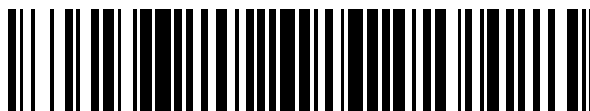


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 245**

51 Int. Cl.:
C07K 14/245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2012** **PCT/EP2012/070880**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013** **WO13057312**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2012** **E 12777908 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 2768848**

54 Título: **Agentes y procedimientos para la expresión y secreción de péptidos y proteínas**

30 Prioridad:
21.10.2011 EP 11186225

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.11.2018

73 Titular/es:
NUMAFERM GMBH (100.0%)
Merowingerplatz 1a
40225 Düsseldorf, DE

72 Inventor/es:
SCHWARZ, CHRISTIAN;
SCHMITT, LUTZ y
SMITS, SANDER HENDRIKUS JOANNES

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 689 245 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes y procedimientos para la expresión y secreción de péptidos y proteínas

Campo de la invención

5 La presente invención se basa en el campo de la biología molecular, expresión de péptidos y proteínas recombinantes, y se refiere a secuencias de ácidos nucleicos que comprenden fragmentos del gen de hemolisina C y/o hemolisina A para mejorar la expresión y secreción de un péptido o proteína de interés.

Antecedentes de la invención

10 En los últimos años, la producción de proteínas/enzimas recombinantes para usar en procedimientos industriales se ha vuelto cada vez más importante y se espera que pronto muchos procedimientos industriales involucren tecnologías recombinantes.

Sin embargo, la expresión de péptidos y proteínas recombinantes es todavía limitada, ya que se requieren grandes esfuerzos para obtener los péptidos y proteínas deseadas con un plegamiento natural, en altas cantidades y alta pureza.

15 En general, la purificación del producto es costosa y especialmente la etapa final al 100 % de pureza tiende a aumentar el coste de forma exponencial. En especial las proteínas presentan un problema particular en la recuperación aguas abajo porque son difíciles de separar unas de otras y son propensas a la degradación y desnaturalización (Hacking, AJ (1986) "Economic aspects of biotechnology", Cambridge University Press). En cierta medida, se han desarrollado enfoques de secreción de proteínas, en los que la proteína deseada se expresa en una célula hospedante y se exporta al espacio extracelular, con el fin de evitar la laboriosa purificación de proteínas a partir del lisado bruto. Sin embargo, muchas rutas de secreción de proteínas implican la degradación proteolítica del polipéptido transportado, conduciendo a un producto peptídico o proteico al menos parcialmente fragmentado o a una secreción incompleta del péptido o proteína de interés, p. ej., debido a la detención de los polipéptidos en el periplasma. Por lo tanto, se están investigando actualmente los sistemas de secreción tipo 1 (T1SS), que se encuentran principalmente en bacterias Gram negativas, ya que exportan sus sustratos afines en una sola etapa desde el citosol al medio extracelular sin la formación de sustratos intermedios periplásmicos, que a menudo experimentan al menos proteólisis periplasmática parcial. Entre la familia de los T1SS, la hemolisina (Hly) T1SS descrita por Bakkes y col. que implica HlyA como sustrato de transporte es de particular interés, ya que carece de cualquier actividad proteolítica (Bakkes y col. (2010), *J. Biol. Chem.*; 285 (52): 40573-80) y por lo tanto no degrada el péptido o proteína de interés secretado. La hemolisina (Hly) del T1SS de *E. coli* consiste en la proteína de membrana interna HlyB, que es un transportador de casete de unión a ATP (ABC), la proteína de membrana externa TolC y la proteína de fusión de membrana HlyD en la membrana interna. El sustrato que interacciona con la HlyA se exporta a través del sistema de secreción de hemolisina de una manera dependiente de ATP.

Gentshev y col. (*Gene* 179 (7), páginas 133-140) describen el desarrollo de sistemas de administración de antígenos basados en la ruta de secreción de hemolisina de *E. coli*.

35 Aunque se han realizado grandes esfuerzos hasta ahora, el sistema de Hly T1S todavía no se usa industrialmente, ya que los rendimientos de péptidos y proteínas expresados y secretados son todavía demasiado bajos para su aplicación en cualquier procedimiento comercialmente relevante.

40 En particular, la producción recombinante de grandes cantidades de péptidos con altas purezas es todavía limitada, de modo que los procedimientos de producción actuales para péptidos todavía se basan mayoritariamente en la síntesis química de alto coste.

Todavía son necesarios en la técnica procedimientos que permitan la producción eficaz de un péptido o proteína recombinante de interés.

