(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 773 111**

(51) Int. CI.:

C07K 16/40 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2012 PCT/US2012/054756**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13039969**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012 E 12761864 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2756004**

(54) Título: **Inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) para su uso en la reducción de los niveles de lipoproteína (a)**

(30) Prioridad:

16.09.2011 US 201161535392 P
14.11.2011 US 201161559162 P
02.05.2012 US 201261641321 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2020

(73) Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591 , US

(72) Inventor/es:

SWERGOLD, GARY

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

Inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) para su uso en la reducción de los niveles de lipoproteína (a)

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los tratamientos terapéuticos de enfermedades y trastornos que están asociados con niveles elevados de lipoproteínas. De manera más específica, la invención se refiere a la administración de inhibidores de PCSK9 para reducir los niveles de Lp(a) en suero en un paciente, en donde el inhibidor de PCSK9 es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9.

Antecedentes

La lipoproteína (a) (Lp(a)) es una partícula de tipo lipoproteína de baja densidad formada por la asociación de la apolipoproteína (a) (Apo(a)) con la apopolipoproteína B100 (ApoB100). El componente Apo(a) está unido covalentemente al componente ApoB100 en la partícula de Lp(a) ensamblada a través de un enlace disulfuro. Se ha demostrado que la Lp(a) en suero elevada se correlaciona con una variedad de trastornos ateroscleróticos y trombóticos. (Véanse, por ejemplo, Marcovina y Koschinsky (1998), *Am. J. Cardiol*. 82:57U-66U; Ignatescu *et al*. (1998), *Thromb. Haemost.* 80:231-232; Lippi y Guidi (2000), *Q. J. Med*. 93:75-84; Bennet *et al*. (2008), *Arch. Intern. Med.* 168:598-608; "The Emerging Risk Factors Collaboration" (2009), *J. Am. Med. Assoc*. 302:412-423; y Lamon-Fava *et al*. (2011), *J. Lipid Res*. 52:1181-1187). Por lo tanto, se ha sugerido la reducción terapéutica de los niveles en suero de Lp(a) como un medio para tratar o reducir el riesgo de trastornos cardiovasculares. Hay pocas opciones terapéuticas disponibles para reducir los niveles en suero de Lp(a). Los ejemplos de tratamientos que han sido probados y/o propuestos para reducir la Lp(a) en suero incluyen la administración de ácido acetilsalicílico, L-carnitina, niacina o anacetrapib, o aféresis de LDL. (Véanse, por ejemplo, Parhofer (2011), *Curr. Pharm Des* 17:871-876). Sin embargo, en la actualidad, no se dispone de tratamientos que proporcionen una terapia adecuada y práctica para la Lp(a) elevada.

La proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) es una proproteína convertasa que pertenece a la subfamilia de la proteinasa K de la familia de las subtilasas secretoras. El uso de inhibidores de PCSK9 (anticuerpos anti-PCSK9) para reducir el colesterol total en suero, el colesterol LDL y los triglicéridos en suero se describe en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2010/0166768. Nordestgaard *et al*., (2010) *European Heart Journal* 31(23): 2844, describe la asociación entre niveles elevados de Lp(a) y un mayor riesgo cardiovascular. Parhofer (2011), *Current Pharmaceutical Design* 17: 871-876, indica que se desconoce el efecto de los anticuerpos anti-PCSK-9 sobre la Lp(a). El documento WO2011/028938 describe el uso de inhibidores de PCSK9 para disminuir el LDL, ApoB o colesterol total. No obstante, hasta ahora, no se ha demostrado que los inhibidores de PCSK9 disminuyan los niveles de Lp(a) en pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de métodos terapéuticos para reducir los niveles en suero de Lp(a).

Breve sumario de la invención

La presente invención aborda la necesidad anteriormente mencionada en la técnica proporcionando composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de reducción de los niveles de Lp(a) en suero en un individuo. El método comprende seleccionar un paciente que muestre un nivel de Lp(a) en suero superior a 30 mg/dl y que haya sido diagnosticado de, o identificado como un paciente que está en riesgo de desarrollar, una enfermedad y un trastorno oclusivo trombótico y/o cardiovascular, y administrar la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PCSK9 al paciente, en donde el inhibidor de PCSK9 es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9. El paciente también puede seleccionarse en función de si presenta factores de riesgo adicionales para dichas enfermedades y trastornos en los que una reducción de los niveles de Lp(a) sería beneficiosa o reduciría el riesgo. Por ejemplo, los pacientes con hipercolesterolemia (por ejemplo, HFHe, no HF, etc.) pueden ser buenos candidatos para el tratamiento con los métodos terapéuticos.

Los ejemplos de anticuerpos anti-PCSK9 específicos que se pueden usar incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de unión al antígeno establecido en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2010/0166768, y/o desvelado en el presente documento.

El inhibidor de PCSK9 se puede administrar a un sujeto por vía subcutánea o intravenosa. Asimismo, el inhibidor de PCSK9 se puede administrar a un paciente que esté sometido a un régimen terapéutico de estatinas en el momento de la intervención terapéutica.

Otras realizaciones de la presente invención resultarán evidentes a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que la presente invención no se limita a los métodos ni a las condiciones experimentales particulares que se describen, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico indicado en particular, significa que el valor puede variar del valor indicado en no más del 1 %. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101, y todos los valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

Niveles elevados de Lp(a) en suero

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de reducción de los niveles de Lp(a) en suero en un paciente. Los métodos comprenden seleccionar un paciente que presente una Lp(a) en suero elevada, por encima de 30 mg/dl, y administrar al paciente la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PCSK9, en donde el inhibidor de PCSK9 es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9. Como se usa en el presente documento, las expresiones "Lp(a)" o "lipoproteína (a)" se refieren a una partícula de tipo lipoproteína de baja densidad formada por la asociación de la apolipoproteína (a) (apo(a)) con la apolipoproteína B100 (apoB100).

Como se describe en el presente documento, "Lp(a) elevada en suero" significa un nivel de Lp(a) en suero superior a aproximadamente 14 mg/dl. Se puede considerar que un paciente presenta Lp(a) en suero elevada si el nivel de Lp(a) en suero medido en el paciente es superior a aproximadamente 15 mg/dl, 20 mg/dl, 25 mg/dl, 30 mg/dl, 35 mg/dl, 40 mg/dl, 45 mg/dl, 50 mg/dl, 60 mg/dl, 70 mg/dl, 80 mg/dl, 90 mg/dl, 100 mg/dl, 120 mg/dl, 140 mg/dl, 160 mg/dl, 180 mg/dl o 200 mg/dl. El nivel de Lp(a) en suero se puede medir en un paciente tras las comidas. En algunas realizaciones, el nivel de Lp(a) se mide tras un período de ayuno (por ejemplo, tras ayunar durante 6 horas, 8 h, 10 h, 12 h o más). Un método ilustrativo para medir la Lp(a) en suero en un paciente es mediante inmunonefelometría cinética, aunque puede usarse cualquier método de diagnóstico clínicamente aceptable en el contexto de la presente invención.

Población de pacientes

Los métodos descritos en el presente documento son útiles para reducir los niveles de Lp(a) en suero en sujetos humanos que presentan un nivel elevado de Lp(a) en suero. En algunos casos, el paciente que presenta Lp(a) en suero elevado está, por lo demás, sano. Por ejemplo, el paciente puede que no presente ningún otro factor de riesgo cardiovascular, enfermedades o trastornos trombóticos o de otro tipo en el momento del tratamiento. En otros casos, sin embargo, el paciente se selecciona en función de ser diagnosticado de, o estar en riesgo de desarrollar, una enfermedad o un trastorno causado o correlacionado con niveles elevados de Lp(a) en suero. Por ejemplo, en el momento o antes de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención, el paciente puede ser diagnosticado de, o identificado como un paciente en riesgo de desarrollar, una enfermedad o un trastorno cardiovascular, tal como, por ejemplo, arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, aterosclerosis carotídea asintomática, apoplejía, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, etc. La enfermedad o el trastorno cardiovascular, en algunos casos, es hipercolesterolemia. Por ejemplo, se puede seleccionar un paciente para el tratamiento si el paciente es diagnosticado de, o identificado como un paciente en riesgo de desarrollar, una afección de hipercolesterolemia tal como, por ejemplo, hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), así como incidencias de hipercolesterolemia que son distintas de la hipercolesterolemia familiar (no HF).

En otros casos, en el momento o antes de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención, el paciente puede ser diagnosticado de, o identificado como un paciente en riesgo de desarrollar, una enfermedad o un trastorno trombótico oclusivo, tal como, por ejemplo, embolia pulmonar, oclusión de la vena retiniana central, etc. En ciertas realizaciones, el paciente se selecciona en función de ser diagnosticado de, o estar en riesgo de desarrollar, una combinación de dos o más de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente. Por ejemplo, en el momento o antes de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención, el paciente puede ser diagnosticado de, o identificado como un paciente que está en riesgo de desarrollar, enfermedad arterial coronaria y embolia pulmonar. Otras combinaciones de diagnóstico (por ejemplo, aterosclerosis y oclusión de la vena central de la retina, HFHe y apoplejía, etc.) también se incluyen en la definición de las poblaciones de pacientes que se pueden tratar.

En otros casos más, el paciente que se va a tratar se selecciona en función de uno o más factores seleccionados del grupo que consiste en la edad (por ejemplo, mayores de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 u 80 años), la raza, el género

(masculino o femenino), los hábitos de ejercicio (por ejemplo, que realiza ejercicio regularmente, sedentario), otras afecciones médicas preexistentes (por ejemplo, diabetes de tipo II, tensión arterial alta, etc.), y el estado actual de medicación (por ejemplo, si toma estatinas actualmente [por ejemplo, cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, etc.], betabloqueantes, niacina, etc.). La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de reducción de los niveles en suero de Lp(a) en pacientes intolerantes, que no responden o que no responde adecuadamente a la terapia convencional con estatinas. Los posibles pacientes pueden seleccionarse/cribarse en función de uno o más de estos factores (por ejemplo, según un cuestionario, una evaluación diagnóstica, etc.) antes de ser tratados.

La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de aumento de la excreción transintestinal del colesterol (TICE, TransIntestinal Cholesterol Excretion) en un sujeto mediante la administración de la composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PCSK9 al sujeto, en donde el inhibidor de PCSK9 es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9, por ejemplo, el anticuerpo denominado en el presente documento "mAb316P". De acuerdo con ciertos aspectos, el método puede comprender identificar a un sujeto para el que sea beneficiosa una mejora de la TICE, o identificar a un sujeto que presente una TICE insuficiente, y administrar el inhibidor de PCSK9 (por ejemplo, mAb316P) al sujeto.

Inhibidores de PCSK9

Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de PCSK9" es cualquier agente que se une o interactúa con la PCSK9 humana e inhibe la función biológica normal de la PCSK9 *in vitro* o *in vivo*. Los ejemplos no limitantes de categorías de inhibidores de PCSK9 incluyen antagonistas de PCSK9 de molécula pequeña, antagonistas de PCSK9 basados en péptidos (por ejemplo, moléculas de "pepticuerpo") y anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno que se unen específicamente a la PCSK9 humana.

La expresión "proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 humana" o "PCSK9 humana" o "hPCSK9", como se usa en el presente documento, se refiere a la PCSK9 que tiene la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 754 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 755, o uno de sus fragmentos biológicamente activos.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (por ejemplo IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, C_H1, C_H2 y C_H3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (C_L1). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR). Cada V_H y V_L está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-PCSK9 (o parte de unión al antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana o pueden modificarse de manera natural o artificial. Una secuencia consenso de aminoácidos se puede definir basándose en un análisis paralelo de dos o más CDR.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión al antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Las expresiones "parte de unión al antígeno" de un anticuerpo o "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo, como se usa en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glicoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado por ingeniería genética que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo pueden obtenerse, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas, usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión de ADN que codifica dominios variables, y opcionalmente constantes, de anticuerpo. Dicho ADN se conoce y/o se puede adquirir fácilmente de, por ejemplo, fuentes comerciales, genotecas (incluyendo, por ejemplo, fagotecas de anticuerpos), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o suprimir aminoácidos, etc.

Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')2; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimas que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de complementariedad (CDR) aislada, tal como un péptido CDR3) o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas modificadas por ingeniería genética, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos de dominio suprimido, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón, también se abarcan dentro de la expresión "fragmento de unión al

antígeno", como se usa en el presente documento.

Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y, en general, comprenderá al menos una CDR que está adyacente a o en fase con una o más secuencias marco. En fragmentos de unión al antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden situarse uno con respecto al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener dímeros V_H-V_H, V_H-V_L o V_L-V_L. Como alternativa, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

En ciertas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente con al menos un dominio constante. Las configuraciones ilustrativas, no limitantes, de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones ilustrativas enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar unidos directamente entre sí o pueden estar unidos mediante una región bisagra o conectora completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que den lugar a una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (por ejemplo, mediante enlace o enlaces disulfuro).

Como ocurre con las moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento de unión al antígeno multiespecífico de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable puede unirse específicamente con un antígeno distinto o con un epítopo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluyendo los formatos de anticuerpo biespecífico ilustrativos desvelados en el presente documento, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas rutinarias disponibles en la técnica.

La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo de fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por lo tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si se desea que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

La expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir, no obstante, restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR y, en particular, CDR3. Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como de un ratón, se han injertado en secuencias marco humanas.

La expresión "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se han preparado, expresados, creado o aislado por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante introducido por transfección en una célula hospedadora (descrito en más detalle posteriormente), anticuerpos aislados de un banco combinatorio, recombinante, de anticuerpos humanos (descrito más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor *et al*. (1992) *Nucl*. *Acids Res*. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes procedentes de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque proceden de, y están relacionadas con, secuencias de V_H y V_L de línea germinal humana, no pueden existir de forma natural dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo.*

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro intercatenario de la cadena pesada. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente

(semianticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso tras purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intacta se debe a, pero sin limitación, diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un único aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal *et al.* (1993) *Molecular Immunology* 30:105) hasta los niveles normalmente observados usando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención incluye anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C_H2 o C_H3, que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Un "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o retirado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o de una célula en donde existe de forma natural o se produce de forma natural el anticuerpo, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente invención. Un anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido a al menos una etapa de purificación o aislamiento. De acuerdo con determinadas realizaciones, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o agentes químicos.

