asn
 275 280 285
 Tyr Leu Leu Leu Ile Lys Gly His Ala Asn Ser Pro Ala Leu Asn His
 290 295 300
 Thr Leu Ala Leu His Phe Pro Asp Ala Ile Phe Leu Pro Ala Asn Ile
 305 310 315 320
 Pro Phe Glu Ile Phe Ala Met Leu Gly Phe Thr Pro Asn Lys Met Gly
 325 330 335
 Gly Phe Ala Ser Thr Ser Tyr Ile Asn Tyr Pro Thr Glu Asn Ile Asn
 340 345 350
 His Leu Phe Phe Leu Thr Ser Asp Gln Pro Ser Ile Arg Thr Lys Trp
 355 360 365
 Leu Asp Tyr Glu Lys Gln Phe Gly Leu Met Tyr Ser Leu Leu Ala Met
 370 375 380
 Gln Lys Ile Asn Glu Asp Gln Ala Phe Met Cys Thr Ile His Asn
 385 390 395

<210> 61

<211> 497

5 <212> PRT

<213> Photobacterium leiognathi

ES 2 933 995 T3

<400> 61

Met Cys Asn Asp Asn Gln Asn Thr Val Asp Val Val Val Ser Thr Val
1 5 10 15

Asn Asp Asn Val Ile Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Val Lys Pro Ile Asp
20 25 30

Thr Pro Thr Thr Phe Asp Ser Tyr Ser Trp Ile Gln Thr Cys Gly Thr
35 40 45

Pro Ile Leu Lys Asp Asp Glu Lys Tyr Ser Leu Ser Phe Asp Phe Val
50 55 60

Ala Pro Glu Leu Asp Gln Asp Glu Lys Phe Cys Phe Glu Phe Thr Gly
65 70 75 80

Asp Val Asp Gly Lys Arg Tyr Val Thr Gln Thr Asn Leu Thr Val Val
85 90 95

Ala Pro Thr Leu Glu Val Tyr Val Asp His Ala Ser Leu Pro Ser Leu
100 105 110

Gln Gln Leu Met Lys Ile Ile Gln Gln Lys Asn Glu Tyr Ser Gln Asn
115 120 125

Glu Arg Phe Ile Ser Trp Gly Arg Ile Gly Leu Thr Glu Asp Asn Ala
130 135 140

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

Gln Glu Leu Val Asp Ala Val Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Lys Asn Arg
165 170 175

Leu Asn Leu Glu Leu Asn Thr Asn Thr Ala His Ser Phe Pro Asn Leu
180 185 190

Ala Pro Ile Leu Arg Ile Ile Ser Ser Lys Ser Asn Ile Leu Ile Ser
195 200 205

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

450

455

460

Val Gln Val Met Met Thr Leu Gly Ile Val Lys Glu Lys Asp Val Leu
465 470 475 480

Phe Trp Ser Asp Leu Pro Asp Cys Ser Ser Gly Val Cys Ile Ala Gln
485 490 495

Tyr

<210> 62

<211> 498

<212> PRT

5 <213> Photobacterium sp.

<400> 62

Met Ser Glu Glu Asn Thr Gln Ser Ile Ile Lys Asn Asp Ile Asn Lys
1 5 10 15

Thr Ile Ile Asp Glu Glu Tyr Val Asn Leu Glu Pro Ile Asn Gln Ser
20 25 30

Asn Ile Ser Phe Thr Lys His Ser Trp Val Gln Thr Cys Gly Thr Gln
35 40 45

Gln Leu Leu Thr Glu Gln Asn Lys Glu Ser Ile Ser Leu Ser Val Val
50 55 60

Ala Pro Arg Leu Asp Asp Asp Glu Lys Tyr Cys Phe Asp Phe Asn Gly
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Gly Glu Lys Tyr Ile Thr Lys Val Thr Leu Asn Val
85 90 95

Val Ala Pro Ser Leu Glu Val Tyr Val Asp His Ala Ser Leu Pro Thr
100 105 110

Leu Gln Gln Leu Met Asp Ile Ile Lys Ser Glu Glu Glu Asn Pro Thr
115 120 125

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

Met Lys Glu Leu Asn Ile Thr Ser Phe Ala Leu Ile Asn Asn His Thr
145 150 155 160

Pro Ala Asp Leu Val Gln Glu Ile Val Lys Gln Ala Gln Thr Lys His

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Val Leu Met Met Thr Asp Met Leu Pro Asp Ala Val Ala Gly Ile Ala
420 425 430

Ser Ser Leu Tyr Phe Thr Ile Pro Ala Glu Lys Ile Lys Phe Ile Val
435 440 445

Phe Thr Ser Thr Glu Thr Ile Thr Asp Arg Glu Thr Ala Leu Arg Ser
450 455 460

Pro Leu Val Gln Val Met Ile Lys Leu Gly Ile Val Lys Glu Glu Asn
465 470 475 480

Val Leu Phe Trp Ala Asp Leu Pro Asn Cys Glu Thr Gly Val Cys Ile
485 490 495

Ala Val

<210> 63

<211> 482

<212> PRT

5 <213> Photobacterium leiognathi

<400> 63

Met Asn Asp Asn Gln Asn Thr Val Asp Val Val Val Ser Thr Val Asn
1 5 10 15

Asp Asn Val Ile Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Val Lys Pro Ile Asp Thr
20 25 30

Pro Thr Thr Phe Asp Ser Tyr Ser Trp Ile Gln Thr Cys Gly Thr Pro
35 40 45

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

Pro Glu Leu Asp Gln Asp Glu Lys Phe Cys Phe Glu Phe Thr Gly Asp
65 70 75 80

Val Asp Gly Lys Arg Tyr Val Thr Gln Thr Asn Leu Thr Val Val Ala
85 90 95

Pro Thr Leu Glu Val Tyr Val Asp His Ala Ser Leu Pro Ser Leu Gln
100 105 110

Gln Leu Met Lys Ile Ile Gln Gln Lys Asn Glu Tyr Ser Gln Asn Glu
115 120 125

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Gly His Pro Arg Gly Gly Ile Ile Asn Asp Ile Ile Leu Gly Ser Phe
385 390 395 400

Asn Asn Met Ile Asp Ile Pro Ala Lys Val Ser Phe Glu Val Leu Met
405 410 415

Met Thr Gly Met Leu Pro Asp Thr Val Gly Gly Ile Ala Ser Ser Leu
420 425 430

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

Ser Asp Thr Ile Thr Asp Arg Glu Asp Ala Leu Lys Ser Pro Leu Val
450 455 460

Gln Val Met Met Thr Leu Gly Ile Val Lys Glu Lys Asp Val Leu Phe
465 470 475 480

Trp Cys

<210> 64

<211> 675

<212> PRT

5 <213> Photobacterium damsela

<400> 64

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

Asn Ser Asp Asn Thr Ser Leu Lys Glu Thr Val Ser Ser Asn Ser Ala
20 25 30

Asp Val Val Glu Thr Glu Thr Tyr Gln Leu Thr Pro Ile Asp Ala Pro
35 40 45

Ser Ser Phe Leu Ser His Ser Trp Glu Gln Thr Cys Gly Thr Pro Ile
50 55 60

Leu Asn Glu Ser Asp Lys Gln Ala Ile Ser Phe Asp Phe Val Ala Pro
65 70 75 80

Glu Leu Lys Gln Asp Glu Lys Tyr Cys Phe Thr Phe Lys Gly Ile Thr
85 90 95

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

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Tyr Tyr Ala Gln Gln Gln Val Asn Val Ile Asn Asn Ala Ile Asn Glu
 370 375 380
 Thr Ser Pro Tyr Tyr Leu Gly Lys Asp Tyr Asp Leu Phe Phe Lys Gly
 385 390 395 400
 His Pro Ala Gly Gly Val Ile Asn Asp Ile Ile Leu Gly Ser Phe Pro
 405 410 415
 Asp Met Ile Asn Ile Pro Ala Lys Ile Ser Phe Glu Val Leu Met Met
 420 425 430
 Thr Asp Met Leu Pro Asp Thr Val Ala Gly Ile Ala Ser Ser Leu Tyr
 435 440 445
 Phe Thr Ile Pro Ala Asp Lys Val Asn Phe Ile Val Phe Thr Ser Ser
 450 455 460
 Asp Thr Ile Thr Asp Arg Glu Glu Ala Leu Lys Ser Pro Leu Val Gln
 465 470 475 480
 Val Met Leu Thr Leu Gly Ile Val Lys Glu Lys Asp Val Leu Phe Trp
 485 490 495
 Ala Asp His Lys Val Asn Ser Met Glu Val Ala Ile Asp Glu Ala Cys
 500 505 510
 Thr Arg Ile Ile Ala Lys Arg Gln Pro Thr Ala Ser Asp Leu Arg Leu
 515 520 525
 Val Ile Ala Ile Ile Lys Thr Ile Thr Asp Leu Glu Arg Ile Gly Asp
 530 535 540
 Val Ala Glu Ser Ile Ala Lys Val Ala Leu Glu Ser Phe Ser Asn Lys
 545 550 555 560
 Gln Tyr Asn Leu Leu Val Ser Leu Glu Ser Leu Gly Gln His Thr Val
 565 570 575
 Arg Met Leu His Glu Val Leu Asp Ala Phe Ala Arg Met Asp Val Lys
 580 585 590
 Ala Ala Ile Glu Val Tyr Gln Glu Asp Asp Arg Ile Asp Gln Glu Tyr
 595 600 605
 Glu Ser Ile Val Arg Gln Leu Met Ala His Met Met Glu Asp Pro Ser

ES 2 933 995 T3

610

615

620

Ser Ile Pro Asn Val Met Lys Val Met Trp Ala Ala Arg Ser Ile Glu
625 630 635 640

Arg Val Gly Asp Arg Cys Gln Asn Ile Cys Glu Tyr Ile Ile Tyr Phe
645 650 655

Val Lys Gly Lys Asp Val Arg His Thr Lys Pro Asp Asp Phe Gly Thr
660 665 670

Met Leu Asp
675

<210> 65

<211> 510

<212> PRT

5 <213> Photobacterium damsela

<400> 65

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

Asn Ser Asp Asn Thr Ser Leu Lys Glu Thr Val Ser Ser Asn Ser Ala
20 25 30

Asp Val Val Glu Thr Glu Thr Tyr Gln Leu Thr Pro Ile Asp Ala Pro
35 40 45

Ser Ser Phe Leu Ser His Ser Trp Glu Gln Thr Cys Gly Thr Pro Ile
50 55 60

Leu Asn Glu Ser Asp Lys Gln Ala Ile Ser Phe Asp Phe Val Ala Pro
65 70 75 80

Glu Leu Lys Gln Asp Glu Lys Tyr Cys Phe Thr Phe Lys Gly Ile Thr
85 90 95

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

Thr Leu Glu Val Tyr Ile Asp His Ala Ser Leu Pro Ser Leu Gln Gln
115 120 125

Leu Ile His Ile Ile Gln Ala Lys Asp Glu Tyr Pro Ser Asn Gln Arg
130 135 140

Phe Val Ser Trp Lys Arg Val Thr Val Asp Ala Asp Asn Ala Asn Lys

ES 2 933 995 T3

145		150		155		160
Leu Asn Ile His Thr Tyr Pro Leu Lys Gly Asn Asn Thr Ser Pro Glu						
		165		170		175
Met Val Ala Ala Ile Asp Glu Tyr Ala Gln Ser Lys Asn Arg Leu Asn						
		180		185		190
Ile Glu Phe Tyr Thr Asn Thr Ala His Val Phe Asn Asn Leu Pro Pro						
		195		200		205
Ile Ile Gln Pro Leu Tyr Asn Asn Glu Lys Val Lys Ile Ser His Ile						
		210		215		220
Ser Leu Tyr Asp Asp Gly Ser Ser Glu Tyr Val Ser Leu Tyr Gln Trp						
225		230		235		240
Lys Asp Thr Pro Asn Lys Ile Glu Thr Leu Glu Gly Glu Val Ser Leu						
		245		250		255
Leu Ala Asn Tyr Leu Ala Gly Thr Ser Pro Asp Ala Pro Lys Gly Met						
		260		265		270
Gly Asn Arg Tyr Asn Trp His Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Tyr Tyr Phe						
		275		280		285
Leu Arg Glu Asp Tyr Leu Asp Val Glu Ala Asn Leu His Asp Leu Arg						
		290		295		300
Asp Tyr Leu Gly Ser Ser Ala Lys Gln Met Pro Trp Asp Glu Phe Ala						
305		310		315		320
Lys Leu Ser Asp Ser Gln Gln Thr Leu Phe Leu Asp Ile Val Gly Phe						
		325		330		335
Asp Lys Glu Gln Leu Gln Gln Gln Tyr Ser Gln Ser Pro Leu Pro Asn						
		340		345		350
Phe Ile Phe Thr Gly Thr Thr Thr Trp Ala Gly Gly Glu Thr Lys Glu						
		355		360		365
Tyr Tyr Ala Gln Gln Gln Val Asn Val Ile Asn Asn Ala Ile Asn Glu						
		370		375		380
Thr Ser Pro Tyr Tyr Leu Gly Lys Asp Tyr Asp Leu Phe Phe Lys Gly						
385		390		395		400

ES 2 933 995 T3

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

Asp Met Ile Asn Ile Pro Ala Lys Ile Ser Phe Glu Val Leu Met Met
420 425 430

Thr Asp Met Leu Pro Asp Thr Val Ala Gly Ile Ala Ser Ser Leu Tyr
435 440 445

Phe Thr Ile Pro Ala Asp Lys Val Asn Phe Ile Val Phe Thr Ser Ser
450 455 460

Asp Thr Ile Thr Asp Arg Glu Glu Ala Leu Lys Ser Pro Leu Val Gln
465 470 475 480

Val Met Leu Thr Leu Gly Ile Val Lys Glu Lys Asp Val Leu Phe Trp
485 490 495

Ala Asp Leu Pro Asp Cys Ser Ser Gly Val Cys Ile Asp Lys
500 505 510

<210> 66

<211> 422

<212> PRT

5 <213> Helicobacter acinonychis

<400> 66

Met Gly Thr Ile Lys Lys Pro Leu Ile Ile Ala Gly Asn Gly Pro Ser
1 5 10 15

Ile Lys Asp Leu Asp Tyr Ala Leu Phe Pro Lys Asp Phe Asp Val Phe
20 25 30

Arg Cys Asn Gln Phe Tyr Phe Glu Asp Lys Tyr Tyr Leu Gly Arg Glu
35 40 45

Ile Lys Gly Val Phe Phe Asn Pro Cys Val Leu Ser Ser Gln Met Gln
50 55 60

Thr Val Gln Tyr Leu Met Asp Asn Gly Glu Tyr Ser Ile Glu Arg Phe
65 70 75 80

Phe Cys Ser Val Ser Thr Asp Arg His Asp Phe Asp Gly Asp Tyr Gln
85 90 95

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

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Asn Ile Glu Glu Lys Leu Leu Glu Phe Lys Asn Ile Glu Glu Lys Leu
370 375 380

Leu Ala Ser Arg Leu Asn Asn Ile Leu Arg Lys Ile Lys Arg Lys Ile
385 390 395 400

Leu Pro Phe Phe Trp Gly Gly Gly Val Thr Pro Thr Leu Lys Val Ser
405 410 415

Phe Arg Trp Gly Ala Ala
420

<210> 67

<211> 609

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 67

Met Cys Gly Ile Val Gly Ala Ile Ala Gln Arg Asp Val Ala Glu Ile
1 5 10 15

Leu Leu Glu Gly Leu Arg Arg Leu Glu Tyr Arg Gly Tyr Asp Ser Ala
20 25 30

Gly Leu Ala Val Val Asp Ala Glu Gly His Met Thr Arg Leu Arg Arg
35 40 45

Leu Gly Lys Val Gln Met Leu Ala Gln Ala Ala Glu Glu His Pro Leu
50 55 60

His Gly Gly Thr Gly Ile Ala His Thr Arg Trp Ala Thr His Gly Glu
65 70 75 80

Pro Ser Glu Val Asn Ala His Pro His Val Ser Glu His Ile Val Val
85 90 95

Val His Asn Gly Ile Ile Glu Asn His Glu Pro Leu Arg Glu Glu Leu
100 105 110

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

Ala His Leu Val Asn Trp Glu Leu Lys Gln Gly Gly Thr Leu Arg Glu
130 135 140

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

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Val Ala Lys Leu Ser Arg Leu Lys Gly Leu Asp Ala Ser Ile Glu His
420 425 430

Asp Ile Val His Gly Leu Gln Ala Leu Pro Ser Arg Ile Glu Gln Met
435 440 445

Leu Ser Gln Asp Lys Arg Ile Glu Ala Leu Ala Glu Asp Phe Ser Asp
450 455 460

Lys His His Ala Leu Phe Leu Gly Arg Gly Asp Gln Tyr Pro Ile Ala
465 470 475 480

Leu Glu Gly Ala Leu Lys Leu Lys Glu Ile Ser Tyr Ile His Ala Glu
485 490 495

Ala Tyr Ala Ala Gly Glu Leu Lys His Gly Pro Leu Ala Leu Ile Asp
500 505 510

Ala Asp Met Pro Val Ile Val Val Ala Pro Asn Asn Glu Leu Leu Glu
515 520 525

Lys Leu Lys Ser Asn Ile Glu Glu Val Arg Ala Arg Gly Gly Gln Leu
530 535 540

Tyr Val Phe Ala Asp Gln Asp Ala Gly Phe Val Ser Ser Asp Asn Met
545 550 555 560

His Ile Ile Glu Met Pro His Val Glu Glu Val Ile Ala Pro Ile Phe
565 570 575

Tyr Thr Val Pro Leu Gln Leu Leu Ala Tyr His Val Ala Leu Ile Lys
580 585 590

Gly Thr Asp Val Asp Gln Pro Arg Asn Leu Ala Lys Ser Val Thr Val
595 600 605

Glu

<210> 68

<211> 1830

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 68

atgtgtggaa ttgttggcgc gatcgcgcaa cgtgatgtag cagaaatcct tcttgaaggt 60

ttacgtcgtc tggaataccg cggatatgac tctgccggtc tggccgttgt tgatgcagaa 120

ES 2 933 995 T3

```

ggtcatatga cccgcctgcg tgcctcgggt aaagtccaga tgctggcaca ggcagcggaa 180
gaacatcctc tgcattggcg cactgggtatt gctcacactc gctgggcgac ccacggtgaa 240
ccttcagaag tgaatgcgca tccgcatggt tctgaacaca ttgtgggtgt gcataacggc 300
atcatcgaaa accatgaacc gctgcgtgaa gagctaaaag cgcgtggcta taccttcgtt 360
tctgaaaccg acaccgaagt gattgcccatt ctggtgaact gggagctgaa acaaggcggg 420
actctgcgtg aggccgttct gcgtgctatc ccgcagctgc gtggtgcgta cgggtacagt 480
atcatggact cccgtcaccg ggataccctg ctggcggcac gttctggtag tccgctgggt 540
attggcctgg ggatgggcga aaactttatc gcttctgacc agctggcgct gttgccgggt 600
acccgtcgct ttatcttcct tgaagaggcg gatattgcgg aaatcactcg ccgttcggta 660
aacatcttcg ataaaactgg cgcggaagta aaacgtcagg atatcgaaac caatctgcaa 720
tatgacgcgg gcgataaagg catttaccgt cactacatgc agaaagagat ctacgaacag 780
ccgaacgcga tcaaaaacac ccttaccgga cgcacagcc acggtcaggt tgatttaagc 840
gagctgggac cgaacgcgga cgaactgctg tcaagaggtg agcatattca gatcctcgcc 900
tgtggtactt cttataactc cgggtatggt tcccgtact ggtttgaatc gctagcaggt 960
attccgtgcg acgtcgaaat cgcctctgaa ttccgtatc gcaaactcgc cgtgcgtcgt 1020
aacagcctga tgatcacctt gtcacagtct ggcgaaaccg cggataccct ggctggcctg 1080
cgtctgtcga aagagctggg ttaccttgggt tcaactggca tctgtaacgt tccgggttct 1140
tctctggtgc gcgaatccga tctggcgcta atgaccaacg cgggtacaga aatcggcgtg 1200
gcatccacta aagcattcac cactcagtta actgtgctgt tgatgctggt gggaagctg 1260
tctcgcctga aagggtctga tgccctcatt gaacatgaca tcgtgcatgg tctgcaggcg 1320
ctgccgagcc gtattgagca gatgctgtct caggacaaac gcattgaagc gctggcagaa 1380
gatttctctg acaaacatca cgcgtgttc ctgggccgtg gcgatcagta ccaatcgcg 1440
ctggaaggcg cattgaagtt gaaagagatc tcttacattc acgtgaagc ctacgtgct 1500
ggcgaactga aacacgggcc gctggcgcta attgatgccg atatgccggt tattgttgtt 1560
gcaccgaaca acgaattgct ggaaaaactg aaatccaaca ttgaagaagt tcgcgcgcgt 1620
ggcggtcagt tgtatgtctt cgccgatcag gatgcggggt ttgtaagtag cgataacatg 1680
cacatcatcg agatgccgca tgtggaagag gtgattgcac cgatcttcta caccgttcg 1740
ctgcagctgc tggcttacca tgtcgcgtg atcaaaggca ccgacgttga ccagccgcgt 1800
aacctggcaa aatcgggttac ggttgagtaa 1830