Resumen de la invención

45 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una molécula de ácido nucleico aislada que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una primera secuencia de ácido nucleico, en la que la primera secuencia de ácido nucleico comprende un fragmento de la secuencia de nucleótidos que codifica la hemolisina C (HlyC) (i) tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 1 o un fragmento 3' de la misma, en la que el fragmento comprende al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 5, o su complementaria, o (ii) tiene una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos como se define en i), y la segunda secuencia de ácido nucleico codifica al menos un péptido o proteína de interés y está situada en 3' de la primera secuencia de ácido nucleico, en la que la primera secuencia de ácido nucleico no es una secuencia que codifica la HlyC de longitud completa y mejora la expresión del al menos un péptido o proteína de interés, y la molécula de ácido nucleico aislada no incluye una secuencia de nucleótidos que codifica la HlyC de longitud completa, en la que los fragmentos de la secuencia que codifica la HlyC

no se expresan ya que no se transcriben y/o traducen a una secuencia proteica.

La primera secuencia de ácido nucleico no es una secuencia que codifica la HlyC de longitud completa y la molécula de ácido nucleico aislada de la invención no incluye una secuencia de nucleótidos que codifica la HlyC de longitud completa, como se expone en la SEQ ID NO: 158 o una complementaria de la misma.

5 En la molécula de ácido nucleico aislada, la primera secuencia de ácido nucleico puede tener una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2-27 y fragmentos 3' de la misma, en la que los fragmentos comprenden al menos la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 2, o sus complementarias. En diferentes realizaciones del primer aspecto, la molécula de ácido nucleico aislada comprende, consiste
10 esencialmente en o consiste en una primera y una segunda secuencia de ácido nucleico, en la que la primera secuencia de ácido nucleico se define como antes; y la segunda secuencia de ácido nucleico codifica al menos un péptido o proteína de interés y está situada en 3' de la primera secuencia de ácido nucleico.

En realizaciones preferidas, la molécula de ácido nucleico aislada de la invención comprende además una tercera secuencia de ácido nucleico situada en 3' de la primera secuencia de ácido nucleico y 5' o 3' de la segunda secuencia de ácido nucleico o que flanquea la segunda secuencia de ácido nucleico en cuanto que la segunda
15 secuencia de ácido nucleico se inserta en la tercera secuencia de ácido nucleico, en la que el tercer ácido nucleico está operativamente unido a la segunda secuencia de ácido nucleico y codifica la hemolisina A (HlyA) o un fragmento de la misma. En diferentes realizaciones, la tercera secuencia de ácido nucleico (i) tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 29 o un fragmento de la misma, en la que el fragmento comprende al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 30 o su complementaria, o (ii) tiene una
20 secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con la tercera secuencia de ácido nucleico como se define en i); o (iii) tiene una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene al menos 91 % de homología de secuencia con el polipéptido codificado por la secuencia de nucleótidos como se define en (i).

En diferentes realizaciones, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 30-40, y sus fragmentos, en la que los fragmentos comprenden al menos la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 30, y sus complementarias.

La molécula de ácido nucleico aislada de la invención puede comprender así una combinación de la primera y tercera secuencias de ácidos nucleicos como se han definido antes. En diferentes realizaciones, la primera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las
30 SEQ ID NO: 5-27 o sus complementarias y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 29-40.

En otras realizaciones más, la molécula de ácido nucleico aislada puede comprender además al menos una cuarta secuencia de ácido nucleico que codifica (i) un marcador de afinidad, en la que la secuencia de nucleótidos que codifica el marcador de afinidad está operativamente unida al extremo 5' o 3' de la segunda o tercera secuencia de
35 ácido nucleico; y/o (ii) un sitio de escisión de proteasa, en la que la secuencia de nucleótidos que codifica el sitio de escisión de proteasa está operativamente unida a la segunda molécula de ácido nucleico y a la tercera molécula de ácido nucleico, de modo que está situada entre la segunda y tercera secuencia de ácido nucleico. En realizaciones, donde la segunda secuencia de ácido nucleico está insertada en la tercera secuencia de ácido nucleico, la secuencia que codifica el sitio de escisión de proteasa puede estar en cualquiera de los extremos del segundo ácido
40 nucleico unida a una parte de la tercera secuencia de ácido nucleico o ambos extremos pueden comprender una secuencia que codifica un sitio de escisión de proteasa.

En diferentes realizaciones, la molécula de ácido nucleico aislada de la invención, comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de ácido nucleico como se expone en cualquiera de las
45 SEQ ID NO: 66, 71, 74, 79, 84, 89, 93, 98, 103, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 220, 227, 234, 239, 244, 249, 254, 259, 264, 269, 274, 279, 284, 289, 294, 299, 304, 325, 327, 329 y 331.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un vector que comprende una molécula de ácido nucleico según la invención.

También están abarcadas por la presente invención las células hospedantes que comprenden una molécula de ácido nucleico o un vector según la invención.

50 Se describe además en la presente memoria un péptido o proteína recombinante codificada por una molécula de ácido nucleico según la invención. El péptido o proteína recombinante puede consistir en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 46, 68, 73, 76, 81, 86, 91, 95, 100, 105, 113, 117, 122, 127, 132, 137, 142, 147-150, 222, 229, 236, 241, 246, 251, 256, 261, 266, 271, 276, 281, 286, 291, 296, 301, 306, 316 y 333-336.