La expresión "se une específicamente", significa que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Se conocen bien en la técnica métodos para determinar si un anticuerpo se une específicamente con un antígeno e incluyen, por ejemplo, diálisis de equilibrio y resonancia de plasmón superficial. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente" a PCSK9, como se usa en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen a PCSK9 o parte del mismo con una K_D de menos de aproximadamente 1.000 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 90 nM, menos de aproximadamente 80 nM, menos de aproximadamente 70 nM, menos de aproximadamente 60 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 40 nM, menos de aproximadamente 30 nM, menos de aproximadamente 20 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 4 nM, menos de aproximadamente 3 nM, menos de aproximadamente 2 nM, menos de aproximadamente 1 nM o menos de aproximadamente 0,5 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a PCSK9 humana, sin embargo, tiene reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de PCSK9 de otras especies (no humanas).

Los anticuerpos anti-PCSK9 pueden comprender una o más sustituciones de aminoácidos, inserciones y/o eliminaciones de aminoácidos en las regiones marco y/o CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias correspondientes de la línea germinal de las que se obtuvieron los anticuerpos. Dichas mutaciones pueden averiguarse fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento con secuencias de la línea germinal disponibles en, por ejemplo, bases de datos de secuencias de anticuerpos públicas. La presente invención incluye anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que se obtienen a partir de cualquiera de las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento, en las que uno o más aminoácidos de dentro de una o más regiones marco y/o CDR están mutados al resto o restos correspondientes de la secuencia de la línea germinal de la que se obtuvo el anticuerpo, o el resto o restos correspondientes de otra secuencia de la línea germinal humana, o a una sustitución de aminoácidos conservativa del resto o restos de la línea germinal correspondientes (dichos cambios de secuencia se mencionan en el presente documento colectivamente como "mutaciones de la línea germinal"). Un experto en la materia, partiendo con las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera desveladas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que comprenden una o más mutaciones de la línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los restos marco y/o CDR de dentro de los dominios V_H y/o V_L vuelven a mutar a los restos encontrados en la secuencia de la línea germinal humana de la que se obtuvo el anticuerpo. En otras realizaciones, únicamente determinados restos vuelven a mutar a la secuencia de la línea germinal original, por ejemplo, únicamente los restos mutados encontrados dentro de los 8 primeros aminoácidos de FR1 o dentro de los 8 últimos aminoácidos de FR4, o únicamente los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En otras realizaciones, uno o más los restos marco y/o de CDR están mutados a los restos correspondientes de una secuencia de línea germinal diferente (es decir, una secuencia de línea germinal que es diferente de la secuencia de línea germinal de la que se obtiene el anticuerpo originalmente). Además, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones marco conservadas y/o CDR, por ejemplo, en donde determinados restos individuales están mutados al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal particular mientras que otros restos determinados que difieren de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o están mutados al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal pueden ensayarse fácilmente para determinar una o más propiedades deseadas tales como, mejor especificidad de unión, mayor afinidad de unión, propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según pueda ser el caso), menor inmunogenicidad, etc. Dentro de la presente invención se incluyen anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno

obtenidos de esta manera general.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti-PCSK9 que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR desveladas en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos anti-PCSK9 que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR con, por ejemplo, 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc. sustituciones conservativas de aminoácidos en relación con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR desveladas en el presente documento.

La expresión "resonancia de plasmón superficial", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real por detección de alteraciones en concentraciones de proteína dentro de una matriz biodetectora, por ejemplo, usando el sistema BIAcore™ (Biacore Life Sciences división de GE Healthcare, Piscataway, NJ).

El término "K_D", como se usa en el presente documento, pretende hacer referencia a la constante de disociación en equilibrio de una interacción particular de anticuerpo-antígeno.

El término "epítopo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátopo. Un único antígeno puede tener más de un epítopo. Por lo tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas en un antígeno o puede tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional se produce por yuxtaposición espacial de aminoácidos de diferentes segmentos de la cadena de polipéptido lineal. Un epítopo lineal es uno producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En determinadas circunstancias, un epítopo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

Preparación de anticuerpos humanos

Los métodos para generar anticuerpos humanos en ratones transgénicos se conocen en la técnica. Cualquiera de dichos métodos conocidos puede usarse en el contexto de la presente invención para preparar anticuerpos humanos que se unan específicamente a PCSK9 humana.

Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ (véase, por ejemplo, el documento US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals) o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, inicialmente se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad contra PCSK9 que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. La tecnología VELOCIMMUNE® implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de cadena pesada y ligera humanas unidas operativamente a locus de regiones constantes de ratón endógenos de modo que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo se aísla y se une operativamente al ADN que codifica las regiones constantes humanas de cadena pesada y ligera. El ADN luego se expresa en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano.

En general, un ratón VELOCIMMUNE® se expone al antígeno de interés, y las células linfáticas (tales como los linfocitos B) se extraen de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una estirpe celular de mieloma para preparar estirpes celulares de hibridoma inmortales, y dichas estirpes celulares de hibridoma se criban y seleccionan para identificar estirpes celulares de hibridoma que produzcan anticuerpos específicos para el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera puede aislarse y unirse a regiones isotípicas constantes deseables de la cadena pesada y la cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo se puede producir en una célula, tal como una célula CHO. Como alternativa, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos del antígeno o los dominios variables de las cadenas ligera y pesada pueden aislarse directamente de los linfocitos específicos del antígeno.

Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan en función de características deseables, entre las que se incluyen la afinidad, selectividad, epítopo, etc., usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Las regiones constantes de ratón se remplazan por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo, IgG1 o IgG4 de tipo silvestre o modificada. Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión al antígeno de alta afinidad y especificidad hacia la diana residen en la región variable.

En general, los anticuerpos que se pueden usar en la presente invención poseen altas afinidades, como se ha descrito anteriormente, medidas mediante la unión al antígeno inmovilizado sobre fase sólida o en fase en solución. Las regiones constantes de ratón se remplazan por regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos de la invención. Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión al antígeno de alta afinidad y especificidad hacia la diana residen en la región variable.

Los ejemplos específicos de anticuerpos humanos o fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno que se unen específicamente a PCSK9 que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenda las tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una región variable de cadena pesada (HCVR) que tenga una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consista en SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 522, 526, 530, 546, 550, 554, 570, 574, 578, 594, 598, 602, 618, 622, 626, 642, 646, 650, 666, 670, 674, 690, 694, 698, 714, 718, 722, 738 y 742, o una secuencia esencialmente similar de las mismas que tenga al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender las tres CDR de cadena ligera (LCVR1, LCVR2, LCVR3) contenidas dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tenga una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consista en SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, 504, 514, 524, 528, 538, 548, 552, 562, 572, 576, 586, 596, 600, 610, 620, 624, 634, 644, 648, 658, 668, 672, 682, 692, 696, 706, 716, 720, 730, 740 y 744, o una secuencia esencialmente similar de las mismas que tenga al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende las seis CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de los pares de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y ligera (HCVR/LCVR) seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 y 742/744.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo anti-PCSK9, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se puede usar en la presente invención tiene secuencias de aminoácidos de HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 seleccionadas de SEQ ID NO: 76/78/80/84/86/88 (mAb316P) y 220/222/224/228/230/232 (mAb300N) (véase la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2010/0166768).

En determinadas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende pares de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 y 742/744.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan, por ejemplo, una transferencia, administración o tolerancia adecuadas. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todos los químicos farmacéuticos: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones de Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell *et al*., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) *J Pharm Sci Technol* 52:238-311.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu *et al*., 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432). Los métodos de administración incluyen, aunque sin limitación, la vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o

mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. También, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración de pluma tiene fácilmente aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Dicho dispositivo de administración de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de pluma reutilizable usa, en general, un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y que el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede desecharse fácilmente y remplazarse con un nuevo cartucho que contenga la composición farmacéutica. El dispositivo de administración de pluma puede entonces reutilizarse. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay cartucho reemplazable. Más bien, el dispositivo de administración de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica mantenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que el depósito se vacía de la composición farmacéutica, el dispositivo completo se desecha.

Numerosos dispositivos de administración de pluma y autoinyector reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar solo algunos. Los ejemplos de dispositivos de administración de pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), el FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y el KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), el PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), el EPIPEN (Dey, L.P.), y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo algunos.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, anteriormente citado; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng*. 14:201). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos; véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Ratón, Florida. En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede ubicarse en las proximidades de la diana de la composición, requiriendo, por tanto, solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en "Medical Applications of Controlled Release", mencionado anteriormente, vol. 2, pág. 115-138). Se analizan otros sistemas de liberación controlada en la revisión de Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intravenosas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso usado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros coadyuvantes, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso, se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de este modo se carga preferentemente en una ampolla apropiada.

De manera ventajosa, las composiciones farmacéuticas para su uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas farmacéuticas en una dosis unitaria adecuada para ajustarse a una dosis de los principios activos. Dichas formas farmacéuticas en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc.

Dosificación

La cantidad de inhibidor de PCSK9 (por ejemplo, anticuerpo anti-PCSK9) administrada a un sujeto es, en general, una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosis de inhibidor de PCSK9 que produce una reducción detectable en la Lp(a) en suero. Por ejemplo, la "cantidad terapéuticamente eficaz" de un inhibidor de PCSK9 incluye, por ejemplo, una cantidad de inhibidor de PCSK9 que produce una reducción de al menos el 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 % o más en los niveles de Lp(a) cuando se administra a un paciente humano, por ejemplo, como se ilustra en el Ejemplo 2, en el presente documento. Como alternativa, se pueden usar modelos animales para establecer si una determinada cantidad de un inhibidor de PCSK9 candidato es una cantidad terapéuticamente eficaz.

En el caso de un anticuerpo anti-PCSK9, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg o aproximadamente 600 mg del anticuerpo anti-PCSK9.

La cantidad de anticuerpo anti-PCSK9 contenida dentro de las dosis individuales puede expresarse en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es decir, mg/kg). Por ejemplo, el anticuerpo anti-PCSK9 puede administrarse a un paciente a una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

Terapias de combinación

De acuerdo con determinadas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede usarse en un método que comprenda administrar una composición farmacéutica que comprenda un anticuerpo anti-PCSK9 a un paciente que esté sometido a un régimen terapéutico para el tratamiento de la hipercolesterolemia en el momento de, o justo antes de, la administración de la composición farmacéutica de la invención. Por ejemplo, un paciente que ha sido diagnosticado previamente de hipercolesterolemia le pueden haber recetado y estar siendo sometido a un régimen terapéutico estable de otro fármaco antes y/o simultáneamente a la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PCSK9. El régimen terapéutico previo o simultáneo puede comprender, por ejemplo, (1) un agente que induce un agotamiento celular de la síntesis de colesterol al inhibir la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-coenzima A (CoA) reductasa, tal como una estatina (por ejemplo, cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, etc.); 2) un agente que inhibe la absorción del colesterol y/o la reabsorción de los ácidos biliares; (3) un agente que aumenta el catabolismo de las lipoproteínas (tal como la niacina); y/o (4) activadores del factor de transcripción LXR que desempeña un papel en la eliminación del colesterol, tales como el 22-hidroxicolesterol. En ciertas realizaciones, el paciente, antes o simultáneamente a la administración de un anticuerpo anti-PCSK9, recibe una combinación fija de agentes terapéuticos tales como ezetimiba más simvastatina; una estatina con una resina biliar (por ejemplo, colestiramina, colestipol, colesevelam); niacina más una estatina (por ejemplo, niacina con lovastatina); o con otros agentes reductores de lípidos, tales como los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, omacor).

Regímenes de administración

De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, Se pueden administrar múltiples dosis de un inhibidor de PCSK9 a un sujeto durante un curso de tiempo definido. Los métodos de acuerdo con este aspecto de la invención comprenden administrar secuencialmente a un sujeto múltiples dosis de un inhibidor de PCSK9. Como se usa en el presente documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis de inhibidor de PCSK9 se administra al sujeto en un momento diferente, por ejemplo, en diferentes días separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). La presente invención incluye composiciones farmacéuticas como se define en las reivindicaciones para su uso en métodos que comprenden administrar secuencialmente al paciente una sola dosis inicial de un inhibidor de PCSK9, seguida de una o más dosis secundarias del inhibidor de PCSK9, y opcionalmente, seguidas de una o más dosis terciarias del inhibidor de PCSK9.

Las expresiones "dosis inicial", "dosis secundarias", y "dosis terciarias", se refieren a la secuencia temporal de administración del inhibidor de PCSK9. Por lo tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al inicio del régimen de tratamiento (también denominada "dosis basal"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran tras la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran tras las dosis secundarias. Las dosis iniciales, secundarias y terciarias pueden contener todas la misma cantidad de inhibidor de PCSK9, pero, en general, difieren entre sí en cuanto a la frecuencia de administración. En ciertas realizaciones, sin embargo, la cantidad de inhibidor de PCSK9 contenida en la dosis inicial, secundarias y/o terciarias varían entre sí (por ejemplo, se ajustan al alza o a la baja según lo apropiado) durante el curso de tratamiento.

En una realización ilustrativa de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra de 1 a 30 (por

ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más) días después de la dosis inmediatamente anterior. La expresión "la dosis inmediatamente anterior", como se usa en el presente documento, significa, en una secuencia de múltiples administraciones, la dosis de inhibidor de PCSK9 que se administra a un paciente antes de la administración de justo la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

Los métodos de acuerdo con este aspecto de la invención pueden comprender administrar a un paciente cualquier cantidad de dosis secundarias y/o terciarias de un inhibidor de PCSK9. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se administra únicamente una sola dosis secundaria al paciente. En otras realizaciones, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias al paciente. De manera análoga, en ciertas realizaciones, se administra únicamente una sola dosis terciaria al paciente. En otras realizaciones, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias al paciente.

En realizaciones que implican múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria se puede administrar al paciente de 1 a 29 días después de la dosis inmediatamente anterior. De manera similar, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria se puede administrar al paciente de 1 a 60 días después de la dosis inmediatamente anterior. Como alternativa, la frecuencia a la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar en el curso del régimen de tratamiento. La frecuencia de administración también puede ajustarse durante el curso de tratamiento por un médico dependiendo de las necesidades de cada paciente tras un examen clínico.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo preparar y usar las composiciones de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra PCSK9 humana

Los anticuerpos humanos anti-PCSK9 se generaron como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2010/0166768. El inhibidor de PCSK9 ilustrativo usado en el siguiente ejemplo es el anticuerpo humano anti-PCSK9 denominado mAb316P. mAb316P tiene las siguientes características de secuencia de aminoácidos: región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la SEQ ID NO: 90; dominio variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la SEQ ID NO: 92; región determinante de complementariedad de la cadena pesada 1 (HCDR1) que comprende la SEQ ID NO: 76; HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 78; HCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 80; región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 1 (LCDR1) que comprende la SEQ ID NO: 84; LCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 86; y LCDR3 que comprende la SEQ ID NO: 88.