```

<210> 69

<211> 609

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 69

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Ala Tyr Ala Ala Gly Glu Leu Lys His Gly Pro Leu Ala Leu Ile Asp
500 505 510

Ala Asp Met Pro Val Ile Val Val Ala Pro Asn Asn Gly Leu Leu Glu
515 520 525

Lys Leu Lys Ser Asn Ile Glu Glu Val Arg Ala Arg Gly Gly Gln Leu
530 535 540

Tyr Val Phe Ala Asp Gln Asp Ala Gly Phe Val Ser Ser Asp Asn Met
545 550 555 560

His Ile Ile Glu Met Pro His Val Glu Glu Val Ile Ala Pro Ile Phe
565 570 575

Tyr Thr Val Pro Leu Gln Leu Leu Ala Tyr His Val Ala Leu Ile Lys
580 585 590

Gly Thr Asp Val Asp Gln Pro Arg Asn Leu Ala Lys Ser Val Thr Val
595 600 605

Glu

<210> 70

<211> 1830

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 70

atgtgcggta tcgttggtgc tatcgcacag cgtgatgtag cgaaaatcct cctggaaggt	60
ctgcgtcgtc tcgaataccg tggttacgac tctgccggtc tggcagtagt ggatgcagaa	120
ggtcacatga ctcgctctgcg tcgtctgggt aaagtgcaga tgctcgcgca ggcggcggaa	180
gaacacccac tccacggtgg tacgggtatc gcacacactc gttgggcaac ccacggtgaa	240
ccgtctgagg tcaacgcaca cccgcatggt agcagacaca tcgtagtcgt tcacaacggt	300
atcatcgaga accacgaacc actccgtgag gaactcaaag cccgtgggta caccttcgta	360
agcgaacccg acacggaagt tatcgccac ctcgttaact gggaactcaa acaggggtgt	420
actctgcgtg aagcagttct gcgtgccatt ccacagctgc gtggtgcata cggtagcgtg	480
atcatggact ctcgctcatcc ggataccctg ctcgccgcac gttctgggtc tccactcgtt	540
atcggctctgg gtatgggtga gaacttcac gcctctgatc agctggccct gctcccagtt	600
acccgtcgct tcactctcct ggaagaggt gacatgcccg aaatcaccg tcgttccggt	660
aacatcttcg acaaaacggg tgcggaagtt aaacgtcagg acatcgagtc taacctgcag	720

ES 2 933 995 T3

```
tatgacgctg gtgacaaagg catctaccgt cactacatgc agaaagagat ctacgaacag      780
ccgaacgcga tcaaaaacac cctgaccggt cgtatctctc acggtcagggt tgacctgtct      840
gagctgggtc caaacgcgga cgaactcctg tccaaagtcg agcacatcca gatcctggct      900
tgtggtacct cttacaactc cggtaggtt tctcgttact gggtcgaatc tctggcagggt      960
atcccatgcg acgttgaaat cgcctccgaa ttccgttatc gtaaactctgc ggtacgtcgt     1020
aactccctca tgatcaccct gtctcagtct ggtgaaaccg ctgatactct ggcaggctctg     1080
cgtctcagca aagaactggg ttacctgggt tctctggcca tctgcaacgt tccgggttct     1140
agcctggttc gtgagtctgt gctggctctg atgaccaacg cgggtacgga gatcgggtgt     1200
gcctctacca aagcgttcac taccagctc actgtcctgc tgatgctggt tgccaaactg     1260
tctcgtctca aaggcctcga cgctagcatc gaacacgaca tcgtacacgg tctgcaggcc     1320
ctcccatctc gtatcgagca gatgctgccg caggacaaac gtatcgaagc actggcagaa     1380
gacttcagcg acaaacacca cgcgctgttt ctgggtcgtg gtgaccagta cccaattgcg     1440
ctggaagggtg cctgaaact gaaagagatc agctacatcc atgcagaggc atacgcagcg     1500
ggtgagctga aacatggtcc actggccctg atcgacgcag atatgccggt tattgtggtt     1560
gctccgaaca acggcctgct ggagaaactg aaatccaaca tcgaggaagt acgtgcgcgt     1620
ggtggtcagc tgtacgtgtt tgctgaccag gacgcggggt tcgtttccag cgacaacatg     1680
cacatcatcg aaatgccgca tgttgaagag gtaatcgcg ccaatcttcta caccgtaccg     1740
ctgcagctgc tggcgtacca tgtagccctg atcaaaggta cggacgttga ccagccgcgt     1800
aacctggcga aatccgtgac cgtggaataa                                     1830
```

<210> 71

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 71

```
Met Ser Asn Arg Lys Tyr Phe Gly Thr Asp Gly Ile Arg Gly Arg Val
1           5           10           15

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

Ala Gly Lys Val Leu Ala Arg His Gly Ser Arg Lys Ile Ile Ile Gly
          35           40           45

Lys Asp Thr Arg Ile Ser Gly Tyr Met Leu Glu Ser Ala Leu Glu Ala
          50           55           60
```

ES 2 933 995 T3

Gly	Leu	Ala	Ala	Ala	Gly	Leu	Ser	Ala	Leu	Phe	Thr	Gly	Pro	Met	Pro		
65					70					75					80		
Thr	Pro	Ala	Val	Ala	Tyr	Leu	Thr	Arg	Thr	Phe	Arg	Ala	Glu	Ala	Gly		
				85					90					95			
Ile	Val	Ile	Ser	Ala	Ser	His	Asn	Pro	Phe	Tyr	Asp	Asn	Gly	Ile	Lys		
			100					105					110				
Phe	Phe	Ser	Ile	Asp	Gly	Thr	Lys	Leu	Pro	Asp	Ala	Val	Glu	Glu	Ala		
		115					120					125					
Ile	Glu	Ala	Glu	Met	Glu	Lys	Glu	Ile	Ser	Cys	Val	Asp	Ser	Ala	Glu		
	130					135					140						
Leu	Gly	Lys	Ala	Ser	Arg	Ile	Val	Asp	Ala	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ile	Glu		
145					150				155						160		
Phe	Cys	Lys	Ala	Thr	Phe	Pro	Asn	Glu	Leu	Ser	Leu	Ser	Glu	Leu	Lys		
				165					170						175		
Ile	Val	Val	Asp	Cys	Ala	Asn	Gly	Ala	Thr	Tyr	His	Ile	Ala	Pro	Asn		
			180					185					190				
Val	Leu	Arg	Glu	Leu	Gly	Ala	Asn	Val	Ile	Ala	Ile	Gly	Cys	Glu	Pro		
	195						200					205					
Asn	Gly	Val	Asn	Ile	Asn	Ala	Glu	Val	Gly	Ala	Thr	Asp	Val	Arg	Ala		
	210					215					220						
Leu	Gln	Ala	Arg	Val	Leu	Ala	Glu	Lys	Ala	Asp	Leu	Gly	Ile	Ala	Phe		
225					230					235					240		
Asp	Gly	Asp	Gly	Asp	Arg	Val	Ile	Met	Val	Asp	His	Glu	Gly	Asn	Lys		
				245					250					255			
Val	Asp	Gly	Asp	Gln	Ile	Met	Tyr	Ile	Ile	Ala	Arg	Glu	Gly	Leu	Arg		
			260					265					270				
Gln	Gly	Gln	Leu	Arg	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Thr	Leu	Met	Ser	Asn	Met		
	275						280					285					
Gly	Leu	Glu	Leu	Ala	Leu	Lys	Gln	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Ala	Arg	Ala		
	290					295					300						
Lys	Val	Gly	Asp	Arg	Tyr	Val	Leu	Glu	Lys	Met	Gln	Glu	Lys	Gly	Trp		
305					310					315					320		

ES 2 933 995 T3

Arg Ile Gly Ala Glu Asn Ser Gly His Val Ile Leu Leu Asp Lys Thr
325 330 335

Thr Thr Gly Asp Gly Ile Val Ala Gly Leu Gln Val Leu Ala Ala Met
340 345 350

Ala Arg Asn His Met Ser Leu His Asp Leu Cys Ser Gly Met Lys Met
355 360 365

Phe Pro Gln Ile Leu Val Asn Val Arg Tyr Thr Ala Gly Ser Gly Asp
370 375 380

Pro Leu Glu His Glu Ser Val Lys Ala Val Thr Ala Glu Val Glu Ala
385 390 395 400

Ala Leu Gly Asn Arg Gly Arg Val Leu Leu Arg Lys Ser Gly Thr Glu
405 410 415

Pro Leu Ile Arg Val Met Val Glu Gly Glu Asp Glu Ala Gln Val Thr
420 425 430

Glu Phe Ala His Arg Ile Ala Asp Ala Val Lys Ala Val
435 440 445

<210> 72

<211> 1338

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 72

atgagtaatc gtaaatatctt cggtaaccgat gggattcgtg gtcgtgtagg ggatgcgccg	60
atcacacctg attttgtgct taagctgggt tgggccgcgg gtaaagtgtt ggcgcgccac	120
ggctcccgtg agattattat tggtaaagac acgcgtatct ctggctatat gctggagtca	180
gcactggaag cgggtctggc ggcagcgggc ctttccgcac tcttcaactg cccgatgccg	240
acaccggccg tggcttatct gacgcgtacc ttccgcgcag aggcgggaat tgtgatattt	300
gcatcgcata acccggttcta cgataatggc attaaattct tctctatcga cggcaccaaa	360
ctgccggatg cggtagaaga ggccatcgaa gcggaaatgg aaaaggagat cagctgcgtt	420
gattcggcag aactgggtaa agccagccgt atcgttgatg ccgcgggtcg ctatatcgag	480
ttttgcaaag ccacgttccc gaacgaactt agcctcagtg aactgaagat tgtggtggat	540
tgtgcaaacg gtgcgactta tcacatcgcg ccgaacgtgc tgcgcgaact gggggcgaac	600
gttatcgcta tcggttgtga gccaaacggt gtaaacaatc atgccgaagt gggggctacc	660
gacgttcgcg cgctccaggc tcgtgtgctg gctgaaaaag cggatctcgc tattgccttc	720

gacggcgatg gcgatcgctt gattatgggt gaccatgaag gcaataaagt cgatggcgat 780
cagatcatgt atatcatcgc gcgtgaaggt cttcgtcagg gccagctgcg tgggtggcgct 840
gtgggtacat tgatgagcaa catggggctt gaactggcgc tgaaacagtt aggaattcca 900
tttgcgcgcg cgaaagtggg tgaccgctac gtactggaaa aaatgcagga gaaaggctgg 960
cgtatcggtg cagagaattc cggtcatgtg atcctgctgg ataaaactac taccggtgac 1020
ggcatcggtg ctggcttgca ggtgctggcg gcgatggcac gtaaccatat gagcctgcac 1080
gacctttgca gcggcatgaa aatgttcccg cagattctgg ttaacgtacg ttacaccgca 1140
ggtagcggcg atccacttga gcatgagtcg gttaaagccg tgaccgcaga ggttgaagct 1200
gcgctgggca accgtggacg cgtgttgctg cgtaaatccg gcaccgaacc gttaattcgc 1260
gtgatgggtg aaggcgaaga cgaagcgag gtgactgaat ttgcacaccg catcgccgat 1320
gcagtaaaag ccgtttaa 1338

<210> 73

<211> 456

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 73

Met Leu Asn Asn Ala Met Ser Val Val Ile Leu Ala Ala Gly Lys Gly
1 5 10 15

Thr Arg Met Tyr Ser Asp Leu Pro Lys Val Leu His Thr Leu Ala Gly
20 25 30

Lys Ala Met Val Gln His Val Ile Asp Ala Ala Asn Glu Leu Gly Ala
35 40 45

Ala His Val His Leu Val Tyr Gly His Gly Gly Asp Leu Leu Lys Gln
50 55 60

Ala Leu Lys Asp Asp Asn Leu Asn Trp Val Leu Gln Ala Glu Gln Leu
65 70 75 80

Gly Thr Gly His Ala Met Gln Gln Ala Ala Pro Phe Phe Ala Asp Asp
85 90 95

Glu Asp Ile Leu Met Leu Tyr Gly Asp Val Pro Leu Ile Ser Val Glu
100 105 110

Thr Leu Gln Arg Leu Arg Asp Ala Lys Pro Gln Gly Gly Ile Gly Leu
115 120 125

Leu Thr Val Lys Leu Asp Asp Pro Thr Gly Tyr Gly Arg Ile Thr Arg

ES 2 933 995 T3

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

ES 2 933 995 T3

Cys Asn Tyr Asp Gly Ala Asn Lys Phe Lys Thr Ile Ile Gly Asp Asp
385 390 395 400

Val Phe Val Gly Ser Asp Thr Gln Leu Val Ala Pro Val Thr Val Gly
405 410 415

Lys Gly Ala Thr Ile Ala Ala Gly Thr Thr Val Thr Arg Asn Val Gly
420 425 430

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

Trp Arg Arg Pro Val Lys Lys Lys
450 455

<210> 74

<211> 1371

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 74

atgttgaaata atgctatgag cgtagtgatc cttgccgcag gcaaaggcac gcgcatgtat	60
tccgatcttc cgaaagtgtc gcataccctt gccgggaaag cgatgggtca gcatgtcatt	120
gatgtcgcga atgaattagg cgcagcgcac gttcacctgg tgtacgggtca cggcggcgat	180
ctgctaaaac aggcgctgaa agacgacaac cttaactggg tgcttcaggc agagcagctg	240
ggtagcgggtc atgcaatgca gcaggccgca cttttctttg ccgatgatga agacatttta	300
atgctctacg gcgacgtgcc gctgatctct gtcgaaacac tccagcgtct gcgtgatgct	360
aaaccgcagg gtggcatttg tctgctgacg gtgaaactgg atgatccgac cggttatgga	420
cgtatcacc cgtgaaaacg caaagttacc ggcattgttg agcacaaga tgccaccgac	480
gagcagcgtc agattcagga gatcaacacc ggcattctga ttgccaacgg cgcagatatg	540
aaacgctggc tggcgaagct gaccaacaat aatgctcagg gcgaatacta catcaccgac	600
attattgcgc tggcgtatca ggaagggcgt gaaatcgtcg ccgttcattc gcaacgttta	660
agcgaagtag aaggcgtgaa taaccgcctg caactctccc gtctggagcg tgtttatcag	720
tccgaacagg ctgaaaaact gctgttagca ggcgttatgc tgcgcgatcc agcgcgtttt	780
gatctgcgtg gtacgctaac tcacgggcgc gatgttgaaa ttgatactaa cgttatcatc	840
gagggcaacg tgactctcgg tcatcgctg aaaattggca ccggttgctg gattaaaaac	900
agcgtgattg gcgatgattg cgaaatcagt ccgtataccg ttgtggaaga tgcgaaatctg	960
gcagcggcct gtaccattgg ccggtttgcc cgtttgcgtc ctggtgctga gttgctggaa	1020
ggtgctcacg tccgtaactt cgttgagatg aaaaaagcgc gtctgggtaa aggctcgaaa	1080
gctggtcatc tgacttacct gggcgatgcg gaaattggcg ataacgttaa catcggcgcg	1140

ES 2 933 995 T3

ggaaccatta cctgcaacta cgatggtgcg aataaattta agaccattat cggcgacgat 1200
 gtgtttgttg gttccgacac tcagctggtg gccccggtaa cagtaggcaa aggcgcgacc 1260
 attgctgcgg gtacaactgt gacgcgtaat gtcggcgaaa atgcattagc ttcagccgt 1320
 gtgccgcaga ctcaaaaaga aggctggcgt cgtccggtaa agaaaaagtg a 1371

<210> 75

<211> 391

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 75

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

ES 2 933 995 T3

Glu Leu Lys Tyr Gly Ser Leu Leu Lys Arg Tyr Phe Val Val Val Phe
195 200 205

His Pro Glu Thr Leu Ser Thr Gln Ser Val Asn Asp Gln Ile Asp Glu
210 215 220

Leu Leu Ser Ala Ile Ser Phe Phe Lys Asn Thr His Asp Phe Ile Phe
225 230 235 240

Ile Gly Ser Asn Ala Asp Thr Gly Ser Asp Ile Ile Gln Arg Lys Val
245 250 255

Lys Tyr Phe Cys Lys Glu Tyr Lys Phe Arg Tyr Leu Ile Ser Ile Arg
260 265 270

Ser Glu Asp Tyr Leu Ala Met Ile Lys Tyr Ser Cys Gly Leu Ile Gly
275 280 285

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

Ile Asn Ile Gly Asp Arg Gln Lys Gly Arg Val Arg Gly Ala Ser Val
305 310 315 320

Ile Asp Val Pro Val Glu Lys Asn Ala Ile Val Arg Gly Ile Asn Ile
325 330 335

Ser Gln Asp Glu Lys Phe Ile Ser Val Val Gln Ser Ser Ser Asn Pro
340 345 350

Tyr Phe Lys Glu Asn Ala Leu Ile Asn Ala Val Arg Ile Ile Lys Asp
355 360 365

Phe Ile Lys Ser Lys Asn Lys Asp Tyr Lys Asp Phe Tyr Asp Ile Pro
370 375 380

Glu Cys Thr Thr Ser Tyr Asp
385 390

<210> 76

<211> 1176

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 76

atgaaaaaaa tattatacgt aactggatct agagctgaat atggaatagt tcggagactt 60

ttgacaatgc taagagaaac tccagaaata cagcttgatt tggcagttac aggaatgcat 120

tgtgataatg cgtatggaaa tacaatacat attatagaac aagataatth taatattatc 180
aaggttggtg atataaatat caatacaact tcacatactc acattctcca ttcaatgagt 240
gtttgcctca attcgttttg tgattttttt tcaaataaca catatgatgc gggttatgggt 300
ttaggcgata gatatgaaat attttcagtc gctatcgag catcaatgca taatattcca 360
ttaattcata ttcatgggtg tgaaaagaca ttagctaatt atgatgagtt tattaggcat 420
tcaattacta aaatgagtaa actccatctt acttctacag aagagtataa aaaacgagta 480
attcaactag gtgaaaagcc tggtagtggt tttaatatgt gttctcttg tgacagaaat 540
gctctttcat tgcatthacc aaataagcag gagttggaac taaaatatgg ttcaactgta 600
aaacggtagt ttgttgtagt attccatcct gaaacacttt ccacgcagtc gggttaatgat 660
caaatagatg agttattgtc agcgatttct ttttttaaaa atactcacga ctttattttt 720
attggcagta acgctgacac tgggtctgat ataattcaga gaaaagtaaa atatttttgc 780
aaagagtata agttcagata ttgatttct attcgttcag aagattatth ggcaatgatt 840
aaatactctt gtgggctaatt tgggaactcc tcctctgggt taattgaggt tccatcttta 900
aaagttgcaa caattaacat tggatgatag cagaaaggcc gtgttcgtg agccagtgt 960
atagatgtac ccgttgaaaa aaatgcaatc gtcagaggga taaatatatc tcaagatgaa 1020
aaatttatta gtgttgtaga gtcactagt aatccttatt ttaaagaaaa tgctttaatt 1080
aatgctgtta gaattattaa ggattttatt aaatcaaaaa ataaagatta caaagattth 1140
tatgacatcc cggaatgtac caccagttat gactag 1176