Ejemplo 2: Ensayos clínicos de un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9, como monoterapia o terapia complementaria en la hipercolesterolemia familiar heterocigótica y no familiar

Introducción

Este ejemplo describe los resultados de dos ensayos clínicos en los que se administraron dosis únicas del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 mAb316P por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC) a voluntarios sanos, y un ensayo clínico de múltiples dosis de mAb316P en sujetos con hipercolesterolemia familiar (HF) o no HF, que recibieron dosis estables de atorvastatina o solo intervención dietética.

Métodos

A. Diseño del estudio

Se realizaron tres ensayos clínicos usando mAb316P administrado a pacientes humanos. Dos de los ensayos fueron estudios controlados con placebo de una sola dosis de mAb316P administrada IV o SC, respectivamente. El tercer ensayo fue una evaluación de múltiples dosis ascendentes, controlada con placebo, aleatorizada, con doble ocultación, de mAb316P administrado SC a sujetos con HF o no HF. El tercer ensayo se realizó en dos partes: Parte A y Parte B. En la Parte A del tercer ensayo, cada sujeto recibió un total de 3 administraciones de mAb316P (50 mg, 100 mg o 150 mg) o un placebo equivalente. En la Parte B del tercer ensayo, cada sujeto recibió 2 administraciones de mAb316P (200 mg) o placebo equivalente. En ambas partes del ensayo de múltiples dosis SC, la primera dosis se administró en una unidad de hospitalización donde los sujetos fueron confinados y observados durante 48 horas tras la dosis. Las dosis posteriores se administraron de forma ambulatoria con al menos 2 horas de observación posterior a la dosis.

B. Dosis y escala de dosis

El estudio de una sola dosis IV incluyó 5 cohortes secuenciales (0,3, 1,0, 3,0, 6,0 o 12,0 mg/kg de mAb316P), y el ensayo de una sola dosis SC incluyó 4 cohortes de dosis secuenciales (50, 100, 150 y 250 mg de mAb316P). Según los resultados iniciales de estos ensayos, el tercer ensayo evaluó dosis SC de mAb316P de 50 mg, 100 mg, 150 mg o placebo administradas en los días 1, 29 y 43 a 7 grupos de sujetos con HF o no HF (Parte A), y 200 mg o placebo administradas en los días 1 y 29 a un octavo grupo de sujetos con HF o no HF (Parte B). Las pautas posológicas y las composiciones de los pacientes de los tres ensayos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Dosis de mAb316	Grupo de pacientes	Número total de pacientes (mAb316: Pbo)	Tipo de paciente	Cribado de LDL-C	Dosis de atorvastatina
Una sola dosis IV					
0,3 mg/kg	1	8 (6:2)	Voluntarios sanos	> 100 mg/dl	Ninguna
1,0 mg/kg	2				
3,0 mg/kg	3				
6,0 mg/kg	4				
12,0 mg/kg	5				
Una sola dosis SC					
50 mg	1	8 (6:2)	Voluntarios sanos	> 100 mg/dl	Ninguna
100 mg	2				
150 mg	3				
250 mg	4				
Múltiples dosis SC					
Parte A					
50 mg	1	7 (5:2)	HF	> 100 mg/dl	DO de 10-40 mg
	2	10 (8:2)	no HF		
100 mg	3	7 (5:2)	HF		
	4	10 (8:2)	no HF		
150 mg	5	7 (5:2)	HF		
	6	10 (8:2)	no HF		
	7	10 (8:2)	no HF	> 130 mg/dl	Ninguna
Parte B					
200 mg	8	10 (8:2)	HF y no HF	> 100 mg/dl	DO de 10-40 mg

En el ensayo de múltiples dosis SC, cada nivel de dosis comenzó con un grupo centinela de 3 sujetos (HF, no HF o ambas), recibiendo al menos 1, pero no más de 2, sujetos mAb316P. La inscripción de sujetos adicionales a un nivel de dosis dado solo se realizó después de que los 3 sujetos iniciales hubieran completado de manera segura sus evaluaciones del día 3 después del tratamiento. La inscripción en el siguiente nivel de dosis más alta se abrió una vez que 10 sujetos completaron las evaluaciones de seguridad del día 15. La inscripción, una vez iniciada en cada nivel de dosis, continuó independientemente de la decisión de aumento de la dosis y la revisión de seguridad del día 15.

C. Sujetos

Los sujetos de los estudios de una sola dosis eran varones y mujeres sanos (18-65 años de edad, 50-95 kg de peso corporal, índice de masa corporal [IMC] = 18-30 kg/m^2) con LDL-C en suero > 100 mg/dl (2,59 mmol/l). A lo largo de estos estudios, se prohibió el uso del resto de agentes para modificar los lípidos ajenos a estos estudios.

Los sujetos del estudio de múltiples dosis tenían HF heterocigótica o no HF (18-65 años de edad, IMC = 18,0-35,0 kg/m^2) y estaban en tratamiento estable con atorvastatina (10 a 40 mg por día) con colesterol LDL > 100 mg/dl (2,59 mmol/l), o no HF y estaban con una dieta solo con colesterol LDL > 130 mg/dl (3,36 mmol/l) (Tabla 1). Todos los sujetos revisaron y firmaron un consentimiento informado previamente aprobado por una junta de revisión institucional antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio. Los sujetos del grupo de HF cumplían los criterios de Simon Broome para la HF definida o posible (Simon Broome Register Group (1991), BMJ 303:893-896; Neil *et al.,* (2000), BMJ 321: 148) mientras que los sujetos no HF no lo hacían. Los que tomaron atorvastatina recibieron una dosis estable, de 10 a 40 mg diarios, durante al menos 28 días antes del inicio del estudio, y se mantuvieron con la misma dosis durante todo el estudio. Los pacientes no HF solo sometidos a dieta no podían haber recibido terapia hipolipemiante durante al menos 28 días antes del inicio del estudio, y permanecieron fuera de dicho tratamiento durante todo el estudio. Los pacientes potencialmente elegibles que no recibían atorvastatina podían entrar en un período de preinclusión de 4 semanas durante el que se les cambiaba a una dosis de atorvastatina (10 a 40 mg al día) que probablemente mantendría el colesterol LDL cerca de su nivel previo al estudio y > 100 mg/dl (2,59 mmol/l). Todos los sujetos resultaron tener < 300 mg/dl de triglicéridos y presión arterial controlada con menos de 3 medicamentos antihipertensivos. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, cardiovascular, aterosclerótica vascular periférica, diabetes o trastornos que se sabe que producen elevaciones secundarias del colesterol LDL se

excluyeron al igual que aquellos con transaminasas hepáticas (ALT o AST) > 1,2 veces el límite superior del normal (x LSN), > 2+ proteinuria o creatina quinasa (CK) > 3 x LSN, a menos que estuviera claramente relacionado con el ejercicio, en cuyo caso se les exigió repetir la prueba con CK < 3 x LSN.

D. Mediciones y métodos de laboratorio

En el estudio de múltiples dosis, se realizaron pruebas de laboratorio de lípidos en suero (colesterol total, y colesterol HDL, LDL, no HDL y VLDL) y apolipoproteína (Apo) B, A1 y Lp(a), hs-CRP y de seguridad tras 12 horas de ayuno durante la noche (solo agua) en el reconocimiento (día -21 a -3), día -2 (para aquellos que recibieron atorvastatina), día -1, días 1, 2, 3, 8, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 120 y el final del estudio (día 148). Todas las mediciones de laboratorio fueron realizadas por un laboratorio central que mantuvo la certificación de la Parte III del Programa de Estandarización de Lípidos del CDC y la acreditación del Colegio de Patólogos estadounidenses. Los triglicéridos y el colesterol se midieron con pruebas colorimétricas enzimáticas (Analizador AU2700 o AU5400 Olympus, Olympus, Center Valley, Pensilvania, EE. UU.) con calibración rastreable directamente con respecto a los procedimientos de referencia del CDC. Las lipoproteínas que contienen Apo B se precipitaron con sulfato de dextrano y se midió el colesterol HDL del sobrenadante. (Warnick et al., (1978), *J. Lipid Res*. 19:65-76). El colesterol LDL y VLDL se midió tras la ultracentrifugación preparativa (cuantificación beta). Apo A1, B, Lp(a) y la hs-CRP se midieron mediante inmunonefelometría cinética (nefelómetro Dade Behring BNII, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, EE.UU.). Todos los valores de lípidos, apolipoproteína y hs-CRP fueron ocultados para los investigadores, el personal del estudio y los pacientes después del día -2 para los grupos tratados con atorvastatina o del día -1 para el grupo solo sometido a dieta.

E. Plan estadístico

Los efectos de mAb316P sobre los parámetros lipídicos en los estudios de una sola dosis se evaluaron usando modelos de análisis de covarianza (ANCOVA). Se obtuvieron las medias por mínimos cuadrados de las diferencias entre los grupos de tratamiento y el grupo de placebo agrupado, los intervalos de confianza del 95 % y los valores de *p* para la comparación entre los grupos de tratamiento frente al placebo por visita en el marco de ANCOVA. La significancia para todas las pruebas se estableció en 0,05.

En el estudio de múltiples dosis, todos los sujetos que recibieron placebo y atorvastatina se agruparon en dos grupos de placebo de sujetos con HF o no HF. Los 6 sujetos de los grupos de placebo HF y no HF (tratados con atorvastatina), y 5 y 8 sujetos de cada uno de los respectivos grupos de dosis tratados con mAb316P HF y H no H proporcionaron al menos un 80 % de potencia para detectar una diferencia de tratamiento del 30 % (DT = 15 %) frente al placebo en el cambio porcentual medio del valor basal de colesterol LDL en cada visita de estudio cuando se comparó cada dosis de placebo con una prueba de 2 aspectos al nivel de significancia del 5 %. No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. Los resultados del grupo 7 se resumieron por separado por tratamiento y placebo, y los dos grupos se compararon individualmente. Se usó ANCOVA con grupo de tratamiento como efecto fijo y el valor basal relevante como covariable para analizar las variables continuas. Los valores perdidos fueron imputados por el método de imputación de la última observación (LOCF). Todos los valores de *p*, a excepción de los triglicéridos y la Lp(a), que se obtuvieron del análisis basado en el rango de covariables, fueron extraídos del modelo ANCOVA.

Para resumir los efectos de los lípidos y las lipoproteínas, los resultados se seleccionaron a partir del día 57 del estudio, en donde se pudieron observar los efectos de dos períodos de dosificación posteriores de 2 semanas. El estudio no se realizó para una comparación estadística directa de la respuesta de los sujetos con HF con la de los sujetos no HF.

Resultados

A. Población de estudio

Se asignó un total de 40 sujetos al azar al estudio de una sola dosis IV y de 32 al estudio de una sola dosis SC. Para la Parte A del estudio de múltiples dosis SC, se seleccionó un total de 97 sujetos y 62 fueron asignados al azar (21 HF y 41 no HF). Se incluyó un total de 10 sujetos en la Parte B del estudio de múltiples dosis SC (4 HF y 6 no HF). Las características basales de los sujetos de los estudios de una sola dosis y la Parte A del estudio de múltiples dosis se muestran en la Tabla 2A. Las características basales de los sujetos de la Parte B del estudio de múltiples dosis se muestran en la Tabla 2B.

Tabla 2A

	Una sola dosis IV	**Una sola dosis SC**	**Múltiples dosis SC - Parte A**		
			HF	**no HF**	**no HF, solo dieta (sin atorvastatina)**
n.º de pacientes	40	32	21	30	10
Mediana de la edad	36	34	40	52	52

(continuación)

	Una sola dosis IV	Una sola dosis SC	Múltiples dosis SC - Parte A		
			HF	no HF	no HF, solo dieta (sin atorvastatina)
Género					
Mujer	35 %	26 %	19 %	41 %	44 %
Mediana del IMC (kg/m^2)	26	25	27	27	27
Raza (%)					
Blanca	55 %	44 %	86 %	93 %	100 %
Negra/Afroamericana	37,5 %	50 %	14 %	7 %	0 %
Nativa americana/nativa de Alaska	7,5 %	6 %	0 %	0 %	0 %
Dosis de atorvastatina					
10 mg	Ninguna	Ninguna	14 %	63 %	Ninguna
20 mg	Ninguna	Ninguna	33 %	33 %	Ninguna
40 mg	Ninguna	Ninguna	52 %	4 %	Ninguna
Valor basal					
LDL-C (mg/dl)	133	127	134	111	174
ApoB (mg/dl)	1,1	1,0	1,1	1,0	1,3
HDL-C (mg/dl)	54	55	44	51	51
TG (mg/dl)	108	103	113	136	133

Tabla 2B

	Múltiples dosis SC - Parte B (dosis de 200 mg)					
	HF y no HF combinadas		HF		no HF	
	Pbo	mAb316P	Pbo	mAb316P	Pbo	mAb316P
n.º de pacientes	2	8	1	3	1	5
Mediana de la edad	35	45,5	27	50	43	41
Género						
Varón	50 %	37,5 %	100 %	66,7 %	0 %	20 %
Mujer	50 %	62,5 %	0 %	33,3 %	100 %	80 %
Mediana del IMC (kg/m^2)	29,39	26,02	28,26	25,43	30,52	26,61
Raza (%)						
Blanca	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Dosis de atorvastatina						
10 mg	50 %	75 %	0 %	33,3 %	100 %	100 %
20 mg	0 %	12,5 %	0 %	33,3 %	0 %	0 %
40 mg	50 %	12,5 %	100 %	33,3 %	0 %	0 %
Valor basal						
LDL-C (mmol/l)	3,05	3,32	3,76	3,78	2,33	3,08
ApoB (g/l)	0,85	1,06	0,92	1,05	0,77	1,07
HDL-C (mmol/l)	1,03	1,23	0,88	1,19	1,17	1,30
TG (mmol/l)	1,17	1,23	1,01	0,98	1,33	1,30

B. Respuesta de los lípidos y las lipoproteínas

La administración de una sola dosis IV o SC de mAb316P a voluntarios sanos produjo reducciones porcentuales máximas medias similares en el colesterol LDL, del 55-60 %. El grado y la duración de la reducción del colesterol LDL resultó depender de la dosis, y las reducciones del colesterol LDL se mantuvieron al menos hasta 29 y 22 días después de la administración de niveles de dosis superiores de mAb316P IV o SC, respectivamente. De manera similar, en el estudio de múltiples dosis, la reducción porcentual media desde el valor basal en el colesterol LDL fue dependiente de la dosis y resultó superar el 50 % dos semanas después de la administración de 150 mg en las poblaciones de HF y no HF que recibieron atorvastatina y las poblaciones no HF solo sometidas a dieta. Todos menos 1 sujeto de cada población que recibió 150 mg en el estudio de múltiples dosis experimentó una reducción de al menos el 40 % desde el inicio.

Los niveles de lípidos y apolipoproteínas basales y del día 57 para todos los grupos de tratamiento de la Parte A del estudio de múltiples dosis se muestran en las Tablas 3A (sujetos tratados con atorvastatina) y 3B (solo dieta, sin tratamiento con atorvastatina).

Tabla 3A

		Sujetos tratados con atorvastatina			
		Placebo (Pbo)	Dosis de mAb316P		
			50 mg	100 mg	150 mg
Parámetro		N = 12	N = 13	N = 13	N = 13
Media del colesterol LDL (DT) mg/dl	Nivel basal	125 (19)	114 (15)	121 (31)	123 (27)
	día 57	195 (17)	148 (29)	130 (16)	127 (26)
	% de cambio frente al Pbo		-39,2	-53,7	-61,0
	valor de *p* frente al Pbo		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Media del colesterol total (DT) mg/dl	Nivel basal	193 (20)	191 (24)	192 (27)	197 (32)
	día 57	195 (17)	148 (29)	130 (16)	127 (26)
	% de cambio frente al Pbo		-24,6	-33,2	-36,4
	valor de *p* frente al Pbo		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Media del colesterol HDL (DT) mg/dl	Nivel basal	43 (10)	52 (16)	48 (10)	48 (11)
	día 57	42 (10)	55 (14)	51 (10)	54 (12)
	% de cambio frente al Pbo		13,2	11,3	18,2
	valor de *p* frente al Pbo		0,0153	0,0336	0,0009
Media del colesterol LDL (DT) mg/dl	Nivel basal	125 (20)	115 (16)	119 (30)	123 (29)
	día 57	129 (15)	74 (15)	58 (14)	52 (21)
	% de cambio frente al Pbo		-41,7	-55,8	-62,4
	valor de *p* frente al Pbo		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Mediana de los triglicéridos (mín. máx) mg/dl	Nivel basal	113 (60:244)	118 (43:171)	135 (46:210)	117 (65:278)
	día 57	111 (55:186)	97 (40:189)	111 (31:173)	92 (60:181)
	% de cambio frente al Pbo		-16,3	-7,5	-11,7
	valor de *p* frente al Pbo		0,0142	0,2515	0,0609
Media de la apolipoproteína B (DT) mg/dl	Nivel basal	107 (12)	104 (15)	100 (21)	106 (22)
	día 57	108 (14)	74 (14)	60 (12)	58 (14)
	% de cambio frente al Pbo		-31,5	-42,0	-46,4
	valor de *p* frente al Pbo		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Media de la apolipoproteína A1 (DT) mg/dl	Nivel basal	132 (19)	155 (36)	144 (23)	145 (23)
	día 57	132 (20)	162 (31)	150 (20)	161 (24)
	% de cambio frente al Pbo		9,9	6,9	13,5
	valor de *p* frente al Pbo		0,019	0,086	0,013
Mediana de la lipoproteína (a) (mín.máx) mg/dl	Nivel basal	22 (2:121)	46 (5:151)	50 (7:142)	61 (5:154)
	día 57	13 (2:119)	42 (4:145)	26 (3:95)	47 (5:119)
	% de cambio frente al Pbo		-15,5	-24,1	-18,3
	valor de *p* frente al Pbo		0,1109	0,0015	0,1226

Tabla 3B

		Solo dieta - Sin tratamiento con atorvastatina	
		Placebo (Pbo)	150 mg de mAb316P
Parámetro		N = 2	N = 8
Media del colesterol LDL (DT) mg/dl	Nivel basal	152 (16)	179 (49)
	día 57	242 (45)	154 (29)
	% de cambio frente al Pbo		-57,0
	valor de *p* frente al Pbo	< 0,0001	0,0023
Media del colesterol total (DT) mg/dl	Nivel basal	228 (6)	257 (58)
	día 57	242 (45)	154 (29)
	% de cambio frente al Pbo		-43,3
	valor de *p* frente al Pbo		0,0025
Media del colesterol HDL (DT) mg/dl	Nivel basal	54 (14)	50 (8)
	día 57	64 (8)	51 (10)
	% de cambio frente al Pbo		-18,9
	valor de *p* frente al Pbo		0,17
Media del colesterol LDL (DT) mg/dl	Nivel basal	152 (12)	177 (49)
	día 57	159 (30)	79 (24)
	% de cambio frente al Pbo		-58,4
	valor de *p* frente al Pbo		< 0,0025
Mediana de los triglicéridos (mín.máx) mg/dl	Nivel basal	116 (86:146)	127 (82:268)
	día 57	93 (68:118)	116 (70:186)
	% de cambio frente al Pbo		-16,86
	valor de *p* frente al Pbo		0,4820
Media de la apolipoproteína B (DT) mg/dl	Nivel basal	118 (23)	138 (37)
	día 57	118 (6)	76 (19)
	% de cambio frente al Pbo		-45,0
	valor de *p* frente al Pbo		0,003
Media de la apolipoproteína A1 (DT) mg/dl	Nivel basal	138 (6)	151 (15)
	día 57	170 (32)	154 (16)
	% de cambio frente al Pbo		-19,2
	valor de *p* frente al Pbo		0,073
Mediana de la lipoproteína (a) (mín.máx) mg/dl	Nivel basal	47 (30:63)	34 (5:111)
	día 57	58 (41:75)	39 (4:119)
	% de cambio frente al Pbo		-43,8
	valor de *p* frente al Pbo		0,0415

La respuesta del colesterol LDL en el día 57 fue similar en todos los sujetos independientemente de si eran HF o no HF, tratados con atorvastatina o solo con dieta. También se observaron cambios correspondientes en el colesterol total y no HDL y Apo B (Tablas 3A y 3B). Es importante destacar que también se observaron reducciones en la Lp(a). Además, en los pacientes que tomaron atorvastatina, se observaron cambios favorables tanto en el colesterol HDL como en la apoA1.

Se observaron mejoras similares en los pacientes tratados con mAb316P en la Parte B del estudio de múltiples dosis. Es decir, la administración subcutánea de 200 mg de mAb316P indujo rápidas reducciones sustanciales y sostenidas de LDL-C, colesterol total, no HDL-C, apoB, y en la proporción de apoB/apoA. Los pacientes que recibieron 200 mg de mAb316P SC también parecieron demostrar una tendencia hacia niveles más altos de HDL-C y ApoA1.

Análisis

Este ejemplo describe ensayos en realizados en seres humanos del anticuerpo anti-PCSK9, que se denomina en el presente documento mAb316P, comenzando con dos estudios de una sola dosis ascendente en voluntarios sanos y extendiéndose a un gran ensayo de prueba de concepto de múltiples dosis en pacientes con HF y no HF tratados con una estatina o solo con una dieta. Estos ensayos confirman el potencial de lograr reducciones rápidas y significativas en el colesterol LDL con la inhibición de PCSK9 en la hipercolesterolemia familiar y no familiar, ya sea con una estatina o solo con una dieta. Las poblaciones evaluadas engloban la gran mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia.

El efecto potente y reproducible sobre el colesterol LDL de mAb316P a partir de una sola dosis IV, pasando por una sola dosis SC, hasta múltiples dosis SC se observa en un tiempo inesperadamente corto tras la administración, alcanzando un máximo en aproximadamente 2 semanas. Esta rapidez es superior a la de todas las demás modalidades terapéuticas para la hipercolesterolemia distinta de la eliminación del colesterol LDL mediante aféresis, y es mayor que para las estatinas. El hecho de poderse lograr grandes reducciones de colesterol LDL con mAb316P en pacientes que ya reciben dosis relativamente altas de atorvastatina que se sabe que producen reducciones de

colesterol LDL del 40 % al 50 %, distingue claramente el potencial de mAb316P de otras terapias de investigación que se han añadido a las estatinas, tales como ezetimiba, secuestrantes de ácidos biliares e inhibidores del escualeno sintasa. La eficacia reductora del colesterol LDL de mAb316P, combinada con la aparente tolerabilidad y seguridad, destaca las sorprendentes ventajas terapéuticas de mAb316P frente a otros varios agentes reductores de Apo B/lDL-C en desarrollo, tales como los inhibidores no codificantes de Apo B, inhibidores de MTP y análogos de la hormona tiroidea. De hecho, el logro en muchos de los sujetos en estos estudios de niveles bajos de colesterol LDL de 50 mg por decilitro (1,29 mmol/l) o inferiores sin ningún aumento en las transaminasas hepáticas está en marcado contraste con los resultados obtenidos con agentes que inhiben la formación de LDLD y LDL hepática. Los estudios epidemiológicos que demuestran que la subexpresión genética o incluso la ausencia de PCSK9 y los bajos niveles de colesterol LDL durante toda la vida parecen no estar asociados con una morbilidad o mortalidad inesperada, proporcionan un nivel de comodidad con respecto al potencial terapéutico de la inhibición farmacológica de PCSK9.

Los anticuerpos anti-PCSK9 de la presente invención, tales como el mAb316P, también proporcionan a los pacientes incapaces de tolerar las estatinas (ahora se estima que es aproximadamente del 5 % al 10 % de todos los pacientes tratados con estatinas) una oportunidad significativa para lograr grandes reducciones (al menos del 50 %) en el colesterol LDL. Para muchos de los aproximadamente 10 millones de pacientes en todo el mundo con HF, los anticuerpos anti-PCSK9 de la invención, incluyendo mAb316P, ofrecen la posibilidad real de que su uso junto con las estatinas finalmente logre un control óptimo del colesterol LDL y pueda reducir aún más su riesgo sustancial de padecer una enfermedad cardiovascular precoz y recurrente. Las metodologías terapéuticas desveladas en el presente documento también pueden ofrecer a muchos pacientes la posibilidad de suspender la aféresis de LDL, un procedimiento costoso e invasivo que se ha de realizar cada 2 semanas y que requiere mucho tiempo, que solo proporciona una reducción a corto plazo del colesterol LDL.

Se observaron efectos beneficiosos inesperados adicionales sobre otros lípidos en el colesterol HDL, la Apo A1 y, lo más sorprendente, la Lp(a) que tendió hacia o alcanzó, la significancia estadística, incluso en los pacientes tratados con atorvastatina. Es importante destacar que antes de ahora, no se ha demostrado clínicamente que los agentes biológicos terapéuticos (por ejemplo, anticuerpos anti-PCSK9) reduzcan la Lp(a), que se creía que no se eliminaba a través del receptor de LDL. Por lo tanto, los presentes experimentos son la primera demostración de la capacidad de un inhibidor de PCSK9 para reducir los niveles en suero de Lp(a) en pacientes.

En cuanto a la seguridad, las reacciones en el sitio de inyección de mAb316P fueron mínimas. El mAb316P también fue, en general, seguro y bien tolerado, sin tendencia a producir eventos adversos relacionados con el fármaco y sin evidencia de hepatotoxicidad ni miotoxicidad. Las pocas elevaciones de CK que se observaron estaban relacionadas con el ejercicio.

En resumen, este ejemplo muestra que la inhibición de PCSK9 con mAb316P, además de reducir eficazmente el colesterol LDL en pacientes humanos, sorprendentemente también redujo los niveles de Lp(a).

Ejemplo 3: Estudio de 12 semanas, controlado con placebo, con doble ocultación, aleatorizado, sobre la seguridad y eficacia de un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Se realizó un ensayo clínico para evaluar la eficacia de diferentes dosis subcutáneas (SC) y pautas posológicas de mAb316P en suero sobre el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y otros lípidos/apolipoproteínas (por ejemplo, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, apo B, Apo A1 y Lp [a]) en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe).

Población de pacientes

La población de pacientes para este estudio incluía varones y mujeres, de edades 18-75 años, quienes fueron diagnosticados de HFHe, que presentaban niveles de LDL-C de 100 mg/dl o superiores, y que estaban recibiendo una dosis de estatina diaria estable (con o sin ezetimiba) al comienzo del estudio. Se excluyeron los pacientes que estaban tomando cualquier compuesto hipolipemiante adicional tal como fibratos, niacina, ácidos grasos omega-3, resinas de ácidos biliares, estanoles vegetales (por ejemplo, Benecol, aceite de linaza, *psyllium*) o arroz de levadura roja. Un total de 77 pacientes completó el estudio.

Formulación farmacológica

La formulación farmacológica comprendía 150 mg/ml de mAb316P, histidina 10 mM, polisorbato 20 al 0,2 %, sacarosa al 10 %, y tenía un pH de 6,0.

Método de administración

La formulación farmacológica (o el placebo) se administró a los pacientes mediante inyección subcutánea en el abdomen. Cada tratamiento incluyó dos inyecciones subcutáneas de 1 ml cada una.

Regímenes de administración

Los pacientes fueron divididos en cinco grupos. El Grupo 1 incluía 15 pacientes que recibieron placebo una vez cada dos semanas; el Grupo 2 incluía 16 pacientes que recibieron 150 mg de mAb316P una vez cada dos semanas; el Grupo 3 incluía 15 pacientes que recibieron 150 mg de mAb316P una vez cada cuatro semanas; el Grupo 4 incluía 16 pacientes que recibieron 200 mg de mAb316P una vez cada cuatro semanas; y el Grupo 5 incluía 15 pacientes que recibieron 300 mg de mAb316P una vez cada cuatro semanas. La duración del estudio fue de 12 semanas.

Evaluación de la eficacia

Se recogieron muestras de sangre de los pacientes durante todo el estudio y durante un período de seguimiento de 8 semanas. Las muestras fueron extraídas tras un ayuno de al menos 12 horas (por la mañana antes del consumo de cualquier fármaco). Las mediciones de los siguientes parámetros se determinaron a partir de las muestras de sangre: (1) colesterol total; (2) LDL-C; (3) HDL-C; (4) triglicéridos (TG); (5) Apo B; (6) Apo A1; y (7) Lp(a). La mediana de los cambios porcentuales en estos parámetros en comparación con el placebo al final del estudio (semana 12) se resume en la Tabla 4.