<210> 77

<211> 159

<212> PRT

5 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 77

Met Ser Leu Pro Asp Gly Phe Tyr Ile Arg Arg Met Glu Glu Gly Asp
1 5 10 15

Leu Glu Gln Val Thr Glu Thr Leu Lys Val Leu Thr Thr Val Gly Thr
20 25 30

Ile Thr Pro Glu Ser Phe Ser Lys Leu Ile Lys Tyr Trp Asn Glu Ala
35 40 45

Thr Val Trp Asn Asp Asn Glu Asp Lys Lys Ile Met Gln Tyr Asn Pro
50 55 60

Met Val Ile Val Asp Lys Arg Thr Glu Thr Val Ala Ala Thr Gly Asn
65 70 75 80

ES 2 933 995 T3

Ile Ile Ile Glu Arg Lys Ile Ile His Glu Leu Gly Leu Cys Gly His
85 90 95

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

Lys Leu Leu Ile Asp Gln Leu Val Thr Ile Gly Phe Asp Tyr Gly Cys
115 120 125

Tyr Lys Ile Ile Leu Asp Cys Asp Glu Lys Asn Val Lys Phe Tyr Glu
130 135 140

Lys Cys Gly Phe Ser Asn Ala Gly Val Glu Met Gln Ile Arg Lys
145 150 155

<210> 78

<211> 480

<212> ADN

5 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 78

atgagcttac ccgatggatt ttatataagg cgaatggaag agggggattt ggaacaggtc	60
actgagacgc taaaggtttt gaccaccgtg ggactacta cccccaatc cttcagcaaa	120
ctcataaaat actggaatga agccacagta tggaatgata acgaagataa aaaaataatg	180
caatataacc ccatggtgat tgtggacaag cgcaccgaga cggttgccgc tacggggaat	240
atcatcatcg aaagaaagat cattcatgaa ctggggctat gtggccacat cgaggacatt	300
gcagtaaact ccaagtatca gggccaaggt ttgggcaagc tcttgattga tcaattggta	360
actatcggct ttgactacgg ttgttataag attattttag attgcgatga gaaaaatgtc	420
aaattctatg aaaaatgtgg gtttagcaac gcaggcgtgg aaatgcaaat tagaaaatag	480

<210> 79

<211> 188

10 <212> PRT

<213> *Escherichia coli*

<400> 79

Met Tyr Glu Arg Tyr Ala Gly Leu Ile Phe Asp Met Asp Gly Thr Ile
1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Pro Thr His Arg Lys Ala Trp Arg Glu Val Leu Gly
20 25 30

His Tyr Gly Leu Gln Tyr Asp Ile Gln Ala Met Ile Ala Leu Asn Gly
35 40 45

ES 2 933 995 T3

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

Asp Leu Asp Pro His Ala Leu Ala Arg Glu Lys Thr Glu Ala Val Arg
65 70 75 80

Ser Met Leu Leu Asp Ser Val Glu Pro Leu Pro Leu Val Asp Val Val
85 90 95

Lys Ser Trp His Gly Arg Arg Pro Met Ala Val Gly Thr Gly Ser Glu
100 105 110

Ser Ala Ile Ala Glu Ala Leu Leu Ala His Leu Gly Leu Arg His Tyr
115 120 125

Phe Asp Ala Val Val Ala Ala Asp His Val Lys His His Lys Pro Ala
130 135 140

Pro Asp Thr Phe Leu Leu Cys Ala Gln Arg Met Gly Val Gln Pro Thr
145 150 155 160

Gln Cys Val Val Phe Glu Asp Ala Asp Phe Gly Ile Gln Ala Ala Arg
165 170 175

Ala Ala Gly Met Asp Ala Val Asp Val Arg Leu Leu
180 185

<210> 80

<211> 199

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 80

Met Leu Tyr Ile Phe Asp Leu Gly Asn Val Ile Val Asp Ile Asp Phe
1 5 10 15

Asn Arg Val Leu Gly Ala Trp Ser Asp Leu Thr Arg Ile Pro Leu Ala
20 25 30

Ser Leu Lys Lys Ser Phe His Met Gly Glu Ala Phe His Gln His Glu
35 40 45

Arg Gly Glu Ile Ser Asp Glu Ala Phe Ala Glu Ala Leu Cys His Glu
50 55 60

Met Ala Leu Pro Leu Ser Tyr Glu Gln Phe Ser His Gly Trp Gln Ala
65 70 75 80

ES 2 933 995 T3

Val Phe Val Ala Leu Arg Pro Glu Val Ile Ala Ile Met His Lys Leu
85 90 95

Arg Glu Gln Gly His Arg Val Val Val Leu Ser Asn Thr Asn Arg Leu
100 105 110

His Thr Thr Phe Trp Pro Glu Glu Tyr Pro Glu Ile Arg Asp Ala Ala
115 120 125

Asp His Ile Tyr Leu Ser Gln Asp Leu Gly Met Arg Lys Pro Glu Ala
130 135 140

Arg Ile Tyr Gln His Val Leu Gln Ala Glu Gly Phe Ser Pro Ser Asp
145 150 155 160

Thr Val Phe Phe Asp Asp Asn Ala Asp Asn Ile Glu Gly Ala Asn Gln
165 170 175

Leu Gly Ile Thr Ser Ile Leu Val Lys Asp Lys Thr Thr Ile Pro Asp
180 185 190

Tyr Phe Ala Lys Val Leu Cys
195

<210> 81

<211> 567

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 81

atgtacgagc gttatgcagg tttaattttt gatatggatg gcacaatcct ggatacggag	60
cctacgcacc gtaaagcgtg gcgcgaagta ttagggcact acggtcttca gtacgatatt	120
caggcgatga ttgcgcttaa tggatcgccc acctggcgta ttgctcaggc aattattgag	180
ctgaatcagg ccgatctcga cccgcatgcg ttagcgcggtg aaaaaacaga agcagtaaga	240
agtatgctgc tggatagcgt cgaaccgctt cctcttggtg atgtggtgaa aagttggcat	300
ggtcgtcgcc caatggctgt aggaacgggg agtgaaagcg ccatcgctga ggcattgctg	360
gcgcacctgg gattacgccca ttattttgac gccgtcgctg ctgccgatca cgtcaaacac	420
cataaaccog cgccagacac atttttgttg tgcgcgcagc gtatgggctg gcaaccgacg	480
cagtgtgtgg tctttgaaga tgccgatttc ggtattcagg cggcccgtgc agcaggcatg	540
gacgccgtgg atgttcgctt gctgtga	567

<210> 82

<211> 600

10 <212> ADN

<213> Escherichia coli

<400> 82

atgctctata tctttgattt aggtaatgtg attgtcgata tcgactttaa ccgtgtgctg 60
ggagcctgga gcgatttaac gcgtattccg ctggcatcgc ttaagaagag ttttcatatg 120
ggggaggcgt ttcacagca tgagcgtggg gaaattagcg acgaagcgtt cgcagaggcg 180
ctgtgtcatg agatggctct accgctaagc tacgagcagt tctctcacgg ctggcaggcg 240
gtgtttgttg cgctgcgccc ggaagtgatc gccatcatgc ataaactgcg tgagcagggg 300
catcgcgtgg tggtgctttc caataccaac cgctgcata ccacottctg gccggaagaa 360
tacccgaaa ttcgtgatgc tgctgacat atctatctgt cgcaagatct ggggatgcgc 420
aaacctgaag cacgaattta ccagcatgtt ttgcaggcgg aaggtttttc acccagcgat 480
acggtctttt tcgacgataa cgccgataat atagaaggag ccaatcagct gggcattacc 540
agtattctgg tgaagataa aaccaccatc ccggactatt tcgcgaaggt gttatgctaa 600

<210> 83

<211> 421

<212> PRT

5 <213> Bacteroides ovatus

<400> 83

Met Asp Ser Lys Asn Asn Ile Gly His Ser Ala Asp Ile Ser Leu Thr
1 5 10 15

Ala Glu Leu Pro Ile Pro Ile Tyr Asn Gly Asn Thr Ile Met Asp Phe
20 25 30

Lys Lys Leu Ala Ser Leu Tyr Lys Asp Glu Leu Leu Asp Asn Val Leu
35 40 45

Pro Phe Trp Leu Glu His Ser Gln Asp His Glu Tyr Gly Gly Tyr Phe
50 55 60

Thr Cys Leu Asp Arg Glu Gly Lys Val Phe Asp Thr Asp Lys Phe Ile
65 70 75 80

Trp Leu Gln Ser Arg Glu Val Trp Met Phe Ser Met Leu Tyr Asn Lys
85 90 95

Val Glu Lys Arg Gln Glu Trp Leu Asp Cys Ala Ile Gln Gly Gly Glu
100 105 110

Phe Leu Lys Lys Tyr Gly His Asp Gly Asn Tyr Asn Trp Tyr Phe Ser
115 120 125

ES 2 933 995 T3

Leu Asp Arg Ser Gly Arg Pro Leu Val Glu Pro Tyr Asn Ile Phe Ser
 130 135 140
 Tyr Thr Phe Ala Thr Met Ala Phe Gly Gln Leu Ser Leu Thr Thr Gly
 145 150 155 160
 Asn Gln Glu Tyr Ala Asp Ile Ala Lys Lys Thr Phe Asp Ile Ile Leu
 165 170 175
 Ser Lys Val Asp Asn Pro Lys Gly Arg Trp Asn Lys Leu His Pro Gly
 180 185 190
 Thr Arg Asn Leu Lys Asn Phe Ala Leu Pro Met Ile Leu Cys Asn Leu
 195 200 205
 Ala Leu Glu Ile Glu His Leu Leu Asp Glu Thr Tyr Leu Arg Glu Thr
 210 215 220
 Met Asp Thr Cys Ile His Glu Val Met Glu Val Phe Tyr Arg Pro Glu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Ile Ile Val Glu Asn Val Asp Ile Asp Gly Asn Leu Val
 245 250 255
 Asp Cys Phe Glu Gly Arg Gln Val Thr Pro Gly His Ala Ile Glu Ala
 260 265 270
 Met Trp Phe Ile Met Asp Leu Gly Lys Arg Leu Asn Arg Pro Glu Leu
 275 280 285
 Ile Glu Lys Ala Lys Glu Thr Thr Leu Thr Met Leu Asn Tyr Gly Trp
 290 295 300
 Asp Lys Gln Tyr Gly Gly Ile Tyr Tyr Phe Met Asp Arg Asn Gly Cys
 305 310 315 320
 Pro Pro Gln Gln Leu Glu Trp Asp Gln Lys Leu Trp Trp Val His Ile
 325 330 335
 Glu Thr Leu Ile Ser Leu Leu Lys Gly Tyr Gln Leu Thr Gly Asp Lys
 340 345 350
 Lys Cys Leu Glu Trp Phe Glu Lys Val His Asp Tyr Thr Trp Glu His
 355 360 365
 Phe Lys Asp Lys Glu Tyr Pro Glu Trp Tyr Gly Tyr Leu Asn Arg Arg
 370 375 380
 Gly Glu Val Leu Leu Pro Leu Lys Gly Gly Lys Trp Lys Gly Cys Phe
 385 390 395 400
 His Val Pro Arg Gly Leu Tyr Gln Cys Trp Lys Thr Leu Glu Glu Ile
 405 410 415
 Lys Asn Ile Val Ser
 420

<210> 84

<211> 391

<212> PRT

<213> Synechocystis sp.

5 <400> 84

Met Ile Ala His Arg Arg Gln Glu Leu Ala Gln Gln Tyr Tyr Gln Ala
1 5 10 15

Leu His Gln Asp Val Leu Pro Phe Trp Glu Lys Tyr Ser Leu Asp Arg
20 25 30

Gln Gly Gly Gly Tyr Phe Thr Cys Leu Asp Arg Lys Gly Gln Val Phe
35 40 45

Asp Thr Asp Lys Phe Ile Trp Leu Gln Asn Arg Gln Val Trp Gln Phe
50 55 60

Ala Val Phe Tyr Asn Arg Leu Glu Pro Lys Pro Gln Trp Leu Glu Ile
65 70 75 80

Ala Arg His Gly Ala Asp Phe Leu Ala Arg His Gly Arg Asp Gln Asp
85 90 95

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

Pro Tyr Asn Val Phe Ser Asp Cys Phe Ala Ala Met Ala Phe Ser Gln
115 120 125

Tyr Ala Leu Ala Ser Gly Ala Gln Glu Ala Lys Ala Ile Ala Leu Gln
130 135 140

Ala Tyr Asn Asn Val Leu Arg Arg Gln His Asn Pro Lys Gly Gln Tyr
145 150 155 160

Glu Lys Ser Tyr Pro Gly Thr Arg Pro Leu Lys Ser Leu Ala Val Pro
165 170 175

ES 2 933 995 T3

Met Ile Leu Ala Asn Leu Thr Leu Glu Met Glu Trp Leu Leu Pro Pro
180 185 190

Thr Thr Val Glu Glu Val Leu Ala Gln Thr Val Arg Glu Val Met Thr
195 200 205

Asp Phe Leu Asp Pro Glu Ile Gly Leu Met Arg Glu Ala Val Thr Pro
210 215 220

Thr Gly Glu Phe Val Asp Ser Phe Glu Gly Arg Leu Leu Asn Pro Gly
225 230 235 240

His Gly Ile Glu Ala Met Trp Phe Met Met Asp Ile Ala Gln Arg Ser
245 250 255

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

Leu Glu Tyr Ala Trp Asp Glu Glu Phe Gly Gly Ile Phe Tyr Phe Leu
275 280 285

Asp Arg Gln Gly His Pro Pro Gln Gln Leu Glu Trp Asp Gln Lys Leu
290 295 300

Trp Trp Val His Leu Glu Thr Leu Val Ala Leu Ala Lys Gly His Gln
305 310 315 320

Ala Thr Gly Gln Glu Lys Cys Trp Gln Trp Phe Glu Arg Val His Asp
325 330 335

Tyr Ala Trp Ser His Phe Ala Asp Pro Glu Tyr Gly Glu Trp Phe Gly
340 345 350

Tyr Leu Asn Arg Arg Gly Glu Val Leu Leu Asn Leu Lys Gly Gly Lys
355 360 365

Trp Lys Gly Cys Phe His Val Pro Arg Ala Leu Trp Leu Cys Ala Glu
370 375 380

Thr Leu Gln Leu Pro Val Ser
385 390

<210> 85

<211> 1266

<212> ADN

5 <213> Bacteroides ovatus

<400> 85

atggatagta agaataacat tggtcattca gcagacatct ctttaactgc tgaattaccc	60
ataccaatct ataatggaaa tacgattatg gatttcaaaa aactggcaag tctgtacaag	120
gatgagctcc tggacaacgt ccttcctttc tggcttgaac attcacaaga ccatgagtat	180
ggtggttact tcacctgtct ggaccgtgaa ggaaaagtat tcgatacggg taagtttatt	240
tggctgcaaa gtcgtgaggt atggatgttc tccatgcttt acaacaaagt ggagaaacgt	300
caggaatggc tagactgtgc cattcagggg ggcgaaatttc taaaaaata tggacatgac	360
ggcaattata actgggtatth ttccctcgac cgttcgggta gaccattggg agaaccgtac	420
aatatattct cgtatacatt cgctaccatg gctttcggac agttgagcct tacaaccggg	480
aatcaggaat atgcggacat tgccaagaaa actttcgata taatcctttc caaagtggat	540
aatccgaaag ggagatggaa taagcttcat ccgggtaccc gtaatctgaa gaactttgcc	600
ttgccaatga tcctctgtaa cttggcactg gagatagagc atttattgga tgaaacgtat	660
ctgcgggaaa caatggatac ttgtatccat gaagtgatgg aagttttcta tcgtcctgaa	720
ctcggaggta tcattgttga aaacgtggac atagacggta atttggtcga ttgttttgaa	780
ggccgtcagg tgaccccggt acatgccatt gaagcagatg ggtttatcat ggatctaggc	840
aagcgtctga atcgtccgga attgatagag aaagccaaag agactactct cacgatgctt	900
aattatggct gggacaagca atatggaggt atctactatt ttatggatcg taacggttgt	960
cctccccaac aattggagtg ggaccagaaa ctctggtggg tccatatcga aacgcttatt	1020
tcctctctga aaggctatca attgacggga gacaaaaaat gcttggaatg gtttgaaaag	1080
gtacatgact acacttggga gcatttcaag gataaagaat atcctgaatg gtatggctac	1140
ttgaaccgaa gaggcgaagt attgctacca ctcaaaggag gaaaatggaa aggatgcttc	1200
catgtgccaa gaggactgta tcagtgtctgg aaaacattag aagaaataaa aaatatagta	1260
tcctaa	1266

<210> 86

<211> 1176

<212> ADN

5 <213> Synechocystis sp.