Tabla 4

Grupo	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
N.º de pacientes	15	16	15	16	15
Tratamiento	Placebo	mAb316P	mAb316P	mAb316P	mAb316P
Dosis	N/D	150 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Frecuencia de la dosificación	cada dos semanas	cada dos semanas	cada cuatro semanas	cada cuatro semanas	cada cuatro semanas
Colesterol total	-6,52	-38,27	-18,89	-15,31	-28,84
LDL-C	-4,90	-66,71	-24,30	-24,07	-49,35
HDL-C	+2,48	+ 14,63	+6,33	+6,53	+4,48
Triglicéridos	-10,55	-16,23	-16,73	-9,87	-4,92
Apo B	-7,32	-48,97	-19,09	-14,69	-36,27
Apo A1	-7,24	+9,98	+3,13	+0,33	+5,39
Lp(a)	-11,07	-22,50	-11,30	-8,00	-14,29

Ejemplo 4: Estudio de 12 semanas, controlado con placebo, de grupos paralelos, con doble ocultación, aleatorizado, sobre la seguridad y eficacia de un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 en pacientes con hipercolesterolemia primaria en tratamiento estable con atorvastatina

Se realizó un ensayo clínico para evaluar la eficacia de pautas de cinco dosis y de dos dosis de mAb316P durante 12 semanas en pacientes con hipercolesterolemia primaria y niveles de LDL-C superiores a 100 mg/dl en tratamiento con atorvastatina estable en curso. La eficacia se evaluó en función de los cambios producidos en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y otros lípidos/apolipoproteínas (por ejemplo, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, apo B, Apo A1, y Lp [a]) en el curso del estudio.

Población de pacientes

La población de pacientes para este estudio incluía varones y mujeres, de edades 18-75 años, que habían sido diagnosticados de hipercolesterolemia primaria, que presentaban niveles de LDL-C de 100 mg/dl o superiores, y que habían estado en tratamiento estable con atorvastatina de 10, 20 o 40 mg durante al menos seis semanas antes del inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes que estaban tomando cualquier compuesto hipolipemiante adicional tal como fibratos, niacina, ácidos grasos omega-3, resinas de ácidos biliares, estanoles vegetales (por ejemplo, Benecol, aceite de linaza, *psyllium*) o arroz de levadura roja. Un total de 118 pacientes completó el estudio.

Formulación farmacológica

La formulación farmacológica comprendía 150 mg/ml de mAb316P, histidina 10 mM, polisorbato 20 al 0,2 %, sacarosa al 10 %, y tenía un pH de 6,0.

Método de administración

La formulación farmacológica (o el placebo) se administró a los pacientes mediante inyección subcutánea en el abdomen. Cada tratamiento incluyó dos inyecciones subcutáneas de 1 ml cada una.

Regímenes de administración

Los pacientes fueron divididos en seis grupos. El Grupo 1 incluía 20 pacientes que recibieron placebo una vez cada dos semanas; el Grupo 2 incluía 19 pacientes que recibieron 50 mg de mAb316P una vez cada dos semanas; el Grupo

3 incluía 20 pacientes que recibieron 100 mg de mAb316P una vez cada dos semanas; el Grupo 4 incluía 18 pacientes que recibieron 150 mg de mAb316P una vez cada dos semanas; el Grupo 5 incluía 20 pacientes que recibieron 200 mg de mAb316P una vez cada cuatro semanas; y el Grupo 6 incluía 21 pacientes que recibieron 300 mg de mAb316P una vez cada cuatro semanas. La duración del estudio fue de 12 semanas.

Evaluación de la eficacia

Se recogieron muestras de sangre de los pacientes durante todo el estudio y durante un período de seguimiento de 8 semanas. Las muestras fueron extraídas tras un ayuno de al menos 12 horas (por la mañana antes del consumo de cualquier fármaco). Las mediciones de los siguientes parámetros se determinaron a partir de las muestras de sangre: (1) colesterol total; (2) LDL-C; (3) HDL-C; (4) triglicéridos (TG); (5) Apo B; (6) Apo A1; y (7) Lp(a). La mediana de los cambios porcentuales en estos parámetros en comparación con el placebo al final del estudio (semana 12) se resume en la Tabla 5.

Tabla 5

Grupo	1	2	3	4	5	6
N.º de pacientes	20	19	20	18	20	21
Tratamiento	Placebo	mAb316P	mAb316P	mAb316P	mAb316P	mAb316P
Dosis	N/D	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Frecuencia de la dosificación	cada dos semanas	cada dos semanas	cada dos semanas	cada dos semanas	cada cuatro semanas	cada cuatro semanas
Colesterol total	-3,73	-23,34	-40,21	-45,03	-29,51	-33,48
LDL-C	-6,92	-37,04	-64,28	-74,83	-49,46	-51,98
HDL-C	+ 1,81	+5,08	+7,93	+8,96	+5,59	+12,09
Triglicéridos	+22,42	-7,85	-11,41	-22,93	+ 1,27	-9,17
Apo B	+0,76	-28,67	-48,67	-54,16	-30,67	-32,95
Apo A1	+0,58	+ 1,40	-0,88	+ 1,11	+0,66	+3,42
Lp(a)	0,00	-13,33	-27,27	-28,57	-18,92	-11,11

Ejemplo 5: Estudio de dosis fija, controlado con placebo, de grupos paralelos, con doble ocultación, aleatorizado, sobre la seguridad y eficacia de un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 administrado junto con 80 mg de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria

Se realizó un ensayo clínico para evaluar la eficacia de mAb316P cuando se administró junto con 80 mg de atorvastatina durante 8 semanas en pacientes con hipercolesterolemia primaria y niveles de LDL-C superiores a 100 mg/dl. La eficacia se evaluó en función de los cambios producidos en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y otros lípidos/apolipoproteínas (por ejemplo, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, apo B, Apo A1, y Lp [a]) en el curso del estudio.

Población de pacientes

La población de pacientes para este estudio incluía varones y mujeres, de edades 18-75 años, que habían sido diagnosticados de hipercolesterolemia primaria, que presentaban niveles de LDL-C de 100 mg/dl o superiores, y que habían estado en tratamiento estable con atorvastatina de 10 mg durante al menos seis semanas antes del inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes que estaban tomando cualquier compuesto hipolipemiante adicional tal como fibratos, niacina, ácidos grasos omega-3, resinas de ácidos biliares, estanoles vegetales (por ejemplo, Benecol, aceite de linaza, *psyllium*) o arroz de levadura roja. Un total de 88 pacientes completó el estudio.

Formulación farmacológica

La formulación farmacológica comprendía 150 mg/ml de mAb316P, histidina 10 mM, polisorbato 20 al 0,2 %, sacarosa al 10 %, y tenía un pH de 6,0.

Método de administración

La formulación farmacológica (o el placebo) se administró a los pacientes mediante inyección subcutánea en el abdomen. Cada tratamiento incluyó una inyección subcutánea de 1 ml.

Regímenes de administración

Los pacientes fueron divididos en tres grupos. El Grupo 1 incluía 29 pacientes que recibieron placebo una vez cada dos semanas más 80 mg de atorvastatina diariamente; el Grupo 2 incluía 30 pacientes que recibieron 150 mg de mAb316P una vez cada dos semanas más 80 mg de atorvastatina al día; y el Grupo 3 incluía 29 pacientes que recibieron 150 mg de mAb316P una vez cada dos semanas más 10 mg de atorvastatina al día. La duración del estudio fue de 8 semanas.

Evaluación de la eficacia

Se recogieron muestras de sangre de los pacientes durante todo el estudio y durante un período de seguimiento de 8 semanas. Las muestras fueron extraídas tras un ayuno de al menos 12 horas (por la mañana antes del consumo de cualquier fármaco). Las mediciones de los siguientes parámetros se determinaron a partir de las muestras de sangre: (1) colesterol total; (2) LDL-C; (3) HDL-C; (4) triglicéridos (TG); (5) Apo B; (6) Apo A1; (7) proporción de Apo B/Apo A1; y (8) Lp(a). Los cambios porcentuales en estos parámetros en comparación con el placebo al final del estudio se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6

Grupo	**1**	**2**	**3**
N.º de pacientes	29	30	29
Tratamiento	Placebo	mAb316P	mAb316P
Dosis	N/D	150 mg	150 mg
Frecuencia de la dosificación	cada dos semanas	cada dos semanas	cada dos semanas
Atorvastatina diaria	80 mg	80 mg	10 mg
Colesterol total	-16,59	-47,21	-40,45
LDL-C	-26,87	-70,62	-70,37
HDL-C	-5,71	+5,17	+1,39
Triglicéridos	-11,89	-24,67	-3,98
Apo B	-12,00	-58,00	-54,39
Apo A1	-5,56	-4,55	-0,69
Lp(a)	-2,70	-31,01	-34,65

Tomados conjuntamente, los resultados de estos estudios (Ejemplos 3-5) confirman la capacidad de mAB316P para reducir eficazmente el colesterol LDL y afectar de manera beneficiosa a otros parámetros de lípidos/apolipoproteínas en pacientes cuando se administra a varias dosis y pautas posológicas. Estos ejemplos clínicos también confirman el hallazgo inesperado de que mAB316P puede reducir significativamente los niveles de Lp(a) en pacientes bajo diversas circunstancias.

El alcance de la presente invención no debe limitarse a las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, a partir de la descripción anterior y de las figuras adjuntas, diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Métodos de reducción de los niveles de lipoproteína (a) mediante la administración de un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9)

<130> 7006A-WO

<140> Por asignar
<141> Presentado en el presente documento

<150> 61/535.392
<151> 16/09/2011

<150> 61/559.162
<151> 14/11/2011

<150> 61/641.321
<151> 02/05/2012

<160> 763

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 1

caggtccagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ctgtctcctc a 351

<210> 2
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 2

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

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 3
ggatttactc taagtagtta cgac 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 4

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

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

<220>
<223> Sintético

<400> 5
attggttcta ccggtgacac a 21

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 6

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 7
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 7
gtaagagagg ggtgggaggt acccttgac tac 33

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 8

Val Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 9

```
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aggtggagat caaacga                                     327
```

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 10

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

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 11
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 12

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 14

Gly Ala Ser
1

<210> 15
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 15
cagcagtata ataactggcc tccattcact 30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 17
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 17

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 18

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

<210> 19
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 19

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 20
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 20

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Ala Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ile Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 21
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 21

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 22

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

<210> 23
<211> 324

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 23

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 24

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

<210> 25
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 25

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 26
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 26

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile His Tyr Gly Asp Ser Val

    50                  55                  60
Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
            100                 105                 110
Ser Ser
```

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 27
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 28

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1               5
```

<210> 29
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 29
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 30

Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 31
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 31
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 32

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 33
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 33

gccatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 34

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

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 35
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 36

```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 37
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 37
aaggcgtct 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 38

```
Lys Ala Ser
 1
```

<210> 39
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 39
caacagtata atagttatta cact 24

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 40

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
1 5

<210> 41
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 41

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 42

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

<210> 43
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 43

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaa                                              318
```

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 44

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

<210> 45
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 45

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 46

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

<210> 47
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 48

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

<210> 49
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 49

```
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc actgtctcct ca                    342
```

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 50

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

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 51
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 53
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 54

Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 55
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 55
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 56

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 57
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 57

gccatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 58
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 58

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

<210> 59
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 59
cagagtgttt ttcacacctc caacaataag aactac 36

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 60

Gln Ser Val Phe His Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 61
tgggcctct 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 62

Trp Ala Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 63
caccaatatt acagtattcc gtggacg 27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 64

His Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
1 5

<210> 65
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 65

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 66
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 66

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

<210> 67
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 67

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 68
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 68

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

<210> 69
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 69

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca                    342
```

<210> 70
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 70

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110
Ser Ser
```

<210> 71
<211> 339
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 71

```
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                        339
```

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 72

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

<210> 73
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 73

```
gaagtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300

aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccacgg tcactgtctc ctca       354
```

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 74

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

<210> 75
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 75
ggattcacct ttaacaacta tgcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 76

```
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala
 1               5
```

<210> 77
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 77
attagtggta gcggtggtac taca 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 78

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 79
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 79
gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat etc 33

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 80

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 81
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 81

gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaaggtg gaaatcaaac ga 342

<210> 82
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 82

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
            20                  25                  30

Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
Lys Arg
```

<210> 83
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 83
cagagtgttt tatacaggtc caacaatagg aacttc 36

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 84

```
Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe
 1               5                  10
```

<210> 85
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 85
tgggcatct 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 86

Trp Ala Ser
1

<210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 87
caacaatatt atactactcc gtacact 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 88

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 89
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 89

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca       354
```

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 90

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

<210> 91
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 91

```
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa                        339
```

<210> 92
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 92

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

<210> 93
<211> 354
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 93

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtggtac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca       354
```

<210> 94
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 94

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

<210> 95
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 95

```
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa                        339
```

<210> 96
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 96

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

<210> 97
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 97

```
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 98
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 98

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

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 99
ggattcaccc tcagtagcta cgat 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 100

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 101
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 101
attggttcta ctggtgacac a 21

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 102

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 103
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 103
gcaagagagg gatgggacgt acccttgac ttc 33

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 104

```
Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe
 1               5                  10
```

<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 105

```
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga                                        324
```

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 106

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

<210> 107
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 107
caggacatta gaaatgat 18

<210> 108

<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 108

Gln Asp Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 109
gctgcatcc 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 110

Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 111
ctacaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 112

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 113
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 113

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 114

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Pro Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 115

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 116
<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 116

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

<210> 117
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 117

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 118
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 118

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

<210> 119
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 119

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 120

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20                  25                  30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
                85                  90                  95

            Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                        100                 105
```

<210> 121
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 121

```
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca                                       384
```

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 122

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

<210> 123
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 123
ggggactcca tcaatactta ctac 24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 124

```
Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr Tyr
 1               5
```

<210> 125
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 125
atctattata gtggaaccac c 21

<210> 126

<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 126

Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 127
<211> 66
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 127

gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggtatg 60
gacgtc 66

<210> 128
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 128

Ala Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Ser Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 129
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 129

gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 130

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

<210> 131
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 131
caggacatta gcagttat 18

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 132

```
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 133
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 133
gctgcatcc 9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 134

Ala Ala Ser
1

<210> 135
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 135
caacagctta atagttaccc tcggacg 27

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 136

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 137
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 137

caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 138
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 138

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

<210> 139
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 139

```
gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 140

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

<210> 141
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 141

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 142
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 142

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

<210> 143
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 143

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattagc agttatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 144

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

<210> 145
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 145

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                              378
```

<210> 146
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 146

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

<210> 147

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 147
ggttacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 148

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 149
attagtggtt acaatggtaa caca 24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 150

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 151
gcgagagata gagtcgttgt agcagctgct aattactact tttattctat ggacgtc 57

<210> 152
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 152

Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 153
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 153

gccatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 154
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 154

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

<210> 155
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 155
caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac 33

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 156

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
1 5 10

<210> 157
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 157
aaggtttct 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 158

Lys Val Ser
1

<210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 159
atgcaagcta cacactggcc tcggacg 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 160

Met Gln Ala Thr His Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 161

<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 161

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 162
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 162

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

<210> 163
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 163

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 164

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 164

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 165
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 165

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                               378
```

<210> 166
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 166

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

<210> 167
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 167

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca agcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180

tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa                          336
```

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 168

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

<210> 169
<211> 375

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 169

caggtccact tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 170
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 170

Gln Val His Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 171
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 171
ggattctcac tcatcactag tggagtgggt 30

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 172

Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 173
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 173
atttattgga atggtgataa g 21

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 174

Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys
1 5

<210> 175
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 175
gcacacagga taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 176

Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 177
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 177

```
gacatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaacga                        339
```

<210> 178
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 178

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

<210> 179
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 179
cagagcctcc tgcatagtca tggatacgac tat 33

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 180

```
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asp Tyr
 1               5                  10
```

<210> 181
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 181
ttgggttct 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 182

Leu Gly Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 183
atgcaagctc tacaaactcc gctcact 27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 184

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 185
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 185

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 186

<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 186

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

<210> 187
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 187

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 188
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 188

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

<210> 189
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 189

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 190
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 190

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

<210> 191
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 191

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 192
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 192

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

<210> 193
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 193

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggatcacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 194
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 194

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

<210> 195
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 195
gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 196

```
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
 1               5                  10
```

<210> 197
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 197
atttattgga attctgataa g 21

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 198

Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys
1 5

<210> 199
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 199
gcacacagac atgacagctc gtcctactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 200

Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 201

gacatccaga tgacccagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 202

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg
```

<210> 203
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 203
cagagcctcc tccatagtca tggatacaac tat 33

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 204

```
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 205
ttgggttct 9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 206

Leu Gly Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 207
atgcaagctc tacagactcc tctcact 27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 208

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 209
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 209

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 210
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 210

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

<210> 211
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 211

```
gatattgtga tgactcagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                          336
```

<210> 212
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 212

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

<210> 213
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 213

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 214
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 214

```
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 215
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 215

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 216
<211> 112
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 216

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

<210> 217
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 217

```
gagatgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 218
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 218

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

<210> 219
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 219
ggattcacct ttagtagtea ctgg 24

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 220

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
 1               5
```

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 221
ataaaccaag atggaagtga gaaa 24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 222

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 223
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 223
gcgagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 224
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 224

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 225
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 225

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 226

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

<210> 227
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 227
cagagcctcc tgcatagtaa tggaaacaac tat 33

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 228

```
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 229
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 229
ttgggttct 9

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 230

Leu Gly Ser

1

<210> 231
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 231
atgcaaactc tacaaactcc gctcact 27

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 232

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 233
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 233

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 234
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 234

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

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
            100                 105                 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 235
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 235

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                          336
```

<210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 236

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

<210> 237
<211> 381

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 237

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                          381
```

<210> 238
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 238

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

<210> 239
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 239

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 240

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

<210> 241
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 241

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 242
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 242

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

<210> 243
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 243
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 244

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 245
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 245
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 246

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 247
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 247
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 248
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 248

```
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 1               5                  10                  15
Gly Met Asp Val
            20
```

<210> 249
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 249

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga                           336
```

<210> 250
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 250

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

<210> 251
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 251

cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 252

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 253
ttgggtttt 9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 254

Leu Gly Phe
1

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 255
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 256

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 257
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 257

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 258
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 258

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

<210> 259
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 259

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 260

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

<210> 261
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 261

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 262
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 262

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

<210> 263
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 263

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 264
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 264

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 265

<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 265

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 266
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 266

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

<210> 267
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 267
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 268

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 269
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 269
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 270

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 271
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 271
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 272
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 272

Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val

20

<210> 273
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 273

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga                           336
```

<210> 274
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 274

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

<210> 275
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 275
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 276

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 277
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 277
ttgggtttt 9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 278

Leu Gly Phe
1

<210> 279
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 279
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 280

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 281
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 281

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300

gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 282
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 282

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

<210> 283
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 283

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 284
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 284

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 285
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 285

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 286
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 286

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

<210> 287
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 287

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 288
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 288

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

<210> 289
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 289

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca                                                    372
```

<210> 290
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 290

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

                100                 105                 110
        Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
            115                 120
```

<210> 291
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 291
gggttctcac tcagcgctag tggagtgggt 30

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 292

```
Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser Gly Val Gly
 1               5                  10
```

<210> 293
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 293
atttattgga atgatgataa g 21

<210> 294
<211> 7
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 294

Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
1 5

<210> 295
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 295
gcacacagaa tacatctatg gtcctacttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 296

Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 297
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 297

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 298
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 298

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

<210> 299
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 299
cagactctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 300

```
Gln Thr Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 301
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 301
ttgggttct 9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 302

```
Leu Gly Ser
 1
```

<210> 303
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 303
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 304

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 305
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 305

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 306
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 306

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

<210> 307
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 307

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                          336
```

<210> 308
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 308

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

<210> 309
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 309

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 310
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 310

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

<210> 311
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 311

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 312
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 312

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

<210> 313
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 313

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 314
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 314

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 315
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 316

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 317
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 317
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 318

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 319
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 319
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 320
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 320

```
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
 1               5                  10                  15
Val Met Asp Val
            20
```

<210> 321
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 321

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 322

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

<210> 323
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 323
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 324

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 325
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 325
aaggtttct 9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 326

Lys Val Ser
1

<210> 327
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 327
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 328

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 329
<211> 381

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 329

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 330
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 330

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

<210> 331
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 331

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300

tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 332

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 332

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

<210> 333
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 333

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 334
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 334

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 335
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 335

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                          336
```

<210> 336
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 336

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

<210> 337
<211> 354
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 337

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 338
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 338

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

<210> 339
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 339
ggattcacct tcagtagcta tagc 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 340

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 341
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 341
attagtagta gtagtagtta cata 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 342

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 343
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 343
gcgagagagg gcagtagcag acttttgac tac 33

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 344

Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 345
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 345

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 346

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 347
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 347
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 348
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 348

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 349
aaggcgtct 9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 350

Lys Ala Ser
1

<210> 351
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 351
caacagtata atagttattg gtacact 27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 352

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr Thr
1 5

<210> 353
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 353

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 354
<211> 118

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 354

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

<210> 355
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 355

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                           321
```

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 356

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

<210> 357
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 357

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca       354
```

<210> 358
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 358

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 359
<211> 321
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 359

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 360

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

<210> 361
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 361

caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180

gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 362
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 362

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

<210> 363
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 363
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 364

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1               5
```

<210> 365
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 365
attagtaatg atggtggtac caaa 24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 366

Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
1 5

<210> 367
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 367

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 368
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 368

Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 369
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 369

aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 370

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

<210> 371
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 371
cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 372

```
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
 1               5
```

<210> 373
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 373
ggtgcatcc 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 374

```
Gly Ala Ser
 1
```

<210> 375
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 375
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 376

Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 377
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 377

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 378
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 378

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


Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 379
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 379

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 380
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 380

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

<210> 381
<211> 384
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 381

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca                                        384
```

<210> 382
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 382

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

<210> 383
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 383

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 384
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 384

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

<210> 385
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 385

```
gaggtgcaga aggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 386

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

<210> 387
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 387
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 388

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn

1 5

<210> 389
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 389
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 390

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 391
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 391
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 392

<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 392

```
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1               5                  10
```

<210> 393
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 393

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321
```

<210> 394
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 394

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

<210> 395
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 395
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 396

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 397
aaggcgtct 9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 398

Lys Ala Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 399
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 400

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 401
<211> 360

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 401

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 402
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 402

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

        35                  40                  45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 403
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 403

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 404
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 404

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

<210> 405
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 405

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 406

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

<210> 407
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 407

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 408
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 408

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 409
<211> 360

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 409

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 410
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 410

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

<210> 411
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 411
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 412

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
1 5

<210> 413
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 413
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 414

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 415
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 415
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 416
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 416

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 417
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 417

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321
```

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 418

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

<210> 419
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 419
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 420

```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 421
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 421
aaggcgtct 9

<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 422

Lys Ala Ser
1

<210> 423
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 423
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 424

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 425
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 425

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 426
<211> 120
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 426

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

<210> 427
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 427

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 428
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 428

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

<210> 429
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 429

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 430
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 430

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

<210> 431
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 431

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 432

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

<210> 433
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 433

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 434
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 434

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

<210> 435
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 435
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 436

```
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1               5
```

<210> 437
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 437
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 438

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 439
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 439
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 440
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 440

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 441
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 441

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321
```

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 442

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

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 443
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 444

```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 445
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 445
aaggcgtct 9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 446

```
Lys Ala Ser
 1
```

<210> 447
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 447
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 448

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 449
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 449

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 450
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 450

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

<210> 451
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 451

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 452
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 452

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 453
<211> 360
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 453

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 454
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 454

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

<210> 455
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 455

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 456

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

<210> 457
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 457

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 458
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 458

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 459
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 459
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 460

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
1 5

<210> 461
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 461
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 462

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 463
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 463
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 464
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 464

```
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1               5                  10
```

<210> 465
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 465

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 466

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

<210> 467
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 467

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 468

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 469
aaggcgtct 9

<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 470

Lys Ala Ser
1

<210> 471
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 471
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 472

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 473

<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 473

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 474
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 474

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

<210> 475
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 475

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 476

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

<210> 477
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 477

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 478
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 478

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

<210> 479
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 479

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 480

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

<210> 481
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 481

```
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca       354
```

<210> 482
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 482

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
            20                  25                  30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Ser Tyr Thr Gly Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu His Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 483
ggattcacct tcggtgacta cgac 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 484

```
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Asp
 1               5
```

<210> 485
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 485
attgctcctg ctggtgacac a 21

<210> 486
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 486

Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 487
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 487
gctagagagg atatagcagt gcctggtttt gattac 36

<210> 488
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 488

Ala Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 489
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 489

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggattt caaa 324

<210> 490
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 490

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

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 491
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 492

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 493
ggtgcatcc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 494

```
Gly Ala Ser
 1
```

<210> 495
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 495
cagcagtata ataagtggcc tccgttcact 30

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 496

Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 497
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 497

gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 498
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 498

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

<210> 499
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 499

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                       324
```

<210> 500
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 500

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

<210> 501
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 501

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgctcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca       354
```

<210> 502
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 502

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

<210> 503
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 503

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                       324
```

<210> 504
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 504

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

<210> 505
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 505

```
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                               378
```

<210> 506
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 506

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

<210> 507

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 507
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 508

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
1 5

<210> 509
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 509
gtcagcgctt acaatggtca caca 24

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 510

Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
1 5

<210> 511
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 511
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 512
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 512

```
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 1               5                  10                  15
Met Asp Val
```

<210> 513
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 513

```
gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa                           336
```

<210> 514
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 514

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20                  25                  30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Leu Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 515
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 515

cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 516

Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 517
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 517
tgggtttt 9

<210> 518
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 518

Leu Gly Phe
1

<210> 519
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 519
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 520

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 521
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 521

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggat 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                               378
```

<210> 522
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 522

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

<210> 523
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 523

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa                           336
```

<210> 524
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 524

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

<210> 525
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 525

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggat 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                               378
```

<210> 526
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 526

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 527
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 527

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa                          336
```

<210> 528
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 528

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

<210> 529
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 529

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180

ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccgggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 530
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 530

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

<210> 531
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 531
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 532

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 533
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 533
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 534
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 534

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 535
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 535
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 536
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 536

Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 537
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 537

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 538
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 538

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 539
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 539
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 540

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 541

<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 541
ggtgcatcc 9

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 542

Gly Ala Ser
1

<210> 543
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 543
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 544

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 545
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 545

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 546
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 546

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

<210> 547
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 547

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 548
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 548

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

<210> 549
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 549

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 550
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 550

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

<210> 551

<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 551

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                       324
```

<210> 552
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 552

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

<210> 553
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 553

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccgggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 554
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 554

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

<210> 555
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 555
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 556
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 556

```
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1               5
```

<210> 557
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 557
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 558
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 558

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 559
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 559
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 560
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 560

Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 561
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 561

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 562
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 562

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

<210> 563
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 563
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 564
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 564

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 565
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 565
ggtgcatcc 9

<210> 566
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 566

Gly Ala Ser

1

<210> 567
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 567
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 568

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 569
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 569

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 570
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 570

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

                100                 105                 110
    Val Thr Val Ser Ser
            115
```

<210> 571
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 571

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                       324
```

<210> 572
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 572

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

<210> 573

<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 573

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 574
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 574

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

<210> 575
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 575

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 576
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 576

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

<210> 577
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 577

```
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca                                                               363
```

<210> 578
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 578

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

<210> 579
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 579
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 580

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1               5
```

<210> 581
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 581
attaattgga acagtggtag cata 24

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 582

Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 583
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 583
gtaaaagagg tgactacggg atactactac ggtatggacg tc 42

<210> 584
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 584

Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 585
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 585

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 586
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 586

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

<210> 587
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 587
cagggcatta gcagttat 18

<210> 588
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 588

```
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 589
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 589
gatgcatcc 9

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 590

Asp Ala Ser
1

<210> 591
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 591
caacagctta atatttaccc attcact 27

<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 592

Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 593
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 593

gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 594
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 594

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

        35                  40                  45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys His Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 595
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 595

```
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a                                           321
```

<210> 596
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 596

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

<210> 597
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 597

```
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tgggggcaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca                                                               363
```

<210> 598
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 598

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

<210> 599
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 599

```
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a                                           321
```

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 600

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

<210> 601
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 601

```
gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccca ggtcactgtc 360
tcctca                                                           366
```

<210> 602
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 602

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

<210> 603
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 603
ggattcacgt ttagtagcta tgcc 24

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 604

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1               5
```

<210> 605
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 605
atcagtggta atggtggtag cacc 24

<210> 606
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 606

```
Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr
 1               5
```

<210> 607
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 607
gcgaaagccc gttattacga tttttggggg gggaatttcg atctc 45

<210> 608
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 608

Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 609
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 609

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 610
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 610

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
            20                  25                  30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 611
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 611
cagagtgtta gcatcaggta c 21

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 612

```
Gln Ser Val Ser Ile Arg Tyr
 1               5
```

<210> 613
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 613
ggtgcatcc 9

<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 614

Gly Ala Ser
1

<210> 615
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 615
cagcaatatg gtagttcacc gctcact 27

<210> 616
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 616

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 617
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 617

gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 618
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 618

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

<210> 619
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 619

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa                                       324
```

<210> 620
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 620

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
            20                  25                  30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 621
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 621

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca                                                            366
```

<210> 622
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 622

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

<210> 623
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 623

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa                                         324
```

<210> 624
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 624

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
            20                  25                  30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
                85                  90                  95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 625
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 625

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 626
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 626

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

<210> 627

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 627
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 628

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 629
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 629
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 630

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 631
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 631
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 632
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 632