<400> 86

atgattgccc atcgccgtca ggagttagcc cagcaatatt accaggcttt acaccaggac	60
gtattgccct tttgggaaaa atattccctc gatcgccagg ggggcggtta ctttacctgc	120
ttagaccgta aaggccaggt ttttgacaca gataaattca tttggttaca aaaccgtcag	180
gtatggcagt ttgccgtttt ctacaaccgt ttggaaccaa aaccccaatg gttagaaatt	240
gcccgccatg gtgctgattt tttagctcgc cacggccgag atcaagacgg taattggtat	300
tttgctttgg atcaggaagg caaacccctg cgtcaaccct ataacgtttt ttccgattgc	360

ES 2 933 995 T3

```

ttcgccgcca tggccttttag tcaatatgcc ttagccagtg gggcgagga agctaaagcc 420
attgccctgc aggcctacaa taacgtccta cgccgtcagc acaatcccaa aggtcaatac 480
gagaagtcct atccaggtag tagaccctc aaatccctgg cgggtgccgat gattttagcc 540
aacctcaccg tggagatgga atgggttatta ccgcctacta ccgtggaaga ggtgttgccc 600
caaaccgtca gagaagtgat gacggatttc ctcgaccagc aaataggatt aatgcgggaa 660
gcggtgaccc ccacaggaga atttgttgat agttttgaag ggcggttgct caaccagga 720
cacggcattg aagccatgtg gttcatgatg gacattgccc aacgctccgg cgatcgccag 780
ttacaggagc aagccattgc agtgggtgtg aacaccctgg aatatgcctg ggatgaagaa 840
tttggtggca tattttattt ccttgatcgc cagggccacc ctccccaaca actggaatgg 900
gacaaaaagc tctggtgggt acatttgga accctgggtg ccctagccaa gggccaccaa 960
gccactggcc aagaaaaatg ttggcaatgg tttgagcggg tccatgatta cgcctggagt 1020
catttcgccc atcctgagta tggggaatgg tttggctacc tgaatcgccg gggagaggtg 1080
ttactcaacc taaaaggggg gaaatggaaa ggggtgcttc acgtgccccg agctctgtgg 1140
ctctgtgcgg aaactctcca acttccggtt agttaa 1176

```

<210> 87

<211> 229

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 87

```

Met Ser Leu Leu Ala Gln Leu Asp Gln Lys Ile Ala Ala Asn Gly Gly
1          5          10          15

Leu Ile Val Ser Cys Gln Pro Val Pro Asp Ser Pro Leu Asp Lys Pro
20          25          30

Glu Ile Val Ala Ala Met Ala Leu Ala Ala Glu Gln Ala Gly Ala Val
35          40          45

Ala Ile Arg Ile Glu Gly Val Ala Asn Leu Gln Ala Thr Arg Ala Val
50          55          60

Val Ser Val Pro Ile Ile Gly Ile Val Lys Arg Asp Leu Glu Asp Ser
65          70          75          80

Pro Val Arg Ile Thr Ala Tyr Ile Glu Asp Val Asp Ala Leu Ala Gln
85          90          95

Ala Gly Ala Asp Ile Ile Ala Ile Asp Gly Thr Asp Arg Pro Arg Pro
100         105         110

```

ES 2 933 995 T3

Val Pro Val Glu Thr Leu Leu Ala Arg Ile His His His Gly Leu Leu
115 120 125

Ala Met Thr Asp Cys Ser Thr Pro Glu Asp Gly Leu Ala Cys Gln Lys
130 135 140

Leu Gly Ala Glu Ile Ile Gly Thr Thr Leu Ser Gly Tyr Thr Thr Pro
145 150 155 160

Glu Thr Pro Glu Glu Pro Asp Leu Ala Leu Val Lys Thr Leu Ser Asp
165 170 175

Ala Gly Cys Arg Val Ile Ala Glu Gly Arg Tyr Asn Thr Pro Ala Gln
180 185 190

Ala Ala Asp Ala Met Arg His Gly Ala Trp Ala Val Thr Val Gly Ser
195 200 205

Ala Ile Thr Arg Leu Glu His Ile Cys Gln Trp Tyr Asn Thr Ala Met
210 215 220

Lys Lys Ala Val Leu
225

<210> 88

<211> 690

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 88

atgtcgttac ttgcacaact ggatcaaaaa atcgtctgcta acggtggcct gattgtctcc	60
tgccagccgg ttccggacag cccgctcgat aaaccggaaa tcgtcgccgc catggcatta	120
gcggcagaac aggcggggcg ggttgccatt cgcattgaag gtgtggcaaa tctgcaagcc	180
acgcgtgccg tggtagcggt gccgattatt ggaattgtga aacgcgatct ggaggattct	240
ccggtacgca tcacggccta tattgaagat gttgatgcgc tggcgcaggc gggcgccggc	300
attatcgcca ttgacggcac cgaccggccg cgtccgggtgc ctggtgaaac gctgctggca	360
cgtattcacc atcacggttt actggcgatg accgactgct caacgccgga agacggcctg	420
gcatgccaaa agctgggagc cgaaattatt ggactacgc tttctggcta taccacgctt	480
gaaacgccag aagagccgga tctggcgctg gtgaaaacgt tgagcgacgc cggatgtcgg	540
gtgattgccg aagggcggtta caacacgcct gctcaggcgg cggatgcgat gcgccacggc	600
gcgtgggccc tgacgggtcgg ttctgcaatc acgcgtcttg agcacatttg tcagtgttac	660
aacacagcga tgaaaaaggc ggtgctatga	690

<210> 89

<211> 346

10 <212> PRT

<213> Campylobacter jejuni

ES 2 933 995 T3

<400> 89

Met Lys Glu Ile Lys Ile Gln Asn Ile Ile Ile Ser Glu Glu Lys Ala
1 5 10 15

Pro Leu Val Val Pro Glu Ile Gly Ile Asn His Asn Gly Ser Leu Glu
20 25 30

Leu Ala Lys Ile Met Val Asp Ala Ala Phe Ser Ala Gly Ala Lys Ile
35 40 45

Ile Lys His Gln Thr His Ile Val Glu Asp Glu Met Ser Lys Ala Ala
50 55 60

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

Gln Lys Cys Ala Leu Asp Tyr Lys Asp Glu Leu Ala Leu Lys Glu Tyr
85 90 95

Thr Glu Lys Leu Gly Leu Val Tyr Leu Ser Thr Pro Phe Ser Arg Ala
100 105 110

Gly Ala Asn Arg Leu Glu Asp Met Gly Val Ser Ala Phe Lys Ile Gly
115 120 125

Ser Gly Glu Cys Asn Asn Tyr Pro Leu Ile Lys His Ile Ala Ala Phe
130 135 140

Lys Lys Pro Met Ile Val Ser Thr Gly Met Asn Ser Ile Glu Ser Ile
145 150 155 160

Lys Pro Thr Val Lys Ile Leu Leu Asp Asn Glu Ile Pro Phe Val Leu
165 170 175

Met His Thr Thr Asn Leu Tyr Pro Thr Pro His Asn Leu Val Arg Leu
180 185 190

Asn Ala Met Leu Glu Leu Lys Lys Glu Phe Ser Cys Met Val Gly Leu
195 200 205

Ser Asp His Thr Thr Asp Asn Leu Ala Cys Leu Gly Ala Val Val Leu
210 215 220

ES 2 933 995 T3

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

Gly Pro Asp Ile Val Cys Ser Met Asp Thr Lys Ala Leu Lys Glu Leu
245 250 255

Ile Ile Gln Ser Glu Gln Met Ala Ile Ile Arg Gly Asn Asn Glu Ser
260 265 270

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

Ser Val Val Ser Ile Lys Asp Ile Lys Lys Gly Glu Val Leu Ser Met
290 295 300

Asp Asn Ile Trp Val Lys Arg Pro Gly Leu Gly Gly Ile Ser Ala Ala
305 310 315 320

Glu Phe Glu Asn Ile Leu Gly Lys Lys Ala Leu Arg Asp Ile Glu Asn
325 330 335

Asp Ala Gln Leu Ser Tyr Glu Asp Phe Ala
340 345

<210> 90

<211> 1041

<212> ADN

5 <213> Campylobacter jejuni

<400> 90

atgaaagaaa taaaaataca aaatataatc ataagtgaag aaaaagcacc cttagtcgtg	60
cctgaaatag gcattaatca taatggcagt ttagaactag ctaaaattat ggtagatgca	120
gcctttagcg caggtgctaa gattataaag catcaaacc acatcggtga agatgagatg	180
agtaaggccg ctaaaaaagt aattcctggt aatgcaaaaa taagcattta tgagattatg	240
caaaaatgtg ctttagatta taaagatgag ctagcactta aagaatacac agaaaaatta	300
ggctctgttt atcttagcac acctttttct cgtgcagggt caaacgcgtt agaagatatg	360
ggagttagtg cttttaagat tggttcaggt gagtgaata attatccgct tattaacac	420
atagcagcct ttaaaaagcc tatgatagtt agcacaggaa tgaatagtat tgaaagtata	480
aaaccaactg taaaaatcct attagacaat gaaattccct ttgttttaat gcactcgacc	540
aatctttacc caaccccgca taatcttgta agattaaacg ctatgcttga attaaaaaa	600
gaattttcct gcattgtagg cttaagcgac cacacaacag ataatcttgc gtgttttaggt	660
gcggttgcaac ttggtgcttg tgtgcttgaa agacatttta ctgatagtat gcataagaagt	720

ES 2 933 995 T3

```

ggccctgata tagtttggtc tatggataca aaggctttaa aagagctaata tatccaaagt      780
gagcaaatgg ctataatgaa aggaaataat gaaagcaaaa aagcagctaa gcaagaacaa      840
gttacaattg attttgcctt tgcaagcgta gttagcatta aagatattaa aaaaggcgaa      900
gttttatcta tggacaatat ctgggttaaa agacctggac ttggtggaat tagtgcggct      960
gaatttgaaa atattttagg caaaaaagca ttaagagata tagaaaatga tactcagtta     1020
agctatgagg attttgcgtg a                                             1041

```

<210> 91

<211> 221

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 91

```

Met Ser Leu Ala Ile Ile Pro Ala Arg Gly Gly Ser Lys Gly Ile Lys
1              5              10              15

Asn Lys Asn Leu Val Leu Leu Asn Asn Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr
                20              25              30

Ile Lys Ala Ala Leu Asn Ala Lys Ser Ile Ser Lys Val Val Val Ser
          35              40              45

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

Ile Leu Lys Arg Pro Ile Ser Leu Ala Gln Asp Asp Thr Thr Ser Asp
65              70              75              80

Lys Val Leu Leu His Ala Leu Lys Phe Tyr Lys Asp Tyr Glu Asp Val
          85              90              95

Val Phe Leu Gln Pro Thr Ser Pro Leu Arg Thr Asn Ile His Ile Asn
          100              105              110

Glu Ala Phe Asn Leu Tyr Lys Asn Ser Asn Ala Asn Ala Leu Ile Ser
          115              120              125

Val Ser Glu Cys Asp Asn Lys Ile Leu Lys Ala Phe Val Cys Asn Asp
          130              135              140

Cys Gly Asp Leu Ala Gly Ile Cys Asn Asp Glu Tyr Pro Phe Met Pro
145              150              155              160

Arg Gln Lys Leu Pro Lys Thr Tyr Met Ser Asn Gly Ala Ile Tyr Ile
          165              170              175

```

ES 2 933 995 T3

Leu Lys Ile Lys Glu Phe Leu Asn Asn Pro Ser Phe Leu Gln Ser Lys
180 185 190

Thr Lys His Phe Leu Met Asp Glu Ser Ser Ser Leu Asp Ile Asp Cys
195 200 205

Leu Glu Asp Leu Lys Lys Val Glu Gln Ile Trp Lys Lys
210 215 220

<210> 92

<211> 666

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 92

atgagcctgg ccattatccc ggcacgtggc ggttctaaag gcatcaaaaa caaaaacctg	60
gttctgctga acaataaacc gctgatttat tacaccatca aagcggccct gaacgccaaa	120
agtattagca aagtggttgt gagctctgat tctgatgaaa tcctgaacta cgcaaaaagt	180
cagaacgttg atatcctgaa acgtccgatc agtctggcac aggatgatac cacgagcgat	240
aaagtgcctg tgcattgcgt gaaattctac aaagattacg aagatgttgt gttcctgcag	300
ccgaccagcc cgctgcgtac gaatattcac atcaacgaag cgttcaacct gtacaaaaac	360
agcaacgcaa acgcgctgat ttctgttagt gaatgcgata acaaaatcct gaaagcgttt	420
gtgtgcaatg attgtggcga tctggccggt atttgtaacg atgaataccc gttcatgccg	480
cgccagaaac tgccgaaaac ctatatgagc aatggtgcca tctacatcct gaaaatcaaa	540
gaattcctga acaacccgag cttcctgcag tctaaaacga aacatttcct gatggatgaa	600
agtagctctc tggatattga ttgcctggaa gatctgaaaa aagtggaaca gatctggaaa	660
aaataa	666

<210> 93

<211> 417

10 <212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 93

Met Tyr Tyr Leu Lys Asn Thr Asn Phe Trp Met Phe Gly Leu Phe Phe
1 5 10 15

Phe Phe Tyr Phe Phe Ile Met Gly Ala Tyr Phe Pro Phe Phe Pro Ile
20 25 30

Trp Leu His Asp Ile Asn His Ile Ser Lys Ser Asp Thr Gly Ile Ile
35 40 45

ES 2 933 995 T3

Phe Ala Ala Ile Ser Leu Phe Ser Leu Leu Phe Gln Pro Leu Phe Gly
 50 55 60
 Leu Leu Ser Asp Lys Leu Gly Leu Arg Lys Tyr Leu Leu Trp Ile Ile
 65 70 75 80
 Thr Gly Met Leu Val Met Phe Ala Pro Phe Phe Ile Phe Ile Phe Gly
 85 90 95
 Pro Leu Leu Gln Tyr Asn Ile Leu Val Gly Ser Ile Val Gly Gly Ile
 100 105 110
 Tyr Leu Gly Phe Cys Phe Asn Ala Gly Ala Pro Ala Val Glu Ala Phe
 115 120 125
 Ile Glu Lys Val Ser Arg Arg Ser Asn Phe Glu Phe Gly Arg Ala Arg
 130 135 140
 Met Phe Gly Cys Val Gly Trp Ala Leu Cys Ala Ser Ile Val Gly Ile
 145 150 155 160
 Met Phe Thr Ile Asn Asn Gln Phe Val Phe Trp Leu Gly Ser Gly Cys
 165 170 175
 Ala Leu Ile Leu Ala Val Leu Leu Phe Phe Ala Lys Thr Asp Ala Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ala Thr Val Ala Asn Ala Val Gly Ala Asn His Ser Ala Phe
 195 200 205
 Ser Leu Lys Leu Ala Leu Glu Leu Phe Arg Gln Pro Lys Leu Trp Phe
 210 215 220
 Leu Ser Leu Tyr Val Ile Gly Val Ser Cys Thr Tyr Asp Val Phe Asp
 225 230 235 240
 Gln Gln Phe Ala Asn Phe Phe Thr Ser Phe Phe Ala Thr Gly Glu Gln
 245 250 255
 Gly Thr Arg Val Phe Gly Tyr Val Thr Thr Met Gly Glu Leu Leu Asn
 260 265 270
 Ala Ser Ile Met Phe Phe Ala Pro Leu Ile Ile Asn Arg Ile Gly Gly
 275 280 285
 Lys Asn Ala Leu Leu Leu Ala Gly Thr Ile Met Ser Val Arg Ile Ile
 290 295 300

ES 2 933 995 T3

Gly Ser Ser Phe Ala Thr Ser Ala Leu Glu Val Val Ile Leu Lys Thr
305 310 315 320

Leu His Met Phe Glu Val Pro Phe Leu Leu Val Gly Cys Phe Lys Tyr
325 330 335

Ile Thr Ser Gln Phe Glu Val Arg Phe Ser Ala Thr Ile Tyr Leu Val
340 345 350

Cys Phe Cys Phe Phe Lys Gln Leu Ala Met Ile Phe Met Ser Val Leu
355 360 365

Ala Gly Asn Met Tyr Glu Ser Ile Gly Phe Gln Gly Ala Tyr Leu Val
370 375 380

Leu Gly Leu Val Ala Leu Gly Phe Thr Leu Ile Ser Val Phe Thr Leu
385 390 395 400

Ser Gly Pro Gly Pro Leu Ser Leu Leu Arg Arg Gln Val Asn Glu Val
405 410 415

Ala

<210> 94

<211> 1254

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 94

atgtactatt taaaaaacac aaacttttgg atgttcgggt tattcttttt cttttacttt	60
tttatcatgg gagcctactt cccgtttttc ccgatttggc tacatgacat caaccatata	120
agcaaaagtg atacgggtat tttttttgcc gctattttctc tgttctcgct attattccaa	180
ccgctgtttg gtctgctttc tgacaaactc gggctgcgca aatacctgct gtggattatt	240
accggcatgt tagtgatgtt tgccgccgtt tttattttta tcttcggggc actgttataa	300
tacaacattt tagtaggata gattgttggg ggtattttatc taggcttttg ttttaacgcc	360
ggtgcgccag cagtagaggc atttattgag aaagtcagcc gtcgcagtaa tttcgaattt	420
ggtcgcgcgc ggatgtttgg ctgtgttggc tgggcgctgt gtgcctcgat tgtcggcatc	480
atgttcacca tcaataatca gtttgttttc tggctgggct ctggctgtgc actcatcctc	540
gccgttttac tctttttcgc caaaacggat gcgccctctt ctgccacggt tgccaatgcg	600
gtaggtgcca accattcggc atttagcctt aagctggcac tggaactgtt cagacagcca	660
aaactgtggg ttttgtcact gtatgttatt ggcgtttcct gcacctacga tgtttttgac	720

ES 2 933 995 T3

caacagtttg ctaatttctt tacttcgttc tttgctaccg gtgaacaggg tacgcgggta 780
 tttggctacg taacgacaat gggcgaatta cttaacgcct cgattatgtt ctttgcgcca 840
 ctgatcatta atcgcatcgg tgggaaaaac gccctgctgc tggctggcac tattatgtct 900
 gtacgtatta ttggctcatc gttcgccacc tcagcgctgg aagtgggttat tctgaaaacg 960
 ctgcatatgt ttgaagtacc gttcctgctg gtgggctgct ttaaataatat taccagccag 1020
 tttgaagtgc gtttttcagc gacgatttat ctggtctgtt tctgcttctt taagcaactg 1080
 gcgatgattt ttatgtctgt actggcgggc aatatgtatg aaagcatcgg tttccagggc 1140
 gcttatctgg tgctgggtct ggtggcgctg ggcttcacct taatttccgt gttcacgctt 1200
 agcggcccccg gtcgcgtttc tctactgcgt cgtcagggtga atgaagtcgc ttaa 1254

<210> 95

<211> 1024

<212> PRT

5 <213> Escherichia coli

<400> 95

Met Thr Met Ile Thr Asp Ser Leu Ala Val Val Leu Gln Arg Arg Asp
 1 5 10 15

Trp Glu Asn Pro Gly Val Thr Gln Leu Asn Arg Leu Ala Ala His Pro
 20 25 30

Pro Phe Ala Ser Trp Arg Asn Ser Glu Glu Ala Arg Thr Asp Arg Pro
 35 40 45

Ser Gln Gln Leu Arg Ser Leu Asn Gly Glu Trp Arg Phe Ala Trp Phe
 50 55 60

Pro Ala Pro Glu Ala Val Pro Glu Ser Trp Leu Glu Cys Asp Leu Pro
 65 70 75 80

Glu Ala Asp Thr Val Val Val Pro Ser Asn Trp Gln Met His Gly Tyr
 85 90 95

Asp Ala Pro Ile Tyr Thr Asn Val Thr Tyr Pro Ile Thr Val Asn Pro
 100 105 110

Pro Phe Val Pro Thr Glu Asn Pro Thr Gly Cys Tyr Ser Leu Thr Phe
 115 120 125

Asn Val Asp Glu Ser Trp Leu Gln Glu Gly Gln Thr Arg Ile Ile Phe
 130 135 140

Asp Gly Val Asn Ser Ala Phe His Leu Trp Cys Asn Gly Arg Trp Val

ES 2 933 995 T3

145		150		155		160
Gly Tyr Gly Gln Asp Ser Arg Leu Pro Ser Glu Phe Asp Leu Ser Ala						
		165		170		175
Phe Leu Arg Ala Gly Glu Asn Arg Leu Ala Val Met Val Leu Arg Trp						
		180		185		190
Ser Asp Gly Ser Tyr Leu Glu Asp Gln Asp Met Trp Arg Met Ser Gly						
		195		200		205
Ile Phe Arg Asp Val Ser Leu Leu His Lys Pro Thr Thr Gln Ile Ser						
		210		215		220
Asp Phe His Val Ala Thr Arg Phe Asn Asp Asp Phe Ser Arg Ala Val						
		225		230		235
Leu Glu Ala Glu Val Gln Met Cys Gly Glu Leu Arg Asp Tyr Leu Arg						
		245		250		255
Val Thr Val Ser Leu Trp Gln Gly Glu Thr Gln Val Ala Ser Gly Thr						
		260		265		270
Ala Pro Phe Gly Gly Glu Ile Ile Asp Glu Arg Gly Gly Tyr Ala Asp						
		275		280		285
Arg Val Thr Leu Arg Leu Asn Val Glu Asn Pro Lys Leu Trp Ser Ala						
		290		295		300
Glu Ile Pro Asn Leu Tyr Arg Ala Val Val Glu Leu His Thr Ala Asp						
		305		310		315
Gly Thr Leu Ile Glu Ala Glu Ala Cys Asp Val Gly Phe Arg Glu Val						
		325		330		335
Arg Ile Glu Asn Gly Leu Leu Leu Leu Asn Gly Lys Pro Leu Leu Ile						
		340		345		350
Arg Gly Val Asn Arg His Glu His His Pro Leu His Gly Gln Val Met						
		355		360		365
Asp Glu Gln Thr Met Val Gln Asp Ile Leu Leu Met Lys Gln Asn Asn						
		370		375		380
Phe Asn Ala Val Arg Cys Ser His Tyr Pro Asn His Pro Leu Trp Tyr						
		385		390		395
						400