```
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
 1               5                  10                  15
Val Met Asp Val
            20
```

<210> 633
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 633

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 634
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 634

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

<210> 635
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 635
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 636
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 636

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 637
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 637
aaggtttct 9

<210> 638
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 638

Lys Val Ser
1

<210> 639
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 639
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 640

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 641
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 641

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 642
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 642

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

<210> 643
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 643

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 644
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 644

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 645
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 645

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 646
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 646

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

<210> 647
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 647

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120

tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 648
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 648

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

<210> 649
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 649

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 650
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 650

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

<210> 651
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 651
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 652
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 652

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 653
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 653
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 654

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 655
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 655
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 656
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 656

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Val Met Asp Val
20

<210> 657
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 657

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                          336
```

<210> 658
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 658

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

<210> 659
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 659
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 660
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 660

```
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1               5                  10
```

<210> 661
<211> 9

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 661
aaggtttct 9

<210> 662
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 662

Lys Val Ser
1

<210> 663
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 663
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 664
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 664

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 665
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 665

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 666
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 666

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

<210> 667
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 667

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 668

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

<210> 669
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 669

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 670
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 670

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

<210> 671
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 671

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 672
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 672

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

<210> 673
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 673

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 674
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 674

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

<210> 675
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 675
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 676

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1               5
```

<210> 677
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 677
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 678

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 679
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 679
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 680
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 680

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Val Met Asp Val
20

<210> 681
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 681

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 682
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 682

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 683
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 683
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 684
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 684

```
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1               5                  10
```

<210> 685
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 685
aaggtttct 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 686

Lys Val Ser
1

<210> 687
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 687
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 688

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 689
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 689

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 690
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 690

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

<210> 691
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 691

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                          336
```

<210> 692
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 692

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

<210> 693
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 693

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 694
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 694

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

<210> 695
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 695

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 696
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 696

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

<210> 697
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 697

```
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca                                        384
```

<210> 698
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 698

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

<210> 699
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 699
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 700

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1               5
```

<210> 701
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 701
attagtaatg atggtggtac caaa 24

<210> 702
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 702

Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
1 5

<210> 703
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 703

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 704
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 704

Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 705
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 705

aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 706
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 706

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

<210> 707
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 707
cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 708
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 708

```
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
 1               5
```

<210> 709
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 709
ggtgcatcc 9

<210> 710
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 710

```
Gly Ala Ser
 1
```

<210> 711
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 711
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 712

Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 713
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 713

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 714
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 714

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


            100                 105                 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 715
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 715

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 716
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 716

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

<210> 717
<211> 384

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 717

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca                                        384
```

<210> 718
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 718

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

<210> 719
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 719

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 720
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 720

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

<210> 721
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 721

```
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggat 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                               378
```

<210> 722
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 722

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

<210> 723
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 723
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 724

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1               5
```

<210> 725
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 725
gtcagcgctt acaatggtca caca 24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 726

Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
1 5

<210> 727
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 727
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 728
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 728

Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 729
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 729

gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120

tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 730
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 730

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

<210> 731
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 731
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 732
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 732

```
Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 733
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 733
ttgggtttt 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 734

```
Leu Gly Phe
 1
```

<210> 735
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 735
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 736

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 737
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 737

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 738
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 738

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15

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

<210> 739
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 739

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa                          336
```

<210> 740
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 740

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

<210> 741
<211> 378

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 741

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 742
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 742

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

<210> 743
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 743

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 744
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 744

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20                  25                  30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 745
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 745

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5
```

<210> 746
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 746

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5
```

<210> 747
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(20)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 747

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa

20

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(12)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 748

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 749
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(3)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 749

Xaa Xaa Xaa
1

<210> 750
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<220>

<221> VARIANTE
<222> (1)...(9)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 751
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 751

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 752
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 752

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

<210> 753
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 753

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

            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 754
<211> 2076
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 754

```
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgccg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttcct 360
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attacccctc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcatgg cacccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gcccaggacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg 1320
gtggccgccc tgcccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgtg 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagcca tcgcccgctg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcatg 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gcccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gacccgtgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcaccc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag                          2076
```

<210> 755
<211> 692
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 755

```
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
 1               5                  10                  15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
            20                  25                  30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
        35                  40                  45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
    50                  55                  60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
                85                  90                  95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
            100                 105                 110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
        115                 120                 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
    130                 135                 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145                 150                 155                 160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
                165                 170                 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
            180                 185                 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
        195                 200                 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
    210                 215                 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225                 230                 235                 240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
            260                 265                 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
        275                 280                 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
    290                 295                 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305                 310                 315                 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
                325                 330                 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
        355                 360                 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
    370                 375                 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385                 390                 395                 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
                405                 410                 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420                 425                 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
        435                 440                 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450                 455                 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465                 470                 475                 480
```

```
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485                 490                 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
            500                 505                 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
            660                 665                 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 756
<211> 692
<212> PRT
<213> *Macaca mulata*

<400> 756

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

```
225                 230                 235                 240
Val Ala Lys Gly Ala Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
            260                 265                 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
        275                 280                 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Phe Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
    290                 295                 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305                 310                 315                 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
                325                 330                 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
        355                 360                 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly
    370                 375                 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385                 390                 395                 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
                405                 410                 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420                 425                 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
        435                 440                 445
His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450                 455                 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Gln Asp
465                 470                 475                 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485                 490                 495
Gly Glu Arg Ile Glu Ala Gln Gly Gly Lys Arg Val Cys Arg Ala His
            500                 505                 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Pro Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Lys Glu Ala Val
            660                 665                 670
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 757
<211> 694
<212> PRT
<213> *Mus muscular*

<400> 757

```
Met Gly Thr His Cys Ser Ala Trp Leu Arg Trp Pro Leu Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ala
            20                  25                  30
Gly Ala Gln Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Met Leu Ala Leu
        35                  40                  45
Pro Ser Gln Glu Asp Gly Leu Ala Asp Glu Ala Ala His Val Ala Thr
    50                  55                  60
Ala Thr Phe Arg Arg Cys Ser Lys Glu Ala Trp Arg Leu Pro Gly Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Val Val Leu Met Glu Glu Thr Gln Arg Leu Gln Ile Glu Gln
                85                  90                  95
Thr Ala His Arg Leu Gln Thr Arg Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile
            100                 105                 110
Lys Val Leu His Ile Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys
        115                 120                 125
Met Ser Ser Asp Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu
    130                 135                 140
Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Phe Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn
145                 150                 155                 160
Leu Glu Arg Ile Ile Pro Ala Trp His Gln Thr Glu Glu Asp Arg Ser
                165                 170                 175
Pro Asp Gly Ser Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile
            180                 185                 190
Gln Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe
        195                 200                 205
Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser
    210                 215                 220
Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg
225                 230                 235                 240
Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu
                245                 250                 255
Asn Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu
            260                 265                 270
Phe Ile Arg Lys Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val
        275                 280                 285
Leu Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Ala Ala Cys
    290                 295                 300
Arg His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn
305                 310                 315                 320
Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val
                325                 330                 335
Ile Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly
        355                 360                 365
Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Met Ser
    370                 375                 380
Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala
385                 390                 395                 400
Arg Met Leu Ser Arg Glu Pro Thr Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln
                405                 410                 415
Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe
            420                 425                 430
Pro Glu Asp Gln Gln Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Thr Leu Pro
        435                 440                 445
Pro Ser Thr His Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp
    450                 455                 460
Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys
465                 470                 475                 480
Ala Pro Glu Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly
                485                 490                 495
Arg Arg Arg Gly Asp Trp Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys
```

```
            500                 505                 510
Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg
        515                 520                 525
Cys Cys Leu Val Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala
    530                 535                 540
Ala Arg Ala Gly Leu Glu Thr His Val His Cys His Gln Lys Asp His
545                 550                 555                 560
Val Leu Thr Gly Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asp Leu Ser Val
                565                 570                 575
Arg Arg Gln Pro Ala Leu Arg Ser Arg Arg Gln Pro Gly Gln Cys Val
            580                 585                 590
Gly His Gln Ala Ala Ser Val Tyr Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly
        595                 600                 605
Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro Ser Glu Gln
    610                 615                 620
Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val
625                 630                 635                 640
Leu Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Leu
                645                 650                 655
Cys Val Ala Arg Val His Asp Thr Ala Arg Ala Asp Arg Thr Ser Gly
            660                 665                 670
Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala
        675                 680                 685
Lys Ala Ser Trp Val Gln
    690
```

<210> 758
<211> 653
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 758

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

```
Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu Glu Gly Phe Gln
            260                 265                 270
Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly Ser Ile Ala Tyr
        275                 280                 285
Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met Thr Leu Asp Arg
    290                 295                 300
Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val Val Ala Leu
305                 310                 315                 320
Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser Asp Leu Ser Gln
                325                 330                 335
Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His Gly Val Ser Ser
            340                 345                 350
Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro Asp Gly Leu Ala
        355                 360                 365
Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp Ser Val Leu Gly
    370                 375                 380
Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe
385                 390                 395                 400
Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His
                405                 410                 415
Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys
            420                 425                 430
Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile
        435                 440                 445
Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr
    450                 455                 460
Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly
465                 470                 475                 480
Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro
                485                 490                 495
Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile
            500                 505                 510
Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
        515                 520                 525
Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
    530                 535                 540
Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu
545                 550                 555                 560
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn
                565                 570                 575
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu
            580                 585                 590
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala
        595                 600                 605
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val
    610                 615                 620
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu
625                 630                 635                 640
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val
                645                 650
```

<210> 759
<211> 753
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 759

```
Met Glu Arg Arg Ala Trp Ser Leu Gln Cys Thr Ala Phe Val Leu Phe
 1               5                  10                  15
Cys Ala Trp Cys Ala Leu Asn Ser Ala Lys Ala Lys Arg Gln Phe Val
            20                  25                  30
Asn Glu Trp Ala Ala Glu Ile Pro Gly Gly Pro Glu Ala Ala Ser Ala
        35                  40                  45
Ile Ala Glu Glu Leu Gly Tyr Asp Leu Leu Gly Gln Ile Gly Ser Leu
```

```
    50                  55                  60
Glu Asn His Tyr Leu Phe Lys His Lys Asn His Pro Arg Arg Ser Arg
65                  70                  75                  80
Arg Ser Ala Phe His Ile Thr Lys Arg Leu Ser Asp Asp Asp Arg Val
                85                  90                  95
Ile Trp Ala Glu Gln Gln Tyr Glu Lys Glu Arg Ser Lys Arg Ser Ala
            100                 105                 110
Leu Arg Asp Ser Ala Leu Asn Leu Phe Asn Asp Pro Met Trp Asn Gln
        115                 120                 125
Gln Trp Tyr Leu Gln Asp Thr Arg Met Thr Ala Ala Leu Pro Lys Leu
    130                 135                 140
Asp Leu His Val Ile Pro Val Trp Gln Lys Gly Ile Thr Gly Lys Gly
145                 150                 155                 160
Val Val Ile Thr Val Leu Asp Asp Gly Leu Glu Trp Asn His Thr Asp
                165                 170                 175
Ile Tyr Ala Asn Tyr Asp Pro Glu Ala Ser Tyr Asp Phe Asn Asp Asn
            180                 185                 190
Asp His Asp Pro Phe Pro Arg Tyr Asp Pro Thr Asn Glu Asn Lys His
        195                 200                 205
Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Ile Ala Met Gln Ala Asn Asn His Lys
    210                 215                 220
Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser Lys Val Gly Gly Ile Arg Met
225                 230                 235                 240
Leu Asp Gly Ile Val Thr Asp Ala Ile Glu Ala Ser Ser Ile Gly Phe
                245                 250                 255
Asn Pro Gly His Val Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Asn Asp
            260                 265                 270
Asp Gly Lys Thr Val Glu Gly Pro Gly Arg Leu Ala Gln Lys Ala Phe
        275                 280                 285
Glu Tyr Gly Val Lys Gln Gly Arg Gln Gly Lys Gly Ser Ile Phe Val
    290                 295                 300
Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Gln Gly Asp Asn Cys Asp Cys Asp
305                 310                 315                 320
Gly Tyr Thr Asp Ser Ile Tyr Thr Ile Ser Ile Ser Ser Ala Ser Gln
                325                 330                 335
Gln Gly Leu Ser Pro Trp Tyr Ala Glu Lys Cys Ser Ser Thr Leu Ala
            340                 345                 350
Thr Ser Tyr Ser Ser Gly Asp Tyr Thr Asp Gln Arg Ile Thr Ser Ala
        355                 360                 365
Asp Leu His Asn Asp Cys Thr Glu Thr His Thr Gly Thr Ser Ala Ser
    370                 375                 380
Ala Pro Leu Ala Ala Gly Ile Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala Asn Pro
385                 390                 395                 400
Asn Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Val Val Trp Thr Ser Glu
                405                 410                 415
Tyr Asp Pro Leu Ala Asn Asn Pro Gly Trp Lys Lys Asn Gly Ala Gly
            420                 425                 430
Leu Met Val Asn Ser Arg Phe Gly Phe Gly Leu Leu Asn Ala Lys Ala
        435                 440                 445
Leu Val Asp Leu Ala Asp Pro Arg Thr Trp Arg Ser Val Pro Glu Lys
    450                 455                 460
Lys Glu Cys Val Val Lys Asp Asn Asp Phe Glu Pro Arg Ala Leu Lys
465                 470                 475                 480
Ala Asn Gly Glu Val Ile Ile Glu Ile Pro Thr Arg Ala Cys Glu Gly
                485                 490                 495
Gln Glu Asn Ala Ile Lys Ser Leu Glu His Val Gln Phe Glu Ala Thr
            500                 505                 510
Ile Glu Tyr Ser Arg Arg Gly Asp Leu His Val Thr Leu Thr Ser Ala
        515                 520                 525
Ala Gly Thr Ser Thr Val Leu Leu Ala Glu Arg Glu Arg Asp Thr Ser
    530                 535                 540
Pro Asn Gly Phe Lys Asn Trp Asp Phe Met Ser Val His Thr Trp Gly
545                 550                 555                 560
Glu Asn Pro Ile Gly Thr Trp Thr Leu Arg Ile Thr Asp Met Ser Gly
                565                 570                 575
```

```
Arg Ile Gln Asn Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Lys Leu Ile Leu His
            580                 585                 590
Gly Thr Ser Ser Gln Pro Glu His Met Lys Gln Pro Arg Val Tyr Thr
        595                 600                 605
Ser Tyr Asn Thr Val Gln Asn Asp Arg Arg Gly Val Glu Lys Met Val
    610                 615                 620
Asp Pro Gly Glu Glu Gln Pro Thr Gln Glu Asn Pro Lys Glu Asn Thr
625                 630                 635                 640
Leu Val Ser Lys Ser Pro Ser Ser Ser Ser Val Gly Gly Arg Arg Asp
                645                 650                 655
Glu Leu Glu Glu Gly Ala Pro Ser Gln Ala Met Leu Arg Leu Leu Gln
            660                 665                 670
Ser Ala Phe Ser Lys Asn Ser Pro Pro Lys Gln Ser Pro Lys Lys Ser
        675                 680                 685
Pro Ser Ala Lys Leu Asn Ile Pro Tyr Glu Asn Phe Tyr Glu Ala Leu
    690                 695                 700
Glu Lys Leu Asn Lys Pro Ser Gln Leu Lys Asp Ser Glu Asp Ser Leu
705                 710                 715                 720
Tyr Asn Asp Tyr Val Asp Val Phe Tyr Asn Thr Lys Pro Tyr Lys His
                725                 730                 735
Arg Asp Asp Arg Leu Leu Gln Ala Leu Val Asp Ile Leu Asn Glu Glu
            740                 745                 750
Asn
```

<210> 760
<211> 785
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 760

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

```
            260                 265                 270
Ala Phe Asn Lys His Tyr Gln Ile Asn Asp Ile Tyr Ser Cys Ser Trp
        275                 280                 285
Gly Pro Asp Asp Asp Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro His Gln Leu Gly
    290                 295                 300
Lys Ala Ala Leu Gln His Gly Val Ile Ala Gly Arg Gln Gly Phe Gly
305                 310                 315                 320
Ser Ile Phe Val Val Ala Ser Gly Asn Gly Gly Gln His Asn Asp Asn
                325                 330                 335
Cys Asn Tyr Asp Gly Tyr Ala Asn Ser Ile Tyr Thr Val Thr Ile Gly
            340                 345                 350
Ala Val Asp Glu Glu Gly Arg Met Pro Phe Tyr Ala Glu Glu Cys Ala
        355                 360                 365
Ser Met Leu Ala Val Thr Phe Ser Gly Gly Asp Lys Met Leu Arg Ser
    370                 375                 380
Ile Val Thr Thr Asp Trp Asp Leu Gln Lys Gly Thr Gly Cys Thr Glu
385                 390                 395                 400
Gly His Thr Gly Thr Ser Ala Ala Ala Pro Leu Ala Ala Gly Met Ile
                405                 410                 415
Ala Leu Met Leu Gln Val Arg Pro Cys Leu Thr Trp Arg Asp Val Gln
            420                 425                 430
His Ile Ile Val Phe Thr Ala Thr Arg Tyr Glu Asp Arg Arg Ala Glu
        435                 440                 445
Trp Val Thr Asn Glu Ala Gly Phe Ser His Ser His Gln His Gly Phe
    450                 455                 460
Gly Leu Leu Asn Ala Trp Arg Leu Val Asn Ala Ala Lys Ile Trp Thr
465                 470                 475                 480
Ser Val Pro Tyr Leu Ala Ser Tyr Val Ser Pro Val Leu Lys Glu Asn
                485                 490                 495
Lys Ala Ile Pro Gln Ser Pro Arg Ser Leu Glu Val Leu Trp Asn Val
            500                 505                 510
Ser Arg Met Asp Leu Glu Met Ser Gly Leu Lys Thr Leu Glu His Val
        515                 520                 525
Ala Val Thr Val Ser Ile Thr His Pro Arg Arg Gly Ser Leu Glu Leu
    530                 535                 540
Lys Leu Phe Cys Pro Ser Gly Met Met Ser Leu Ile Gly Ala Pro Arg
545                 550                 555                 560
Ser Met Asp Ser Asp Pro Asn Gly Phe Asn Asp Trp Thr Phe Ser Thr
                565                 570                 575
Val Arg Cys Trp Gly Glu Arg Ala Arg Gly Thr Tyr Arg Leu Val Ile
            580                 585                 590
Arg Asp Val Gly Asp Glu Ser Phe Gln Val Gly Ile Leu Arg Gln Trp
        595                 600                 605
Gln Leu Thr Leu Tyr Gly Ser Val Trp Ser Ala Val Asp Ile Arg Asp
    610                 615                 620
Arg Gln Arg Leu Leu Glu Ser Ala Met Ser Gly Lys Tyr Leu His Asp
625                 630                 635                 640
Asp Phe Ala Leu Pro Cys Pro Pro Gly Leu Lys Ile Pro Glu Glu Asp
                645                 650                 655
Gly Tyr Thr Ile Thr Pro Asn Thr Leu Lys Thr Leu Val Leu Val Gly
            660                 665                 670
Cys Phe Thr Val Phe Trp Thr Val Tyr Tyr Met Leu Glu Val Tyr Leu
        675                 680                 685
Ser Gln Arg Asn Val Ala Ser Asn Gln Val Cys Arg Ser Gly Pro Cys
    690                 695                 700
His Trp Pro His Arg Ser Arg Lys Ala Lys Glu Glu Gly Thr Glu Leu
705                 710                 715                 720
Glu Ser Val Pro Leu Cys Ser Ser Lys Asp Pro Asp Glu Val Glu Thr
                725                 730                 735
Glu Ser Arg Gly Pro Pro Thr Thr Ser Asp Leu Leu Ala Pro Asp Leu
            740                 745                 750
Leu Glu Gln Gly Asp Trp Ser Leu Ser Gln Asn Lys Ser Ala Leu Asp
        755                 760                 765
Cys Pro His Gln His Leu Asp Val Pro His Gly Lys Glu Glu Gln Ile
    770                 775                 780
  Cys
  785
```

<210> 761
<211> 692
<212> PRT
<213> *Macaca fascicularis*

<400> 761

```
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Pro
 1               5                  10                  15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
            20                  25                  30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
        35                  40                  45
Glu Asp Gly Leu Ala Asp Ala Pro Glu His Gly Ala Thr Ala Thr Phe
    50                  55                  60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Arg Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
                85                  90                  95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
            100                 105                 110
His Val Phe His His Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
        115                 120                 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
    130                 135                 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145                 150                 155                 160
Ile Thr Pro Ala Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Lys Gly
                165                 170                 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
            180                 185                 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Ser Val
        195                 200                 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
    210                 215                 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225                 230                 235                 240
Val Ala Lys Gly Ala Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
            260                 265                 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
        275                 280                 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Phe Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
    290                 295                 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305                 310                 315                 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
                325                 330                 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
        355                 360                 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly
    370                 375                 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385                 390                 395                 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
                405                 410                 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420                 425                 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
```

```
         435                 440                 445
His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450                 455                 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Gln Asp
465                 470                 475                 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485                 490                 495
Gly Glu Arg Ile Glu Ala Gln Gly Gly Lys Arg Val Cys Arg Ala His
            500                 505                 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
            660                 665                 670
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 762
<211> 698
<212> PRT
<213> *Mesocricetus auratus*

<400> 762

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

```
Thr Ser Ile Gln Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Val
        195                 200                 205
Thr Asp Phe Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg
    210                 215                 220
Gln Ala Ser Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val
225                 230                 235                 240
Ser Gly Arg Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ile Leu His Gly Leu
                245                 250                 255
Arg Val Leu Asn Cys Gln Gly Lys Gly Ile Val Ser Gly Ile Leu Thr
            260                 265                 270
Gly Leu Glu Phe Ile Trp Lys Ser Gln Leu Met Gln Pro Ser Gly Pro
        275                 280                 285
Gln Val Val Leu Leu Pro Leu Ala Gly Arg Tyr Ser Arg Val Leu Asn
    290                 295                 300
Thr Ala Cys Gln His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala
305                 310                 315                 320
Ala Gly Asn Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala
                325                 330                 335
Pro Glu Val Ile Thr Val Gly Ala Thr Asp Val Gln Asp Gln Pro Val
            340                 345                 350
Thr Leu Gly Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe
        355                 360                 365
Ala Pro Gly Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Ala Cys
    370                 375                 380
Phe Met Ser Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly
385                 390                 395                 400
Ile Val Ala Met Met Leu Thr Leu Glu Pro Glu Leu Thr Leu Thr Glu
                405                 410                 415
Leu Arg Gln Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Ala Ile Asn Met
            420                 425                 430
Ala Trp Phe Pro Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala
        435                 440                 445
Thr Leu Pro Pro Ser Thr His Gly Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg
    450                 455                 460
Thr Val Trp Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Ala Ala Thr Ala Thr
465                 470                 475                 480
Ala Arg Cys Ala Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser
                485                 490                 495
Arg Ser Gly Arg Arg Arg Gly Asp Arg Ile Glu Ala Ala Gly Thr Gln
            500                 505                 510
Gln Val Cys Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala
        515                 520                 525
Val Ala Arg Cys Cys Leu Leu Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Thr
    530                 535                 540
Thr Pro Ala Ala Arg Thr Ser Leu Glu Thr His Ala His Cys His Gln
545                 550                 555                 560
Lys Asp His Val Leu Thr Gly Cys Ser Leu His Trp Glu Val Glu Gly
                565                 570                 575
Ile Gly Val Gln Pro Leu Ala Val Leu Arg Ser Arg His Gln Pro Gly
            580                 585                 590
Gln Cys Thr Gly His Arg Glu Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His
        595                 600                 605
Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro
    610                 615                 620
Ala Glu Gln Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly
625                 630                 635                 640
Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala Phe Ile Thr Leu Gly Ala Tyr Ala Val
                645                 650                 655
Asp Asn Thr Cys Val Ala Arg Ser Arg Val Thr Asp Thr Ala Gly Arg
            660                 665                 670
Thr Gly Glu Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Asn Arg
        675                 680                 685
Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp Val His Gln
    690                 695
```

<210> 763

<211> 691
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 763

```
Met Gly Ile Arg Cys Ser Thr Trp Leu Arg Trp Pro Leu Ser Pro Gln
 1               5                  10                  15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ser Arg Ala Gln Asp
            20                  25                  30
Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Met Leu Ala Leu Pro Ser Gln Glu
        35                  40                  45
Asp Ser Leu Val Asp Glu Ala Ser His Val Ala Thr Ala Thr Phe Arg
    50                  55                  60
Arg Cys Ser Lys Glu Ala Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val Val
65                  70                  75                  80
Leu Met Glu Glu Thr Gln Arg Leu Gln Val Glu Gln Thr Ala His Arg
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Trp Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile Lys Val Leu His
            100                 105                 110
Val Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Ser Asp
        115                 120                 125
Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu Tyr Ile Glu Glu
    130                 135                 140
Asp Ser Leu Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg Ile
145                 150                 155                 160
Ile Pro Ala Trp Gln Gln Thr Glu Glu Asp Ser Ser Pro Asp Gly Ser
                165                 170                 175
Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Gly His
            180                 185                 190
Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe Asn Ser Val Pro
        195                 200                 205
Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp Ser
    210                 215                 220
His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly Val
225                 230                 235                 240
Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln Gly
                245                 250                 255
Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg Lys
            260                 265                 270
Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro Leu
        275                 280                 285
Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Thr Ala Cys Gln Arg Leu Ala
    290                 295                 300
Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp Asp
305                 310                 315                 320
Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val Gly
                325                 330                 335
Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly Thr
            340                 345                 350
Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Lys Asp Ile Ile
        355                 360                 365
Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Tyr Met Ser Gln Ser Gly Thr
    370                 375                 380
Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala Met Met Leu Asn
385                 390                 395                 400
Arg Asp Pro Ala Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile Leu
                405                 410                 415
Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe Pro Glu Asp Gln
            420                 425                 430
Arg Val Leu Thr Pro Asn Arg Val Ala Thr Leu Pro Pro Ser Thr Gln
        435                 440                 445
Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His Ser
    450                 455                 460
Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys Ala Pro Glu Glu
```

```
465                 470                 475                 480
Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Arg Arg Arg Gly
                485                 490                 495
Asp Arg Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys Lys Ala Leu Asn
            500                 505                 510
Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg Cys Cys Leu Leu
        515                 520                 525
Pro Arg Val Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Gly
    530                 535                 540
Pro Gln Thr Pro Val His Cys His Gln Lys Asp His Val Leu Thr Gly
545                 550                 555                 560
Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asn Leu Arg Ala Gln Gln Gln Pro
                565                 570                 575
Leu Leu Arg Ser Arg His Gln Pro Gly Gln Cys Val Gly His Gln Glu
            580                 585                 590
Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys
        595                 600                 605
Ile Lys Glu His Gly Ile Ala Gly Pro Ala Glu Gln Val Thr Val Ala
    610                 615                 620
Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala
625                 630                 635                 640
Ser Leu Pro Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Val Cys Val Ala Arg
                645                 650                 655
Ile Arg Asp Ala Gly Arg Ala Asp Arg Thr Ser Glu Glu Ala Thr Val
            660                 665                 670
Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp
        675                 680                 685
Val His Gln
    690
```

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PCSK9 para su uso en la reducción de los niveles de lipoproteína (a) (Lp(a)) en un paciente que presenta un nivel de Lp(a) en suero superior a 30 mg/dl y a quien se le diagnostica de o se identifica que está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno cardiovascular antes o en el momento de la administración de la composición, o a quien se le diagnostica de o se identifica que está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno trombótico oclusivo antes o en el momento de la administración de la composición;
y en donde el inhibidor de PCSK9 es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9.

2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde el paciente presenta un nivel de Lp(a) en suero superior a 100 mg/dl.

3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de las arterias coronarias, infarto agudo de miocardio, aterosclerosis carotídea asintomática, apoplejía y enfermedad oclusiva de las arterias periféricas.

4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o el trastorno cardiovascular es hipercolesterolemia.

5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 4, en donde la hipercolesterolemia es hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), o la hipercolesterolemia no es hipercolesterolemia familiar (no HF).

6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la enfermedad o el trastorno oclusivo trombótico se selecciona del grupo que consiste en embolia pulmonar y oclusión de la vena retiniana central.

7. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición farmacéutica comprende de 20 mg a 200 mg del inhibidor de PCSK9, opcionalmente, de 50 mg a 150 mg del inhibidor de PCSK9.

8. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica comprende 50 mg del inhibidor de PCSK9, 100 mg del inhibidor de PCSK9 o 150 mg del inhibidor de PCSK9.

9. La composición farmacéutica para el uso de las reivindicaciones 1-8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende las CDR de cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 90/92 y 218/226.

10. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde:

(a) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada y ligera que tienen SEQ ID NO: 220, 222, 224, 228, 230 y 232, opcionalmente, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 226; o
(b) el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada y ligera que tienen SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86 y 88, opcionalmente, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92.

11. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el paciente está sometido a un régimen terapéutico con estatinas en el momento o justo antes de la administración de la composición; opcionalmente, en donde el régimen terapéutico con estatinas comprende una estatina seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina, preferentemente, atorvastatina.

12. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el paciente no está sometido a un régimen terapéutico con estatinas en el momento de la administración de la composición.