ES 2 933 995 T3

Thr Leu Cys Asp Arg Tyr Gly Leu Tyr Val Val Asp Glu Ala Asn Ile
 405 410 415
 Glu Thr His Gly Met Val Pro Met Asn Arg Leu Thr Asp Asp Pro Arg
 420 425 430
 Trp Leu Pro Ala Met Ser Glu Arg Val Thr Arg Met Val Gln Arg Asp
 435 440 445
 Arg Asn His Pro Ser Val Ile Ile Trp Ser Leu Gly Asn Glu Ser Gly
 450 455 460
 His Gly Ala Asn His Asp Ala Leu Tyr Arg Trp Ile Lys Ser Val Asp
 465 470 475 480
 Pro Ser Arg Pro Val Gln Tyr Glu Gly Gly Gly Ala Asp Thr Thr Ala
 485 490 495
 Thr Asp Ile Ile Cys Pro Met Tyr Ala Arg Val Asp Glu Asp Gln Pro
 500 505 510
 Phe Pro Ala Val Pro Lys Trp Ser Ile Lys Lys Trp Leu Ser Leu Pro
 515 520 525
 Gly Glu Thr Arg Pro Leu Ile Leu Cys Glu Tyr Ala His Ala Met Gly
 530 535 540
 Asn Ser Leu Gly Gly Phe Ala Lys Tyr Trp Gln Ala Phe Arg Gln Tyr
 545 550 555 560
 Pro Arg Leu Gln Gly Gly Phe Val Trp Asp Trp Val Asp Gln Ser Leu
 565 570 575
 Ile Lys Tyr Asp Glu Asn Gly Asn Pro Trp Ser Ala Tyr Gly Gly Asp
 580 585 590
 Phe Gly Asp Thr Pro Asn Asp Arg Gln Phe Cys Met Asn Gly Leu Val
 595 600 605
 Phe Ala Asp Arg Thr Pro His Pro Ala Leu Thr Glu Ala Lys His Gln
 610 615 620
 Gln Gln Phe Phe Gln Phe Arg Leu Ser Gly Gln Thr Ile Glu Val Thr
 625 630 635 640
 Ser Glu Tyr Leu Phe Arg His Ser Asp Asn Glu Leu Leu His Trp Met
 645 650 655

ES 2 933 995 T3

Val Ala Leu Asp Gly Lys Pro Leu Ala Ser Gly Glu Val Pro Leu Asp
 660 665 670
 Val Ala Pro Gln Gly Lys Gln Leu Ile Glu Leu Pro Glu Leu Pro Gln
 675 680 685
 Pro Glu Ser Ala Gly Gln Leu Trp Leu Thr Val Arg Val Val Gln Pro
 690 695 700
 Asn Ala Thr Ala Trp Ser Glu Ala Gly His Ile Ser Ala Trp Gln Gln
 705 710 715 720
 Trp Arg Leu Ala Glu Asn Leu Ser Val Thr Leu Pro Ala Ala Ser His
 725 730 735
 Ala Ile Pro His Leu Thr Thr Ser Glu Met Asp Phe Cys Ile Glu Leu
 740 745 750
 Gly Asn Lys Arg Trp Gln Phe Asn Arg Gln Ser Gly Phe Leu Ser Gln
 755 760 765
 Met Trp Ile Gly Asp Lys Lys Gln Leu Leu Thr Pro Leu Arg Asp Gln
 770 775 780
 Phe Thr Arg Ala Pro Leu Asp Asn Asp Ile Gly Val Ser Glu Ala Thr
 785 790 795 800
 Arg Ile Asp Pro Asn Ala Trp Val Glu Arg Trp Lys Ala Ala Gly His
 805 810 815
 Tyr Gln Ala Glu Ala Ala Leu Leu Gln Cys Thr Ala Asp Thr Leu Ala
 820 825 830
 Asp Ala Val Leu Ile Thr Thr Ala His Ala Trp Gln His Gln Gly Lys
 835 840 845
 Thr Leu Phe Ile Ser Arg Lys Thr Tyr Arg Ile Asp Gly Ser Gly Gln
 850 855 860
 Met Ala Ile Thr Val Asp Val Glu Val Ala Ser Asp Thr Pro His Pro
 865 870 875 880
 Ala Arg Ile Gly Leu Asn Cys Gln Leu Ala Gln Val Ala Glu Arg Val
 885 890 895
 Asn Trp Leu Gly Leu Gly Pro Gln Glu Asn Tyr Pro Asp Arg Leu Thr
 900 905 910

ES 2 933 995 T3

Ala Ala Cys Phe Asp Arg Trp Asp Leu Pro Leu Ser Asp Met Tyr Thr
915 920 925

Pro Tyr Val Phe Pro Ser Glu Asn Gly Leu Arg Cys Gly Thr Arg Glu
930 935 940

Leu Asn Tyr Gly Pro His Gln Trp Arg Gly Asp Phe Gln Phe Asn Ile
945 950 955 960

Ser Arg Tyr Ser Gln Gln Gln Leu Met Glu Thr Ser His Arg His Leu
965 970 975

Leu His Ala Glu Glu Gly Thr Trp Leu Asn Ile Asp Gly Phe His Met
980 985 990

Gly Ile Gly Gly Asp Asp Ser Trp Ser Pro Ser Val Ser Ala Glu Phe
995 1000 1005

Gln Leu Ser Ala Gly Arg Tyr His Tyr Gln Leu Val Trp Cys Gln
1010 1015 1020

Lys

<210> 96

<211> 3075

<212> ADN

5 <213> Escherichia coli

<400> 96

atgaccatga ttacggattc actggccgtc gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct	60
ggcgttaccc aacttaatcg ccttgagca catccccctt tcgccagctg gcgtaatagc	120
gaagaggccc gcaccgatcg cccttcccaa cagttgcgca gcctgaatgg cgaatggcgc	180
tttgccctggt ttccggcacc agaagcgggt ccggaagct ggctggagtg cgatcttcct	240
gaggccgata ctgtcgtcgt cccctcaaac tggcagatgc acggttacga tgcgcccac	300
tacaccaacg tgacctatcc cattacggtc aatccgccgt ttgttccac ggagaatccg	360
acgggttggt actcgctcac atttaatggt gatgaaagct ggctacagga aggccagacg	420
cgaattatatt ttgatggcgt taactcggcg ttcatctgt ggtgcaacgg gcgctgggtc	480
ggttacggcc aggacagtcg ttgccgtct gaatttgacc tgagcgcat tttacgcgcc	540
ggagaaaacc gcctcgcggt gatggtgctg cgctggagtg acggcagtta tctggaagat	600
caggatatgt ggcggatgag cggcattttc cgtgacgtct cgttgctgca taaaccgact	660
acacaaatca gcgattttcca tggtgccact cgctttaatg atgatttcag ccgcgctgta	720

ES 2 933 995 T3

ctggaggctg aagttcagat gtgcggcgag ttgcgtgact acctacgggt aacagtttct	780
ttatggcagg gtgaaacgca ggtcgccagc ggcaccgcgc ctttcggcgg tgaaattatc	840
gatgagcgtg gtggttatgc cgatcgcgtc acactacgtc tgaacgtcga aaaccgaaa	900
ctgtggagcg ccgaaatccc gaatctctat cgtgcggtgg ttgaactgca caccgccgac	960
ggcacgctga ttgaagcaga agcctgcgat gtcggtttcc gcgaggtgcg gattgaaaat	1020
ggtctgctgc tgctgaacgg caagccgttg ctgattcgag gcgttaaccg tcacgagcat	1080
catcctctgc atggtcaggt catggatgag cagacgatgg tgcaggatat cctgctgatg	1140
aagcagaaca actttaacgc cgtgcgctgt tcgcattatc cgaaccatcc gctgtggtac	1200
acgctgtgcg accgctacgg cctgtatgtg gtggatgaag ccaatattga aaccacggc	1260
atggtgccaa tgaatcgtct gaccgatgat ccgcgctggc taccggcgat gagcgaacgc	1320
gtaacgcgaa tgggtgcagcg cgatcgtaat cacccgagtg tgatcatctg gtcgctgggg	1380
aatgaatcag gccacggcgc taatcacgac gcgctgtatc gctggatcaa atctgtcgat	1440
ccttcccgcc cgggtgcagta tgaaggcggc ggagccgaca ccacggccac cgatattatt	1500
tgcccgatgt acgcgcgcgt ggatgaagac cagcccttcc cggctgtgcc gaaatggtcc	1560
atcaaaaaat ggctttcgtc acctggagag acgcgcccgc tgatcctttg cgaatacgcc	1620
cacgcgatgg gtaacagtct tggcggtttc gctaaatact ggcaggcgtt tcgtcagtat	1680
ccccgtttac agggcggtt cgtctgggac tgggtggatc agtcgctgat taaatatgat	1740
gaaaaacggca acccgtggtc ggcttacggc ggtgattttg gcgatacgcc gaacgatcgc	1800
cagttctgta tgaacggtct ggtctttgcc gaccgcacgc cgcattccagc gctgacggaa	1860
gcaaaacacc agcagcagtt tttccagttc cgtttatccg ggcaaaccat cgaagtgacc	1920
agcgaatacc tggtccgtca tagcgataac gagctectgc actggatggt ggcgctggat	1980
ggtaagccgc tggcaagcgg tgaagtgcct ctggatgtcg ctccacaagg taaacagttg	2040
attgaactgc ctgaactacc gcagccggag agcgcggggc aactctggct cacagtacgc	2100
gtagtgcaac cgaacgcgac cgcatggtca gaagccggac acatcagcgc ctggcagcag	2160
tggcgtctgg ctgaaaacct cagcgtgaca ctccccgccg cgtcccacgc catccccgat	2220
ctgaccacca gcgaaatgga tttttgcata gagctgggta ataagcgttg gcaatttaac	2280
cgccagtcag gctttctttc acagatgtgg attggcgata aaaaacaact gctgacgccg	2340
ctgcgcgata agttcacccg tgcaccgctg gataacgaca ttggcgtaag tgaagcgacc	2400
cgcattgacc ctaacgcctg ggtcgaacgc tggaagcgcg cgggccatta ccaggccgaa	2460
gcagcgttgt tgcaagtgcac ggcagataca cttgctgatg cgggtgctgat tacgaccgct	2520
cacgcgtggc agcatcaggg gaaaacctta tttatcagcc ggaaaacctt ccggattgat	2580

ggtagtggtc	aaatggcgat	taccgttgat	gttgaagtgg	cgagcgatac	accgcatccg	2640
gcgcggattg	gcctgaactg	ccagctggcg	caggtagcag	agcgggtaaa	ctggctcgga	2700
ttagggccgc	aagaaaacta	tcccgaccgc	cttactgccg	cctgttttga	ccgctgggat	2760
ctgccattgt	cagacatgta	taccccgta	gtcttccga	gcgaaaacgg	tctgcgctgc	2820
gggacgcgcg	aattgaatta	tggccacac	cagtggcgcg	gcgacttcca	gttcaacatc	2880
agccgctaca	gtcaacagca	actgatggaa	accagccatc	gccatctgct	gcacgcggaa	2940
gaaggcacat	ggctgaatat	cgacggtttc	catatgggga	ttggtggcga	cgactcctgg	3000
agcccgctcag	tatcggcgga	attccagctg	agcgcgggtc	gctaccatta	ccagttggtc	3060
tggtgtcaaa	aataa					3075

<210> 97

<211> 3123

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Casete de expresión

<400> 97

ctgtctctta	tacacatctc	cggccagatg	attaattcct	aatttttgtt	gacactctat	60
cattgataga	gttattttac	cactccctat	cagtgataga	gaaaagtga	atgaatagtt	120
cgacaaaaat	ctagaaataa	ttttgttta	ctttaagaag	gagatataca	aatgatcgct	180
caccgtcgtc	aggaactggc	tcaacagtat	tatcaggctc	tgcaccaaga	tgtgctgccg	240
ttctgggaaa	agtattcgct	ggatcgtaaa	ggcgggtggc	attttacctg	cctggaccgc	300
aagggtcagg	tttttgatac	ggacaagttc	atttggtgc	aaaaccgtca	agtgtggcaa	360
tttgcggttt	tctacaatcg	cctggaaccg	aaaccgcagt	ggctggaaat	cgctcgcat	420
ggtgcggatt	ttctggcacg	tcacggctcg	gatcaggacg	gtaactggta	tttcgccctg	480
gatcaggaag	gcaaaccgct	gcgccaaccg	tacaatgtgt	tttcgactg	tttcgcggcg	540
atggcgttta	gccagtatgc	actggcttct	ggtgctcaag	aagcgaaggc	cattgcactg	600
caagcgtata	acaatgttct	gcgtcgccag	cataaccgga	aaggtaata	tgaaaagagt	660
taccgggta	cccgctcgct	gaaatccctg	gcagtgcga	tgatcctggc	taatctgacg	720
ctggaaatgg	aatggctgct	gccgccgacc	acggtcgaag	aagtgctggc	ccagaccgtt	780
cgtgaagtca	tgacggattt	tctggaccgg	gaaattggcc	tgatgcgcga	agcagttacc	840
ccgacgggtg	aatttgctga	ttcattcgaa	ggccgcctgc	tgaaccggg	tcatggcatt	900
gaagcgtatg	ggtttatgat	ggatattgcc	cagcgttcgg	gtgaccgcca	gctgcaagaa	960
caggctattg	cggtgggtct	gaataccctg	gaatatgcat	gggatgaaga	atttgggtggc	1020
atcttttact	tcctggaccg	tcaaggtcac	ccgccgcagc	aactggaatg	ggatcagaaa	1080

ES 2 933 995 T3

ctgtggtggg tccatctgga aacctggtg gccctggcaa aaggtcacca ggcgacgggc	1140
caagaaaagt gctggcagtg gtttgaacgc gtgcatgatt atgcatggag ccactttgct	1200
gacccggaat atggtgaatg gttcggctac ctgaaccgtc gcggtgaagt gctgctgaat	1260
ctgaaagggtg gcaaattgaa gggctgcttc cacgttccgc gtgcgctgtg gctgtgtgcc	1320
gaaacctgc aactgccggt ctcttaataa tcgaaggaga tacaacatga gcttaccga	1380
tggattttat ataaggcgaa tggaagagg ggatttggaa caggtcactg agacgctaaa	1440
ggttttgacc accgtgggca ctattacccc cgaatccttc agcaaactca taaaatactg	1500
gaatgaagcc acagtatgga atgataacga agataaaaaa ataatgcaat ataaccocat	1560
ggtgattgtg gacaagcgca ccgagacggt tgccgctacg gggaaatca tcatcgaaag	1620
aaagatcatt catgaactgg ggctatgtgg ccacatcgag gacattgcag taaactccaa	1680
gtatcagggc caaggtttg gcaagctctt gattgatcaa ttggtacta tcggctttga	1740
ctacggttgt tataagatta ttttagattg cgatgagaaa aatgtcaaat tctatgaaaa	1800
atgtgggttt agcaacgcag gcgtggaaat gcaaattaga aaatagaata actagcataa	1860
accccttgg ggctctaaa cgggtcttga ggggtttttt gctgaaacca atttgctgg	1920
cggcagtagc gcggtggtcc cacctgaccc catgccgaac tcagaagtga aacgccgtag	1980
cgccgatggt agtgtggggt ctcccatgc gagagtaggg aactgccagg catcaaataa	2040
aacgaaagcc tcagtcgaaa gactgggcct ttcgggatcc aggccggcct gttaagacgg	2100
ccagtgaatt cgagctcggg acctaccgtt cgtataatgt atgctatacg aagttatcga	2160
gctctagaga atgatccct cattaggcca cacgttcaag tgcagcgcac accgtggaaa	2220
cggatgaagg cacgaacca gttgacataa gcctgttcgg ttcgtaaact gtaatgcaag	2280
tagcgtatgc gtcacgcaa ctggtccaga accttgaccg aacgcagcgg tggtaacggc	2340
gcagtggcgg ttttcatggc ttgttatgac tgtttttttg tacagtctat gcctcgggca	2400
tccaagcagc aagcgcgtta cgcctggtg cgatgtttga tgttatggag cagcaacgat	2460
gttacgcagc agcaacgatg ttacgcagca gggcagtcgc cctaaaacaa agttaggtgg	2520
ctcaagtatg ggcattcttc gcacatgtag gctcggccct gaccaagtca aatccatgcg	2580
ggctgctctt gatcttttcg gtcgtgagtt cggagacgta gccacctact cccaacatca	2640
gccggaactcc gattacctcg ggaacttgct ccgtagtaag acattcatcg cgcttgctgc	2700
cttcgaccaa gaagcgggtg ttggcgctct cgcggcttac gttctgcca ggtttgagca	2760
gccgcgtagt gagatctata tctatgatct cgcagtctcc ggcgagcacc ggaggcaggg	2820
cattgccacc gcgctcatca atctcctcaa gcatgaggcc aacgcgcttg gtgcttatgt	2880
gatctacgtg caagcagatt acggtgacga tcccgcagtg gctctctata caaagttggg	2940
catacgggaa gaagtgatgc actttgatat cgacccaagt accgccacct aacaattcgt	3000
tcaagccgag atcgtagaat ttcgacgacc tgcagccaag cataacttcg tataatgtat	3060
gctatacgaa cggtaggata ctctagagtc gacctgcagg catgagatgt gtataagaga	3120
cag	3123

<210> 98

<211> 2965

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Casete de expresión

5 <400> 98

ctgtctcttta tacacatctc cggccagatg attaatcct aatttttggt gacactctat	60
cattgataga gttattttac cactccctat cagtgataga gaaaagtga atgaatagtt	120
cgacaaaaat ctagaataa ttttgtttaa ctttaagaag gagatataca aatgaaagaa	180
atcaaaatcc agaacatcat catcagcgaa gaaaaagcgc cgctgggtgt gccggaaatc	240
ggcattaacc ataatggtag tctggaactg gcaaaaatca tggatggatgc ggccttttagc	300
gccggtgcaa aaatcattaa acatcagacc cacattgtgg aagatgaaat gtctaaagca	360
gcgaaaaaag ttatcccggg caacgcgaaa atcagtatct acgaaatcat gcagaaatgc	420
gcgctggatt acaaaagtga actggccctg aaagaatata ccgaaaaact gggctctggtg	480
tacctgtcta ccccgtttag tctgctgggt gcaaaccgtc tggaagatat ggggtgttagt	540
gcgttcaaaa tcggcagcgg tgaatgtaac aattatccgc tgatcaaaca tattgccgca	600
tttaaaaaac cgatgattgt tagcaccggc atgaatagca tcgaatctat taaaccgacg	660
gtgaaaatcc tgctggataa cgaaattccg tttgttctga tgcataccac gaatctgtac	720
ccgaccccg cacaacctgt gcgtctgaat gccatgctgg aactgaaaaa agaattctct	780
tgcattggtg gtctgagtga tcacaccacg gataatctgg catgcctggg tgcagtgggt	840
ctgggtgcgt gtgtgctgga acgtcatttc accgatagca tgcaccgctc tgggtccggat	900
attgtttgta gtatggatac gaaagcactg aaagaactga tcattcagag cgaacagatg	960
gcgatcattc gcggcaacaa tgaatctaaa aaagcggcca aacaggaaca ggtgaccatc	1020
gattttgcat tcgcgagtgt ggtagcatc aaagatatca aaaaaggcga agtgctgagc	1080
atggataata tttgggttaa acgtccgggt ctgggcggta tctctgcagc ggaatttgaa	1140
aacattctgg gcaaaaaagc actgcgcgat attgaaaatg atgcgcagct gtcttatgaa	1200
gatttcgcct aataaatcga tactagcata accccttggg gcctctaaac gcgtcgacac	1260
gcaaaaaggc catccgtcag gatggccttc tgcttaattt gatgcctggc agtttatggc	1320
gggcgtcctg cccgccaccc tccgggccgt tgcttcgcaa cgttcaaata cgctcccggc	1380

ES 2 933 995 T3

```

ggatttgtcc tactcaggag agcggttcacc gacaaacaac agataaaacg aaaggcccag 1440
tctttcgact gagcctttcg ttttatttga tgccctggcag ttccctactc tcgcatgggg 1500
agaccccaca ctaccatccg gtatcgataa gcttgatggc gaaaggggga tgtgctgcaa 1560
ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca 1620
gtgaattcga gctcgggtacc taccgttcgt ataatgtatg ctatacgaag ttatcgagct 1680
ctagagaatg atccccctcc tcaagctgcc gcaagcactc agggcgcaag ggctgctaaa 1740
ggaagcgga cagctagaaa gccagtcgc agaaacgggtg ctgaccccg atgaatgtca 1800
gctactgggc tatctggaca agggaaaacg caagcgcaaa gagaaagcag gtacgttgca 1860
gtgggcttac atggcgatag ctgactggg cggttttatg gacagcaagc gaaccggaat 1920
tgccagctgg ggcgccctct ggtaaggttg ggaagccctg caaagtaaac tggatggctt 1980
tcttgccgcc aaggatctga tggcgagggt gatcaagatc tgatcaagag acaggatgag 2040
gatcgtttcg catgattgaa caagatggat tgcacgcagg ttctccggcc gcttgggtgg 2100
agaggctatt cggctatgac tgggcacaac agacaatcgg ctgctctgat gccgccgtgt 2160
tccggctgtc agcgcagggg cgcccgggtc tttttgtcaa gaccgacctg tccgggtccc 2220
tgaatgaact gcaggacgag gcagcgcggc tatcgtggct ggccacgacg ggcgcttcctt 2280
gcgcagctgt gctcgacgtt gtcactgaag cgggaaggga ctggctgcta ttgggcgaag 2340
tgccggggca ggatctctg tcatctcacc ttgctcctgc cgagaaagta tccatcatgg 2400
ctgatgcaat gcggcgggtg catacgcttg atccggctac ctgccattc gaccaccaag 2460
cgaaacatcg catcgagcga gcacgtactc ggatggaagc cggctctgtc gatcaggatg 2520
atctggacga agagcatcag gggctcgcgc cagccgaact gttcgccagg ctcaaggcgc 2580
gcatgccga cggcgaggat ctgctcgtga cccatggcga tgccctgctt ccgaatatca 2640
tggtgaaaaa tggcgcgttt tctggattca tcgactgtgg ccggctgggt gtggcggaac 2700
gctatcagga catagcgttg gctaccgtg atattgctga agagcttggc ggcgatggg 2760
ctgaccgctt cctcgtgctt tacggtatcg ccgctcccga ttcgacgcgc atgccttct 2820
atgccttct tgacgagttc ttctgagcgg gactctggga atttcgacga cctgcagcca 2880
agcataactt cgtataatgt atgctatacg aacggtagga tcctctagag tcgacctgca 2940
ggcatgagat gtgtataaga gacag 2965

```

<210> 99

<211> 3904

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Casete de expresión

<400> 99

ES 2 933 995 T3

ctgtctcttta tacacatctc cggccagatg attaatccct aatTTTTgtt gacactctat	60
cattgataga gttatttttac cactccctat cagtgataga gaaaagtga atgaatagtt	120
cgacaaaaat ctagaaataa ttttgtttaa ctttaagaag gagatataca aatgatcgct	180
caccgtogtc aggaactggc tcaacagtat tatcaggctc tgcaccaaga tgtgctgccg	240
ttctgggaaa agtattcgct ggatcgtcaa ggcgggtggct attttacctg cctggaccgc	300
aagggtcagg tttttgatac ggacaagttc atttggctgc aaaaccgtca agtgtggcaa	360
tttgcggttt tctacaatcg cctggaaccg aaaccgcagt ggctggaaat cgctcgcat	420
ggtgcggatt ttctggcacg tcacggctgt gatcaggacg gtaactggta tttcgccctg	480
gatcaggaag gcaaaccgct gcgccaaccg tacaatgtgt tttccgactg tttcgcgcg	540
atggcgttta gccagtatgc actggcttct ggtgctcaag aagcgaaggc cattgcactg	600
caagcgtata acaatgttct gcgtcgccag cataaccga aaggtcaata tgaaaagagt	660
taccgggta cccgtccgct gaaatccctg gcagtgccga tgatcctggc taatctgacg	720
ctggaatagg aatggctgct gccgcgacc acggtcgaag aagtgtggc ccagaccgtt	780
cgtgaagtca tgacggattt tctggaccgc gaaattggcc tgatgcgcga agcagttacc	840
ccgacgggtg aatttgtcga ttcatctgaa ggccgcctgc tgaaccggg tcatggcatt	900
gaagcgtgt ggtttatgat ggatattgcc cagcgttcgg gtgaccgcca gctgcaagaa	960
caggctattg cggtggttct gaataccctg gaatatgcat gggatgaaga atttggtggc	1020
atcttttact tcctggaccg tcaaggtcac ccgccgcagc aactggaatg ggatcagaaa	1080
ctgtggtggg tccatctgga aaccctggtg gccctggcaa aaggtcacca ggcgacgggc	1140
caagaaaagt gctggcagtg gtttgaacgc gtgcatgatt atgcatggag ccactttgct	1200
gaccgggaat atggtgaatg gttcggttac ctgaaccgtc gcggtgaagt gctgctgaat	1260
ctgaaagggtg gcaaatggaa gggctgcttc cacgttccgc gtgcgctgtg gctgtgtgcc	1320
gaaaccctgc aactgccggt ctcttaattt cgtcgacaca caggaaacat attaaaaatt	1380
aaaacctgca ggagttttaa cgcggccgcg atatcgttgt aaaacgacgg ccagtgcag	1440
aatcataaaa aatttatttg ctttcaggaa aatttttctg tataatagat tcataaattt	1500
gagagaggag tttttgtgag cggataacaa ttccccatct tagtatatta gttaagtata	1560
aatacacaag gagatataca tatgaaagaa atcaaaatcc agaacatcat catcagcgaa	1620
gaaaaagcgc cgctggttgt gccggaaatc ggcattaacc ataatggtag tctggaactg	1680
gcaaaaatca tgggtgatgc ggccttttagc gccggtgcaa aaatcattaa acatcagacc	1740
cacattgtgg aagatgaaat gtctaaagca gcgaaaaaag ttatcccgga caacgcgaaa	1800
atcagtatct acgaaatcat gcagaaatgc gcgctggatt acaaagatga actggccctg	1860

ES 2 933 995 T3

aaagaatata ccgaaaaact gggctctgggtg tacctgtcta ccccgtttag tcgtgcgggt	1920
gcaaaccgtc tggaagatat ggggtgttagt gcgttcaaaa tcggcagcgg tgaatgtaac	1980
aattatccgc tgatcaaaca tattgccgca tttaaaaaac cgatgattgt tagcaccggc	2040
atgaatagca tcgaatctat taaaccgacg gtgaaaaatcc tgctggataa cgaaattccg	2100
tttgttctga tgcataccac gaatctgtac ccgaccccg cacaacctgg gcgtctgaat	2160
gccatgctgg aactgaaaaa agaattctct tgcattggtg gtctgagtga tcacaccacg	2220
gataatctgg catgcctggg tgcagtgggt ctgggtgcgt gtgtgctgga acgtcatttc	2280
accgatagca tgcaccgctc tgggtccgat attgtttgta gtatggatac gaaagcactg	2340
aaagaactga tcattcagag cgaacagatg gcgatcattc gcggcaacaa tgaatctaaa	2400
aaagcggcc aacaggaaca ggtgaccatc gattttgcat tcgcgagtgt ggtagcatc	2460
aaagatatca aaaaaggcga agtcttgagc atggataata tttgggttaa acgtccgggt	2520
ctgggcggta tctctgcagc ggaatttgaa aacattctgg gcaaaaaagc actgcgcgat	2580
attgaaaatg atgcgcagct gtcttatgaa gatttcgcct aaaataacta gcataacccc	2640
ttggggcctc taaacgggtc ttgaggggtt ttttctgaa accaatttgc ctggcggcag	2700
tagcgcgggtg gtcccacctg acccatgcc gaactcagaa gtgaaacgcc gtagcgccga	2760
tggtagtgtg gggctctccc atgcgagagt agggaaactgc caggcatcaa ataaacgaa	2820
aggctcagtc gaaagactgg gcctttcggg atccaggccg gcctgttaac gaattaatct	2880
tccgcggcgg tatcgataag cttgatatcg aattccgaag ttctatttct ctagaaagta	2940
taggaacttc aggtctgaag aggagtttac gtccagccaa gctagcttgg ctgcaggctg	3000
tcgaaattct accgggtagg ggagggcgtt ttcccaaggc agtctggagc atgcgcttta	3060
gcagccccgc tgggcacttg gcgctacaca agtggcctct ggccctgcac acattccaca	3120
tccaccggtg ggcgccaaac ggctccgttc tttgggtggc ccttcgcgcc accttctact	3180
cctcccttag tcaggaagtt ccccccgcc cgcagctcg cgtcgtgcag gacgtgacaa	3240
atggaagtag cacgtctcac tagtctcgtg cagatggaca gcaccgctga gcaatggaag	3300
cgggtaggcc tttggggcag cggccaatag cagctttgct ccttcgcttt ctgggctcag	3360
gggcgggctc agggggcggg gcgggcgcc gaaggtcctc cggaggccc gcattctgca	3420
cgttcaaaa gcgcacgtct gccgcgtgt tctcctctc ctcactctcg ggcttttga	3480
cctgcagcct gttgacaatt aatcatcggc atagtatatc ggcatagtat aatacgacaa	3540
ggtgaggaac taaaccatgg gtcaaagtag cgatgaagcc aacgctccc ttgcagggca	3600
gtttgcgctt cccctgagtg ccacctttg cttaggggat cgcgtacgca agaaatctgg	3660
tgccgcttgg cagggtaag tcgtcgggtg gtattgcaca aaactcactc ctgaaggcta	3720
tgccgtcgag tccgaatccc acccaggtc agtgcaaat tatcctgtgg ctgcacttga	3780
acgtgtggcc taatgagggg atcaattctc tagagctcgc tgatcagaag ttctatttct	3840
ctagaaagta taggaacttc gatggcgct catccctgaa gccaaagatg tgtataagag	3900
acag	3904

<210> 100

<211> 3793

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Casete de expresión

5 <400> 100

ctgtctctta tacacatctc cggccagatg attaatcct aatttttggt gacactctat	60
cattgataga gttattttac cactccctat cagtgataga gaaaagtga atgaatagtt	120
cgacaaaaat ctagaataa ttttgtttg cgtcgagaag gagatagaaa atgtgcggt	180
tcgttggtgc tatcgcacag cgtgatgtag cgaaaatcct cctggaaggt ctgcgtcgtc	240
tcgaataccg tggttacgac tctgccggtc tggcagtagt ggatgcagaa ggtcacatga	300
ctcgtctgcg tcgtctgggt aaagtgcaga tgctcgcgca ggcggcgga gaacaccac	360
tccacggtgg tacgggtatc gcacacactc gttgggcaac ccacggtgaa cgtctgagg	420
tcaacgcaca ccgcgatgt agcgagcaca tcgtagtcgt tcacaacggt atcatcgaga	480
accacgaacc actccgtgag gaactcaaag ccggtggtta cacttcgtg agcgaaaccg	540
acacggaagt tatcgccac ctcgttaact gggaactcaa acagggtggt actctgcgtg	600
aagcagttct cgtgcccatt ccacagctgc gtggtgcata cggtagcgtg atcatggact	660
ctcgtcatcc ggataccctg ctgcgcgac gttctggttc tccactcgtt atcgtctggt	720
gtatgggtga gaacttcac gcctctgac agctggccct gctcccagtt acccgtcgt	780
tcatcttctt ggaagaggt gacatcgccg aaatcaccg tcgttccgtt aacatcttcg	840
acaaaacggg tgcggaagtt aaacgtcagg acatcgagtc taacctgcag tatgacgctg	900
gtgacaaagg catctaccgt cactacatgc agaaagagat ctacgaacag ccgaacgcga	960
tcaaaaacac cctgaccggt cgtatctctc acggtcaggt tgacctgtct gagctgggtc	1020
caaacgcgga cgaactcctg tccaaagtcg agcacatcca gatcctggct tgtggtacct	1080
cttacaactc cggtatggtt tctcgttact ggttcgaatc tctggcaggt atcccatgct	1140
acgttgaaat cgcctccgaa ttccgttatc gtaaatctgc ggtacgtcgt aactccctca	1200
tgatcaccct gtctcagttc ggtgaaaccg ctgatactct ggcaggtctg cgtctcagca	1260
aagaactggg ttacctgggt tctctggcca tctgcaacgt tccgggttct agcctggttc	1320
gtgagtctgt gctggctctg atgaccaacg cgggtacgga gatcgggtgt gcctctacca	1380

aagcgttcac taccagctc actgtcctgc tgatgctggt tgccaaactg tctcgtctca	1440
aaggcctcga cgctagcatc gaacacgaca tcgtacacgg tctgcaggcc ctcccatctc	1500
gtatcgagca gatgctgccg caggacaaac gtatcgaaac actggcagaa gacttcagcg	1560
acaaacacca cgcgctgttt ctgggtcgtg gtgaccagta cccaattgcg ctggaagggtg	1620
ccctgaaact gaaagagatc agctacatcc atgcagaggc atacgcagcg ggtgagctga	1680
aacatggtcc actggccctg atcgacgcag atatgccggt tattgtggtt gctccgaaca	1740
acggcctgct ggagaaactg aaatccaaca tcgaggaagt acgtgcgcgt ggtggtcagc	1800
tgtacgtgtt tgctgaccag gacgcgggtt tcgtttccag cgacaacatg cacatcatcg	1860
aatgccgca tgttgaagag gtaatcgcg ccaatcttcta caccgtaccg ctgcagctgc	1920
tggcgtacca tgtagccctg atcaaaggta cggacgttga ccagccgctg aacctggcga	1980
aatccgtgac cgtggaataa cgaaggagat agaaccatga gcttaccgga tggattttat	2040
ataaggcgaa tggaagaggg ggattttgaa caggtcactg agacgctaaa ggttttgacc	2100
accgtgggca ctattacccc cgaatccttc agcaaactca taaaatactg gaatgaagcc	2160
acagtatgga atgataacga agataaaaaa ataatgcaat ataaccccat ggtgattgtg	2220
gacaagcgca ccgagacggt tgccgctacg gggaatatca tcatcgaaag aaagatcatt	2280
catgaaactg ggctatgtgg ccacatcgag gacattgcag taaactccaa gtatcagggc	2340
caaggtttgg gcaagctctt gattgatcaa ttggttaacta tcggctttga ctacggttgt	2400
tataagatta ttttagattg cgatgagaaa aatgtcaaat tctatgaaaa atgtgggttt	2460
agcaacgcag gcgtggaaat gcaaattaga aaatagcatc cgtatcgga aactagcat	2520
aacccttgg ggctctctaa cgggtcttga ggggtttttt gctgaaacca atttgcctgg	2580
cggcagtagc gcggtggtcc cacctgaccc catgccgaac tcagaagtga aacgccgtag	2640
cgccgatggt agtgtggggt ctcccatgc gagagtaggg aactgccagg catcaaataa	2700
aacgaaaggc tcagtcgaaa gactgggcct ttgccttcca caactttgta taataaagtt	2760
gtccccacgg ccagtgaatt cgagctcggg acctaccgtt cgtataatgt atgctatcgc	2820
aagttatcga gctctagaga atgatccct cattaggcca cacgttcaag tgcagcgcac	2880
accgtggaaa cggatgaagg cacgaacca gttgacataa gcctgttcgg ttcgtaaact	2940
gtaatgcaag tagcgtatgc gctcacgcaa ctggtccaga acctgaccg aacgcagcgg	3000
tggtaacggc gcagtggcgg ttttcatggc ttgttatgac tgttttttg tacagtctat	3060
gcctcgggca tccaagcagc aagcgcgtta cgccgtgggt cgatgtttga tgttatggag	3120
cagcaacgat gttacgcagc agcaacgatg ttacgcagca gggcagtcgc cctaaaacaa	3180
agttaggtgg ctcaagtatg ggcattcttc gcacatgtag gctcggccct gaccaagtca	3240

aatccatgcg ggctgctctt gatcttttcg gtctgtgagtt cggagacgta gccacctact	3300
cccaacatca gccggactcc gattacctcg ggaacttgct ccgtagtaag acattcatcg	3360
cgcttgctgc cttcgaccaa gaagcggttg ttggcgctct cgcggcttac gttctgcccc	3420
ggtttgagca gccgcgtagt gagatctata tctatgatct cgcagtctcc ggcgagcacc	3480
ggaggcaggg cattgccacc gcgctcatca atctcctcaa gcatgaggcc aacgcgcttg	3540
gtgcttatgt gatctacgtg caagcagatt acggtgacga tcccgcagtg gctctctata	3600
caaagttggg catacgggaa gaagtgatgc actttgatat cgacccaagt accgccacct	3660
aacaattcgt tcaagccgag atcgtagaat ttcgacgacc tgcagccaag cataacttgc	3720
tataatgtat gctatacgaa cggtaggatc ctctagagtc gacctgcagg catgagatgt	3780
gtataagaga cag	3793

<210> 101

<211> 3847

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Casete de expresión

<400> 101

ctgtctctta tacacatctc cggccagatg attaatcct aatttttgtt gacactctat	60
cattgataga gttattttac cactccctat cagtgataga gaaaagtga atgaatagtt	120
cgacaaaaat ctagaaataa ttttgtttg cgtcgagaag gagatagaac catgtccaac	180
aatggctcgt caccgctggt gctttggtat aaccaactcg gcatgaatga tgtagacagg	240
gttgggggca aaaatgcctc cctgggtgaa atgattacta acctttccgg aatgggtggt	300
tccgttccga atgggttcgc cacaaccgcc gacgcgttta accagtttct ggaccaaagc	360
ggcgtaaacc agcgcattta tgaactgctg gataaaacgg atattgacga tgttactcag	420
cttgcgaaag cgggcgcgca aatccgccag tggattatcg aactccctt ccagcctgag	480
ctggaaaacg ccatcagcga agcctatgca cagctttctg ccgatgacga aaacgcctct	540
tttgcggtgc gctcctccgc caccgcagaa gatatgcgg acgcttcttt tgccggtcag	600
caggaaacct tcctcaacgt tcagggtttt gacgcggttc tcgtggcagt gaaacatgta	660
tttgcttctc tgtttaacga tcgcgccatc tcttatcgtg tgcaccaggg ttacgatcac	720
cgtggtgtgg cgctctccgc cgggtgttcaa cggatggtgc gctctgacct cgcacatct	780
ggcgtgatgt tctccattga taccgaatcc ggctttgacc aggtggtggt tatcacttcc	840
gcatggggcc ttggtgagat ggtcgtgcag ggtgcggtta acccgatga gttttacgtg	900
cataaaccca cactggcggc gaatcgccc gctatcgtgc gccgcacat ggggtcgaaa	960
aaaatccgca tggtttacgc gccgaccag gagcacggca agcaggttaa aatcgaagac	1020

ES 2 933 995 T3

gtaccgcagg aacagcgtga catcttctcg ctgaccaacg aagaagtgca ggaactggca	1080
aaacaggccg tacaaattga gaaacactac ggtcgcccga tggatattga gtgggcgaaa	1140
gatggccaca ccggtaaact gttcattgtg caggcgcgtc cggaaccgt gcgctcacgc	1200
ggtcaggtca tggagcgtta tacgctgcat tcacagggtta agattatcgc cgaaggccgt	1260
gctatcggtc atcgcatcgg tgcgggtccg gtgaaagtca tccatgatat cagcgaaatg	1320
aaccgcatcg aacctggtga cgtgctggtc actgacatga ccgaccgga ctgggaaccg	1380
atcatgaaga aagcatctgc catcgtcacc aaccgtggcg gtcgtacctg tcacgcggcg	1440
atcatcgctc gtgaactggg cattccggcg gtagtgggct gtggtgatgc aacagaacgg	1500
atgaaagacg gtgagaacgt cactgtttct tgtgccgaag gtgataccgg ttacgtctat	1560
gcggagttgc tggaaatttag cgtgaaaagc tccagcgtag aaacgatgcc ggatctgccg	1620
ttgaaagtga tgatgaacgt cggtaaccgg gaccgagctt tcgacttcgc ctgtctgccg	1680
aacgaaggcg tgggacttgc gcgtctggaa tttatcatca accgtatgat tggcgtccac	1740
ccacgcgcac tgcttgagtt tgacgatcag gaaccgcagt tgcaaaacga aatccgcgag	1800
atgatgaaag gttttgattc tccgcgtgaa ttttacgttg gtcgtctgac tgaagggatc	1860
gcgacgctgg gtgccgcgtt ttatccgaag cgcgtcattg tccgtctctc tgattttaaa	1920
tcgaacgaat atgccaacct ggtcggtggt gagcgttacg agccagatga agagaaccgg	1980
atgctcggct tccgtggcgc gggacgctat atttccgaca gcttccgcga ctgtttcgcg	2040
ctggagtgcg aagcagtga acgtgtgcgc aacgacatgg ggctgaccaa cgttgagatc	2100
atgatcccg tctgtcgaa cgtagatcag gcgaaagcgg tggttgagga actggcgcgt	2160
caggggctga aacgtggtga gaacgggctg aaaatcatca tgatgtgtga aatcccgctc	2220
aacgccttgc tggccgagca gttcctcgaa tatttcgacg gcttctcaat tggtcctaac	2280
gacatgacgc agctggcgct cggctctggat cgtgactccg gcgtgggtgc tgaactgttc	2340
gatgagcgca acgatgcggt gaaagcactg ctgtcgatgg cgattcgtgc cgcgaagaaa	2400
cagggcaaat atgtcgggat ttgcggtcag ggtccgtccg accacgaaga ctttgccgca	2460
tggttgatgg aagaggggat cgatagcctg tctctgaacc cggacaccgt ggtgcaaacc	2520
tggttaagcc tggctgaact gaagaaataa catccgtatc ggaaacacta gcataacccc	2580
ttggggcctc taaacgggtc ttgaggggtt ttttgctgaa accaatttgc ctggcggcag	2640
tagcgcggtg gtcccactg accccatgcc gaactcagaa gtgaaacgcc gttagcgccga	2700
tggtagtgtg gggctctccc atgcgagagt agggaactgc caggcatcaa ataaaacgaa	2760
aggctcagtc gaaagactgg gcctttcgct tccacaactt tgtataataa agttgtcccc	2820
acggccagtg aattcgagct cggtaacctac cgttcgtata atgtatgcta tacgaagtta	2880

tcgagctcta gagaatgata cccctattag gccacacgtt caagtgcagc gcacaccgtg	2940
gaaacggatg aaggcacgaa cccagttgac ataagcctgt tcggttcgta aactgtaatg	3000
caagtagcgt atgcgctcac gcaactggtc cagaaccttg accgaacgca gcggtggtaa	3060
cggcgagctg gcggttttca tggcttggtt tgactgtttt tttgtacagt ctatgcctcg	3120
ggcatccaag cagcaagcgc gttacgccgt gggtcgatgt ttgatgttat ggagcagcaa	3180
cgatgttacg cagcagcaac gatgttacgc agcaggcgag tcgccctaaa acaaagttag	3240
gtggctcaag tatgggcatac attcgacatc gtaggctcgg ccctgaccaa gtcaaatcca	3300
tgcgggctgc tcttgatctt ttcggtcgtg agttcggaga cgtagccacc tactcccaac	3360
atcagccgga ctccgattac ctccgggaact tgctccgtag taagacattc atcgcgcttg	3420
ctgccttcga ccaagaagcg gttgttggcg ctctcgcggc ttacgtttctg cccaggtttg	3480
agcagccgag tagtgagatc tatactctatg atctcgcagt ctccggcgag caccggaggc	3540
agggcattgc caccgcgctc atcaatctcc tcaagcatga ggccaacgcg cttggtgctt	3600
atgtgatcta cgtgcaagca gattacggtg acgatccgcg agtggctctc tatacaaagt	3660
tgggcatacg ggaagaagtg atgcactttg atatcgaccc aagtaccgcc acctaacaat	3720
tcgttcaagc cgagatcgta gaatttcgac gacctgcagc caagcataac ttcgtataat	3780
gtatgtataa cgaacggtag gatcctctag agtcgacctg caggcatgag atgtgtataa	3840
gagacag	3847

<210> 102

<211> 5554

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> plásmido

<400> 102

catcgattta ttatgacaac ttgacggcta catcattcac tttttcttca caaccggcac	60
ggaactcgtc cgggctggcc ccggtgcatt ttttaataac ccgcgagaaa tagagttgat	120
cgtcaaaaacc aacattgcga ccgacggtgg cgataggcat ccgggtggtg ctcaaaagca	180
gcttcgcctg gctgatacgt tggtcctcgc gccagcttaa gacgctaata cctaactgct	240
ggcggaaaag atgtgacaga cgcgacggcg acaagcaaac atgctgtgcg acgctggcga	300
tatcaaaatt gctgtctgcc aggtgatcgc tgatgtactg acaagcctcg cgtaccgat	360
tatccatcgg tggatggagc gactcgtaa tcgcttccat gcgccgcagt aacaattgct	420
caagcagatt tatcgccagc agctccgaat agcgcccttc cccttgcccg gcgttaatga	480
tttgcccaaa caggctcgtg aaatgcggct ggtgcgcttc atccgggcca aagaaccccg	540
tattggcaaa tattgacggc cagttaagcc attcatgcca gtaggcgcgc ggacgaaagt	600

ES 2 933 995 T3

aaaccactg gtgataccat tcgcgagcct ccggatgacg accgtagtga tgaatctctc	660
ctggcgggaa cagcaaaata tcacccggtc ggcaaacaaa ttctcgtccc tgatttttca	720
ccacccccctg accgcgaatg gtgagattga gaataataacc ttccattccc agcggtcggt	780
cgataaaaa atcgagataa ccgttggcct caatcggcgt taaacccgcc accagatggg	840
cattaaacga gtatcccggc agcaggggat cattttgcgc ttcagccata cttttcatac	900
tcccgccatt cagagaagaa accaattgtc catattgcat cagacattgc cgtcactgcg	960
tcttttactg gctcttctcg ctaaccaaac cggtaacccc gcttattaaa agcattctgt	1020
aacaaagcgg gaccaaagcc atgacaaaaa cgcgtaacaa aagtgtctat aatcacggca	1080
gaaaagtcca cattgattat ttgcacggcg tcacactttg ctatgccata gcatttttat	1140
ccataagatt agcggatcct acctgacgct ttttatcgca actctctact gtttctccat	1200
accggttttt ttgggaattc gagctctaag gaggttataa aaaatgtcta atctgctgac	1260
ggtccaccaa aacctgccgg ctctgccggt cgatgctacc tctgatgaag ttcgcaaaaa	1320
cctgatggat atgtttcgtg atcgccaggc attcagcgaa catacctgga aaatgctgct	1380
gtccgtgtgc cgttcatggg cggcctggtg taaactgaac aatcgcaaat ggtttccggc	1440
ggaacgggaa gatgtccgtg actatctgct gtacctgcag gcccgcggtc tggcagttaa	1500
aacgatccag caacatctgg gccaaactgaa tatgctgcac cgtcgctccg gtctgccgcg	1560
tccgagcgat tctaatacgcg tgtcactggg tatgcgtcgc attcgtaaag aaaacgtgga	1620
tgcaggcgaa cgcgctaaac aggcactggc ttttgaacgt accgatttcg accaagttcg	1680
ctcgtgatg gaaaacagcg atcgttgcca ggacatccgc aatctggcgt tcctgggtat	1740
tgcctataac accctgctgc gcattgcaga aatcgctcgt attcgctga aagatatcag	1800
ccgtacggac ggcggtcgca tgctgattca catcgccggt accaaaacgc tgggtctctac	1860
cgcaggcgtg gaaaaagctc tgagtctggg tgtgacgaaa ctggttgaac gctggattag	1920
tgtctccggc gtggcggatg acccgaacaa ttacctgttt tgcgtgttc gcaaaaatgg	1980
tgtcgcagct ccgtcagcca cctcgcagct gagcacgcgt gactggaag gcatcttcga	2040
agctacccat cgctgattt atggcgccaa agatgactcg ggtcaacggt acctggcgtg	2100
gtctggtcac agtgcacgtg ttggtgccgc acgtgatatg gcccgtgccg gtgtttccat	2160
cccggaaatt atgcaggcag gcggttgac caacgttaat atcgtcatga actatattcg	2220
caatctggac tcggaaacgg gtgctatggt tcgcctgctg gaagacgggt actaatgagt	2280
gccggagttc atcgaaaaaa tggacgaggc actggctgaa attggttttg tatttgggga	2340
gcaatggcga tgacgcaccc tcacgataat atccgggtag gcgcaatcac tttcgtctac	2400
tccgttacia agcgaggctg ggtatttccc ggcctttctg ttatccgaaa tccactgaaa	2460

ES 2 933 995 T3

gcacagcggc tggctgagga gataaataat aaacgagggg ctgtatgcac aaagcatctt 2520
ctgttgagtt aagaacgagt atcgagatgg cacatagcct tgcacaaatt ggaatcaggt 2580
ttgtgccaat accagtagaa acagacgaag aatccatggg tatggacagt ttccctttg 2640
atatgtaacg gtgaacagtt gttctacttt tgtttgttag tcttgatgct tcaactgatat 2700
atacaagagc cataagaacc tcagatcctt ccgtatttag ccagtatggt ctctagtgtg 2760
gttcgttggt tttgcgtgag ccagtgaac gaaccattga gatcatactt actttgcatg 2820
tcactcaaaa attttgctc aaaactgggt agctgaattt ttgcagttaa agcatcgtgt 2880
agtgtttttc ttagtccgtt acgtaggtag gaactctgat taatggttgt tggatatttg 2940
tcaccattca tttttatctg gttgttctca agttcgggta cgagatccat ttgtctatct 3000
agttcaactt ggaaaaatcaa cgtatcagtc gggcggcctc gcttatcaac caccaatttc 3060
atattgctgt aagtgtttta atctttactt attggtttca aaaccattg gtttagcctt 3120
ttaaactcat ggtagtattt ttcaagcatt aacatgaact taaattcatc aaggctaact 3180
tctatatttg ccttgtagt tttcttttgt gttagtctt ttaataacca ctcataaact 3240
ctcatagagt atttgttttc aaaagactta acatgttcca gattatattt tatgaatttt 3300
tttaactgga aaagataagg caatatctct tcaactaaaa ctaattctaa tttttcgtt 3360
gagaacttgg catagtttgt ccactggaaa atctcaaac cttaaccaa aggattcctg 3420
atttccacag ttctcgtcat cagctctctg gttgctttag ctaatacacc ataagcattt 3480
tcctactga tgttcacat ctgagcgtat tgggtataag tgaacgatac cgtccgttct 3540
ttccttgtag ggttttcaat cgtggggtg agtagtgcca cacagcataa aattagcttg 3600
gtttcatgct ccgttaagtc atagcacta atcgttagtt catthgcttt gaaaacaact 3660
aattcagaca tacatctcaa ttggtctagg tgattttaat cactatacca attgagatgg 3720
gctagtcaat gataattact agtccttttc ctttgagttg tgggtatctg taaattctgc 3780
tagaccttg ctggaaaact tgtaattct gctagacct ctgtaaatc cgtagacct 3840
ttgtgtgttt tttttgttta tattcaagt gttataatt atagaataaa gaaagaataa 3900
aaaaagataa aaagaataga tcccagccct gtgtataact cactacttta gtcagttccg 3960
cagtattaca aaagatgct gcaaacgctg tttgctctc tacaaaacag accttaaac 4020
cctaaaggct taagtagcac cctcgcaagc tcgggttggg ccgcaatcgg gcaaatcgt 4080
gaatattcct tttgtctccg accatcaggc acctgagtc ctgtcttttt cgtgacattc 4140
agttcgtgc gctcacggct ctggcagtga atgggggtta atggcactac aggcgccttt 4200
tatggattca tgcaaggaaa ctaccataa tacaagaaa gcccgctcac ggcttctcag 4260
ggcgttttat ggccgggtct ctatgtggt ctatctgact ttttgctgtt cagcagttcc 4320
tgccctctga ttttccagtc tgaccacttc ggattatccc gtgacaggtc attcagactg 4380

gctaattgcac ccagtaaggc agcgggtatca tcaacggggt ctgacgctca gtggaacgaa 4440
aactcacgtt aagggatttt ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt 4500
ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac ttgggtctgac 4560
agttaccaat gcttaatcag tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt tcgttcaccc 4620
atagttgcct gactccccgt cgtgtagata actacgatac gggagggcct accatctggc 4680
cccagtgcct caatgatacc gcgagaccca cgctcacccg ctccagattt atcagcaata 4740
aaccagccag ccggaagggc cgagcgcaga agtggtcctg caactttatc cgcctccatc 4800
cagtcctatta attgttgccg ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa tagtttgcgc 4860
aacgttggtg ccattgctac aggcacgtg gtgtcacgct cgtcgttttg tatggcttca 4920
ttcagctccg gttcccaacg atcaaggcga gttacatgat ccccatgtt gtgcaaaaaa 4980
gcggttagct ccttcgggtc tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc agtggttatca 5040
ctcatggtta tggcagcact gcataattct cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt 5100
tctgtgactg gtgagtactc aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg gcgaccgagt 5160
tgctcttgcc cggcgtcaat acgggataat accgcgccac atagcagaac tttaaaagtg 5220
ctcatcattg gaaaacgttc ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga 5280
tcagttcga tgtaaccac tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt tactttcacc 5340
agcgtttctg ggtgagcaaa aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg aataagggcg 5400
acacggaat gttgaatact catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag 5460
ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataggg 5520
gttcgcgca catttccccg aaaagtgcc cctg 5554

<210> 103

<211> 3415

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Casete de expresión

<400> 103

ccggccagat gattaattcc taatttttgt tgacactcta tcattgatag agttatttta 60
ccactcccta tcagtgatag agaaaagtga aatgaatagt tcgacaaaaa tctagaaata 120
attttgttta actttaagaa ggagatatatc aaatgaacaa cgacaactcc acgaccacca 180
acaataacgc tattgaaatc tatgtggatc gtgcgaccct gccgacgatc cagcaaatga 240
ccaaaattgt tagccagaaa acgtctaaca aaaaactgat ctcatggtcg cgctaccgga 300
ttaccgataa aagcctgctg aagaaaatta acgcggaatt tttcaaagaa caatttgaac 360

ES 2 933 995 T3

tgacggaaag cctgaaaaac atcatcctgt ctgaaaaacat cgataacctg atcattcatg	420
gcaataccct gtggagtatt gatgtggttg acattatcaa agaagtcaac ctgctgggca	480
aaaatattcc gatcgaactg cacttttatg atgacggttc cgccgaatac gttcgtatct	540
acgaatttag taaactgccg gaatccgaac agaaatacaa aaccagcctg tctaaaaaca	600
acatcaaatt ctcaatcgat ggcaccgact cgttcaaaaa cacgatcgaa aacatctacg	660
gtttcagcca actgtatccg accacgtacc acatgctgcg tgcagatata ttcgacacca	720
cgctgaaaat taaccgcgtg cgcgaactgc tgtcaaaaa catcaaacag atgaaatggg	780
attacttcaa agacttcaac taaaaacaaa aagatatctt ttactcactg accaacttca	840
accgaaaaga aatccaggaa gacttcaaca aaaactcgaa caaaaacttc atcttcatcg	900
gcagtaactc cgcgaccgcc acggcagaag aacaaatcaa tattatcagc gaagcgaaga	960
aagaaaacag cagcattatc accaattcaa tttcggatta tgacctgttt ttcaaaggtc	1020
atccgtctgc cactgttaac gaacagatta tcaatgcaca cgatatgacg gaaatcaaca	1080
acaaaatccc gttcgaagct ctgatcatga ccggcattct gccggatgcc gttggcggta	1140
tgggtagttc cgtctttttc agtatcccg aagaagtcaa aaacaaattc gtgttctata	1200
aaagtggtag ggatatcgaa aataactccc tgattcaggt gatgctgaaa ctgaatctga	1260
ttaaccgcga taatattaaa ctgatctctg acatttaatt tcgtcgacac acaggaaaca	1320
tattaaaaat taaaacctgc aggagttaa acgcggccgc gatatcgttg taaaacgacg	1380
gccagtgcaa gaatcataaa aaatttattt gctttcagga aaatttttct gtataataga	1440
ttcataaatt tgagagagga gtttttgtga gcggataaca attccccatc ttagtatatt	1500
agttaagtat aaatacacaa ggagatatac atatgagcct ggccattatc ccggcacgtg	1560
gcggttctaa aggcatacaa aacaaaaacc tggttctgct gaacaataaa ccgctgattt	1620
attacaccat caaagcggcc ctgaacgcca aaagtattag caaagtggtt gtgagctctg	1680
attctgatga aatcctgaac tacgcaaaaa gtcagaacgt tgatatcctg aaacgtccga	1740
tcagtctggc acaggatgat accacgagcg ataaagtgct gctgcatgcg ctgaaattct	1800
acaaagatta cgaagatggt gtgttcctgc agccgaccag ccgctgcgt acgaatattc	1860
acatcaacga agcgttcaac ctgtacaaaa acagcaacgc aaacgcgctg atttctgtta	1920
gtgaatgcga taacaaaatc ctgaaagcgt ttgtgtgcaa tgattgtggc gatctggccg	1980
gtatttgtaa cgatgaatac ccgttcatgc cgcgccagaa actgccgaaa acctatatga	2040
gcaatggtgc catctacatc ctgaaaatca aagaattcct gaacaacccg agcttcctgc	2100
agtctaaaac gaaacatttc ctgatggatg aaagtagctc tctggatatt gattgcctgg	2160
aagatctgaa aaaagtggaa cagatctgga aaaaaataaa tactgaaacc aatttgctg	2220
gcggcagtag cgcggtggtc ccacctgacc ccatgccgaa ctcagaagtg aaacgccgta	2280

ES 2 933 995 T3

gcgccgatgg tagtgtgggg tctcccatg cgagagtagg gaactgccag gcatcaaata 2340
aaacgaaagg ctcagtcgaa agactgggcc ttctcgttcc acaactttgt ataataaagt 2400
tgtccccacg gccagtgaaat tcgagctcgg tacctaccgt tcgtataatg tatgctatac 2460
gaagttatcg agctctagag aatgatcccc tcattaggcc acacgttcaa gtgcagcgca 2520
caccgtggaa acggatgaag gcacgaaccc agttgacata agcctgttcg gttcgtaaac 2580
tgtaatgcaa gtagcgtatg cgctcacgca actggtccag aaccttgacc gaacgcagcg 2640
gtggtaacgg cgcagtgggc gttttcatgg cttgttatga ctgttttttt gtacagtcta 2700
tgcctcgggc atccaagcag caagcgcgtt acgccgtggg tcgatgtttg atgttatgga 2760
gcagcaacga tgttacgcag cagcaacgat gttacgcagc agggcagtcg ccctaaaaca 2820
aagttagggtg gctcaagtat gggcatcatt cgcacatgta ggctcggccc tgaccaagtc 2880
aatccatgc gggctgctct tgatcttttc ggtcgtgagt tcggagacgt agccacctac 2940
tcccaacatc agccggactc cgattacctc gggaaactgc tccgtagtaa gacattcatc 3000
gcgcttgctg ccttcgacca agaagcgggt gttggcgctc tcgcggctta cgttctgccc 3060
aggtttgagc agccgcgtag tgagatctat atctatgac tcgcagtcctc cggcgagcac 3120
cggaggcagg gcattgccac cgcgctcatc aatctcctca agcatgaggc caacgcgctt 3180
ggtgcttatg tgatctacgt gcaagcagat tacggtgacg atcccgaggt ggctctctat 3240
acaaagtgg gcatacggga agaagtgatg cactttgata tcgacccaag taccgccacc 3300
taacaattcg ttcaagccga gatcgtagaa ttctgacgac ctgcagccaa gcataacttc 3360
gtataatgta tgctatacga acggtaggat cctctagagt cgacctgcag gcatg 3415

<210> 104

<211> 3763

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Casete de expresión

<400> 104

cgggccagat gattaattcc taatttttgt tgacactcta tcattgatag agttatttta 60
ccactcccta tcagtgatag agaaaagtga aatgaatagt tcgacaaaaa tctagaaata 120
attttgttta actttaagaa ggagatatat aaatgtgtaa cgataatcaa aatacggtcg 180
atgttgttgt gagcacggtt aacgataacg tcatcgaaaa caacacgtac caagttaaac 240
cgatcgatac cccgaccacg tttgacagtt actcctggat tcagacgtgc ggcaccccg 300
tcctgaaaga tgacgaaaaa tattcactgt cgtttgatth cgtcgccccg gaactggatc 360
aggacgaaaa attctgtttc gaatttaccg gcgatgttga cggtaaacgt tatgtcacgc 420

ES 2 933 995 T3

agaccaacct gacggtggtt gcaccgaccc tggaggttta cgtcgatcat gctagtctgc	480
cgtccctgca gcaactgatg aaaatcatcc agcagaaaaa cgaatactca cagaatgaac	540
gtttcatttc gtggggccgc atcggctctga cggagataa cgcggaaaaa ctgaatgcc	600
atatttatcc gctggcaggc aacaatacct cacaggaact ggtggatgca gtgatcgatt	660
acgctgactc gaaaaaccgt ctgaatctgg aactgaacac gaataccgag cacagcttct	720
cgaacctggc cccgattctg cgcattatca gctctaaaag caacatcctg atctctaaca	780
tcaacctgta cgatgacggc agtgctgaat atgtgaacct gtacaattgg aaagataccg	840
aagacaaatc cgtgaaactg agcgattctt tcctggttct gaaagactac tttaacggta	900
ttagttccga aaaaccgagc ggcatctatg gtgcgtacaa ctggcatcaa ctgtataata	960
cgtcttatta ctctctgctg aaagattacc tgaccgttga accgcagctg cacgacctgc	1020
gcgaatatct gggcggtagt ctgaaacaaa tgcctctgga tggttttca cagctgtcga	1080
aaggtgacaa agaactgttc ctgaacattg tcggctttga tcaggaaaaa ctgcagcaag	1140
aataccagca atcagaactg cgaatttctg tgtttacggg caccacgacc tgggcaggcg	1200
gtgaaaccaa agaatactac gctcagcaac aggtgaacgt cgtgaacaat gcgattaatg	1260
aaaccagccc gtattacctg ggccgtgaac atgacctgtt tttcaaaggc caccgcgcgc	1320
gcggtattat caatgatatt atcctgggca gtttcaacaa tatgattgac atcccgcca	1380
aagtgtcctt tgaagtctg atgatgacg gtatgctgcc ggataccgtg ggcggtattg	1440
cgtcatcgct gtattttagc atcccgccg aaaaagctc tttcattgtg tttaccagct	1500
ctgatacgat caccgatcgt gaagacgagc tgaaatctcc gctggtgcag gttatgatga	1560
ccctgggcat tgttaaagaa aaagatgtgc tgttctggc ggatctgccg gattgttct	1620
cgggtgtttg tattgtcag tattaatttc gtgcacacac aggaacata ttaaaaatta	1680
aaacctgcag gagtttaaac gggcccgga tatcgttgta aaacgacggc cagtgcaga	1740
atcataaaaa atttatttgc tttcaggaaa attttctgt ataatagatt cataaatttg	1800
agagaggagt ttttgtgagc ggataacaat tccccatctt agtatattag ttaagtataa	1860
atacacaagg agatatacat atgagcctgg ccattatccc ggcacgtggc ggttctaaag	1920
gcatcaaaaa caaaaacctg gttctgctga acaataaacc gctgatttat tacaccatca	1980
aagcgccct gaacgcaaaa agtattagca aagtgttgt gagctctgat tctgatgaaa	2040
tcctgaacta cgcaaaaagt cagaacgttg atatcctgaa acgtccgac agtctggcac	2100
aggatgatac cagagcgat aaagtgtgc tgcacgctg gaaattctac aaagattacg	2160
aagatgttgt gttcctgcag ccgaccagcc cgtgcgtac gaatattcac atcaacgaag	2220
cgttcaacct gtacaaaaac agcaacgcaa acgcgctgat ttctgttagt gaatgcgata	2280
acaaaatcct gaaagcgtt gtgtgcaatg attgtggcga tctggccggt atttgtaacg	2340

ES 2 933 995 T3

atgaataccc gttcatgccg cgccagaaac tgccgaaaac ctatatgagc aatggtgcc	2400
tctacatcct gaaaatcaaa gaattcctga acaaccogag cttoctgcag tctaaaacga	2460
aacatttcct gatggatgaa agtagctctc tggatattga ttgcctggaa gatctgaaaa	2520
aagtggaaca gatctggaaa aaataaaaata ctgaaaccaa tttgcctggc ggcagtagcg	2580
cggtagtccc acctgacccc atgccgaact cagaagtga acgccgtagc gccgatggta	2640
gtgtggggtc tccccatgcg agagttagga actgccaggc atcaaataaa acgaaaggct	2700
cagtcgaaag actgggcctt tcgcttcac aactttgtat aataaagttg tccccacggc	2760
cagtgaattc gagctcggt cctaccgttc gtataatgta tgctatacga agttatcgag	2820
ctctagagaa tgatccccctc attagggcac acgttcaagt gcagcgcac ccgtggaac	2880
ggatgaaggc acgaaccag ttgacataag cctgttcggt tcgtaaactg taatgcaagt	2940
agcgtatgcg ctacgcgaac tgggccagaa ccttgaccga acgcagcggg ggtaacggcg	3000
cagtggcggg tttcatggct tggtatgact gttttttgt acagtctatg cctcgggcat	3060
ccaagcagca agcgcgttac gccgtgggtc gatgtttgat gttatggagc agcaacgatg	3120
ttacgcagca gcaacgatgt tacgcagcag ggcagtcgcc ctaaaacaaa gttaggtggc	3180
tcaagtatgg gcatcattcg cacatgtagg ctcgccctg accaagtcaa atccatgcgg	3240
gctgctcttg atcttttcgg tcgtgagttc ggagacgtag ccacctactc ccaacatcag	3300
ccggactccg attacctcgg gaacttgctc cgtagtaaga cattcatcgc gcttgctgcc	3360
ttcgaccaag aagcggttgt tggcgctctc gcggcttacg ttctgcccag gtttgagcag	3420
ccgcgtagtg agatctatat ctatgatctc gcagtctccg gcgagcaccg gaggcagggc	3480
attgccaccg cgctcatcaa tctcctcaag catgaggcca acgcgcttg tgcttatgtg	3540
atctacgtgc aagcagatta cggtgacgat cccgcagtgg ctctctatac aaagttgggc	3600
atacgggaag aagtgatgca ctttgatata gacccaagta ccgccaccta acaattcggt	3660
caagccgaga tcgtagaatt tcgacgacct gcagccaagc ataacttcgt ataagtatg	3720
ctatacgaac ggtaggatcc tctagagtcg acctgcaggc atg	3763

REIVINDICACIONES

1. Un método para la producción fermentativa de un sacárido que comprende al menos una fracción de ácido N-acetilneuramínico, comprendiendo el método los pasos de
 - a) proporcionar al menos una célula microbiana modificada genéticamente que comprende
 - 5 (i) una ruta de biosíntesis del ácido siálico que comprende una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa, una N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa y una N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa;
 - (ii) una ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-N-acetilneuramínico sintetasa; y
 - (iii) una sialiltransferasa heteróloga;
 - 10 b) cultivar al menos una célula microbiana modificada genéticamente en un caldo de fermentación y bajo condiciones que permitan la producción de dicho sacárido que comprende al menos una fracción de ácido N-acetilneuramínico; y opcionalmente
 - c) recuperar dicho sacárido que comprende al menos una fracción de ácido N-acetilneuramínico.
2. Una célula microbiana modificada genéticamente para la producción fermentativa de un sacárido que comprende al menos una fracción de ácido N-acetilneuramínico, en donde la célula microbiana modificada genéticamente
 - 15 (i) una ruta de biosíntesis de ácido siálico sintético que comprende una glucosamina-6-fosfato N-acetiltransferasa, una N-acetilglucosamina-6-fosfato epimerasa y una N-acetilmanosamina-6-fosfato fosfatasa;
 - (ii) una ácido citidina 5'-monofosfo-(CMP)-N-acetilneuramínico sintetasa; y
 - (iii) una sialiltransferasa heteróloga.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la célula microbiana modificada genéticamente de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en
 - 20 i) secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 91;
 - ii) una secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 92;
 - 25 iii) secuencias de nucleótidos que tienen al menos 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por la SEQ ID NO. 91;
 - iv) secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos como se representa por la SEQ ID NO. 92;
 - 30 v) secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii) y iv); y
 - vi) fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i), ii), iii), iv) y v).
4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 o la célula microbiana modificada genéticamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en donde la célula microbiana modificada genéticamente contiene una sialiltransferasa heteróloga que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en
 - 35 I. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33;
 - II. polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos 80 % con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos codificadas por una secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33; y
 - 40 III. fragmentos de uno cualquiera de los polipéptidos de I. y II.
5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 4 o la célula microbiana modificada genéticamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la célula microbiana modificada genéticamente contiene una molécula de ácido nucleico que comprende y expresa una secuencia de nucleótidos que
 - 45 codifica el heterólogo sialiltransferasa que posee actividad α 2,3-sialiltransferasa o actividad α 2,6-sialiltransferasa, siendo seleccionada la secuencia de nucleótidos del grupo que consiste en

- i. secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33;
 - ii. secuencias de nucleótidos como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 34 a 66;
 - iii. secuencias de nucleótidos que tienen al menos un 80 % de identidad de secuencia con una de las secuencias con una de las secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se representa por una cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 33;
 - iv. secuencias de nucleótidos que tienen una identidad de secuencia de al menos el 80 % con una cualquiera de las secuencias de nucleótidos como se representa por las SEQ ID NOs: 34 a 66;
 - v. secuencias de nucleótidos que son complementarias a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii. y iv; y
 - vi. fragmentos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de i., ii., iii., iv. y v.
6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o la célula microbiana modificada genéticamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la sialiltransferasa transfiere un residuo de ácido siálico desde un sustrato donador a una molécula aceptora, en donde la molécula aceptora se selecciona del grupo que consiste en N-acetilglucosamina, galactosa, N-acetilgalactosamina, lactosa, lactulosa, N-acetil-lactosamina, lacto-N-biosa, lactulosa, melibiosa, rafinosa, lacto-N-triosa II, 2'-fucosil-lactosa, 3-fucosil-lactosa, 3'-sialil-lactosa, 6'-sialil-lactosa, 3'-sialil-N-acetil-lactosamina, 6'-sialil-N-acetil-lactosamina, 3'-galactosil-lactosa, 6'-galactosil-lactosa, lacto-N-tetraosa, lacto-N-neotetraosa, 2'3-difucosil-lactosa, 3-fucosil-3'-sialil-lactosa, 3-fucosil-6'-sialil-lactosa, sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c, lacto-N-fucopentaosa I, lacto-N-fucopentaosa II, lacto-N-fucopentaosa III, lacto-N-fucopentaosa V, lacto-N-neofucopentaosa I y lacto-N-neofucopentaosa V.
7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en donde el caldo de fermentación contiene al menos una fuente de carbono, la al menos una fuente de carbono se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en glucosa, fructosa, sacarosa, glicerol y combinaciones de los mismos.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, en donde al menos una célula microbiana modificada genéticamente se cultiva en ausencia de y/o sin la adición de uno o más seleccionados del grupo que consiste en glucosamina, N-acetilglucosamina, N-acetilmanosamina y ácido N-acetilneuramínico.
9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8, en donde el sacárido que comprende al menos una fracción de ácido N-acetilneuramínico se selecciona del grupo que consiste en 3'-sialilgalactosa, 6'-sialilgalactosa, 3'-sialil-N-acetil-lactosamina, 6'-sialil-N-acetil-lactosamina, 3'-sialil-lactosa, 6'-sialil-lactosa, sialil-lacto-N-tetraosa a, sialil-lacto-N-tetraosa b, sialil-lacto-N-tetraosa c, fucosil-sialil-lacto-N-tetraosa a, fucosil-sialil-lacto-N-tetraosa b, fucosil-sialil-lacto-N-tetraosa c, disialil-lacto-N-tetraosa, fucosildisialil-lacto-N-tetraosa I, fucosildisialil-lacto-N-tetraosa II.
10. Uso de una célula microbiana modificada genéticamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 para la producción de un sacárido sialilado en un proceso de fermentación de células enteras.

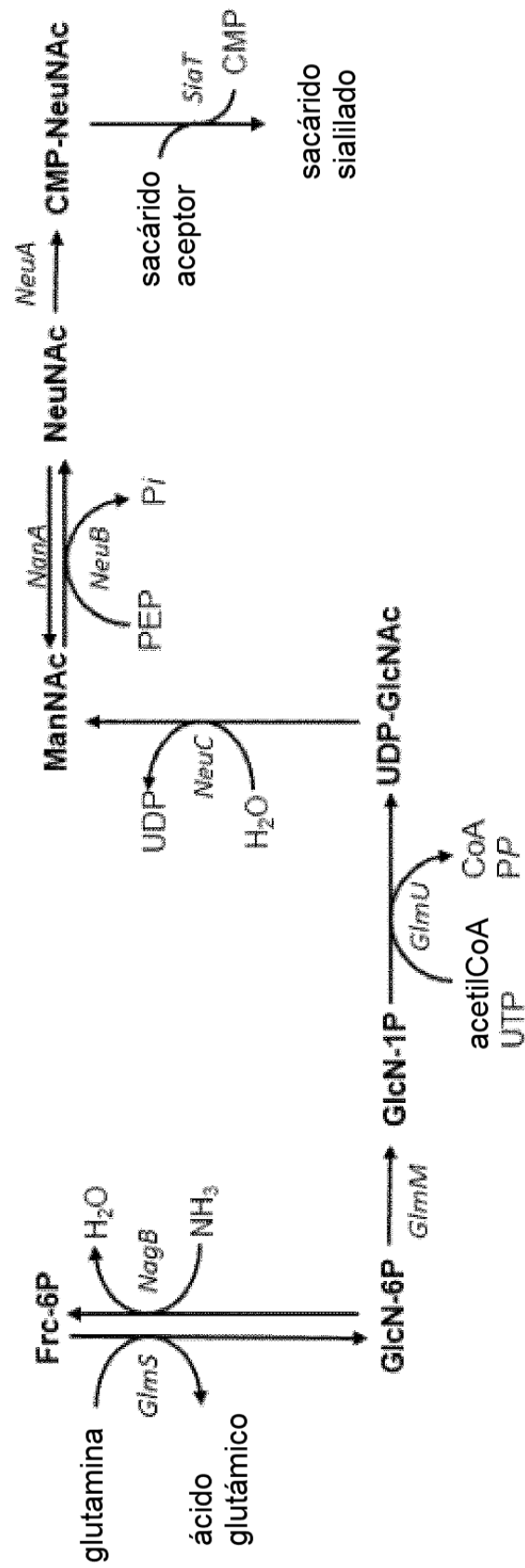


Fig. 1

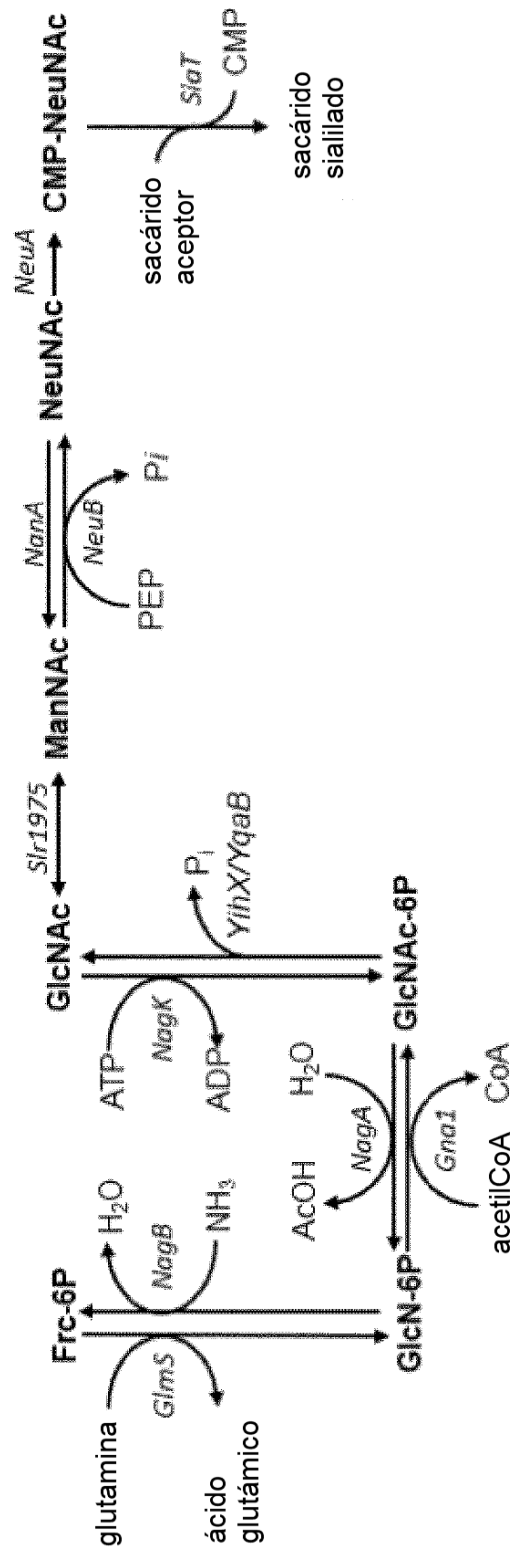


Fig. 2

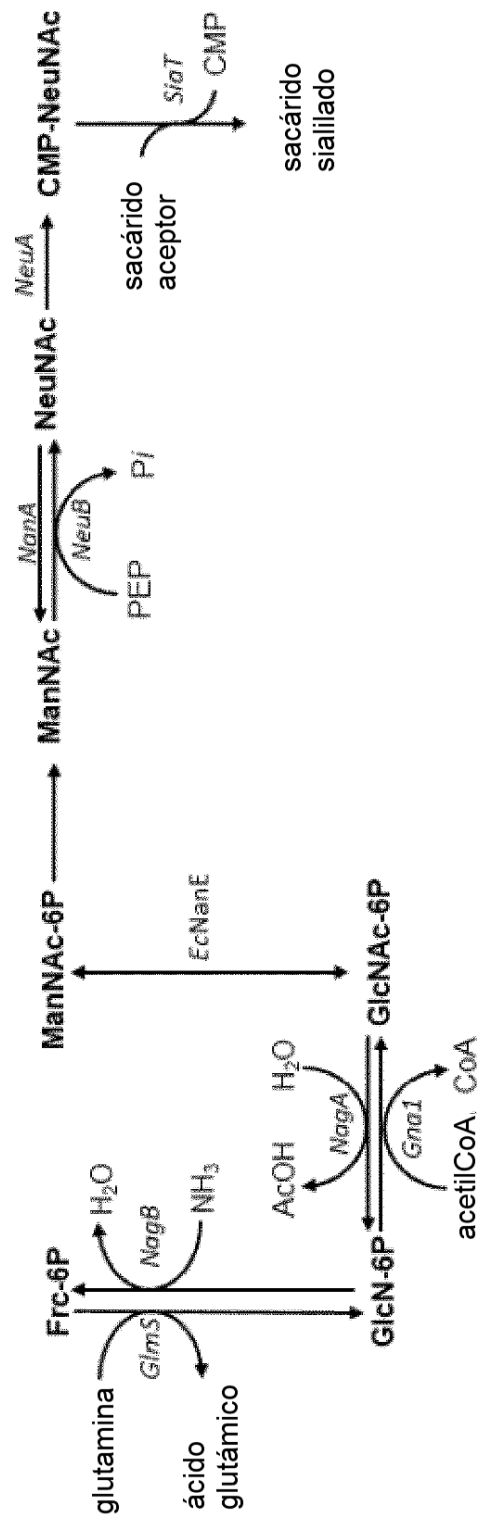


Fig. 3