55 En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la expresión de un péptido o proteína recombinante, en la que el procedimiento comprende (a) introducir una molécula de ácido nucleico o un vector de la invención, en la que la molécula o vector de ácido nucleico codifica el péptido o proteína recombinante, en una célula hospedante

adecuada; y (b) cultivar la célula hospedante en un medio de cultivo en condiciones que permitan la expresión del péptido o proteína recombinante.

El procedimiento, en diferentes realizaciones, puede comprender además recuperar el péptido o proteína expresado de la célula hospedante y/o el medio de cultivo. En realizaciones preferidas de los procedimientos descritos en la presente memoria, el procedimiento comprende además la secreción del péptido o proteína recombinante expresado en el medio de cultivo, cultivando la célula hospedante en condiciones que permiten la secreción del péptido o proteína recombinante en el medio de cultivo. Para lograr esto, la célula hospedante puede comprender moléculas de ácido nucleico adicionales que codifican los componentes de un sistema de secreción.

En diferentes realizaciones de los procedimientos de la invención, (a) la célula hospedante es una célula procariota, por ejemplo, una célula de *E. coli*; y/o (b) la célula hospedante expresa HlyB y HlyD, por ejemplo, de forma endógena o por introducción de secuencias de ácido nucleico exógenas; y/o (c) la expresión se lleva a cabo en un medio de cultivo mínimo; y/o (d) el medio de cultivo comprende Ca^{2+} 1-40 mM; y/o (e) el péptido o proteína recombinante expresado es el péptido o proteína recombinante según la invención; y/o (f) el péptido o proteína recombinante se purifica usando un procedimiento seleccionado de cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa, cromatografía de exclusión por tamaño molecular y combinaciones de los mismos; y/o (g) el procedimiento comprende el tratamiento del péptido o proteína recombinante con una proteasa adecuada para la escisión de un sitio de escisión de proteasa dentro del péptido o proteína recombinante; y/o (h) el procedimiento comprende una etapa como se define en (g) seguido de purificación del péptido o proteína recombinante.

Se describe además en la presente memoria el uso de una molécula de ácido nucleico de la invención o un vector según la invención para la expresión de un péptido o proteína recombinante.

Se describe además en la presente memoria una molécula de ácido nucleico aislada que consiste esencialmente en o consiste en una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un fragmento de hemolisina A y que tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 34 o su complementaria o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 34 o su complementaria o una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46. La molécula de ácido nucleico aislada no incluye la secuencia de nucleótidos que codifica la hemolisina A de longitud completa, por ejemplo, no incluye la secuencia de nucleótidos completa expuesta en la SEQ ID NO: 29.

La molécula de ácido nucleico aislada puede comprender una primera y una segunda secuencias de ácidos nucleicos, en la que la primera secuencia de ácido nucleico se define como antes, es decir, que tiene la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 34 o su complementaria, y la secuencia del segundo ácido nucleico codifica al menos un péptido o proteína de interés y está operativamente unida al extremo 3' o 5' de la primera secuencia de ácido nucleico.

La molécula de ácido nucleico aislada puede comprender además al menos una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica un marcador de afinidad y/o un sitio de escisión de proteasa, en la que la al menos una tercera secuencia de ácido nucleico está operativamente unida al extremo 5' y/o 3' de la primera molécula de ácido nucleico y/o la segunda molécula de ácido nucleico.

La molécula de ácido nucleico aislada puede tener la secuencia de nucleótidos tal como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 67, 72, 75, 80, 85, 90, 94, 99, 104, 111, 116, 121, 126, 131, 136, 141, 146, 221, 228, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 315, 326, 328, 330 y 332.

Las moléculas de ácido nucleico también pueden estar comprendidas en un vector, como se describe en relación con las moléculas de ácido nucleico del primer aspecto anterior. De forma similar, las células hospedantes que incluyen este vector o molécula de ácido nucleico también se describen en la presente memoria y también se pueden definir como se han dado antes.

Se describe además en la presente memoria el péptido o proteína recombinante codificado por una molécula de ácido nucleico según la descripción anterior. El péptido o proteína recombinante puede comprender o consistir en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 46, 68, 73, 76, 81, 86, 91, 95, 100, 105, 113, 117, 122, 127, 132, 137, 142, 147-150, 222, 229, 236, 241, 246, 251, 256, 261, 266, 271, 276, 281, 286, 291, 296, 301, 306, 316 y 333-336.

Se describe además en la presente memoria un procedimiento para la expresión de un péptido o proteína recombinante, en el que el procedimiento comprende (a) introducir una molécula de ácido nucleico o un vector según la descripción, en la que la molécula o vector de ácido nucleico codifica el péptido o proteína recombinante, en una célula hospedante adecuada; y (b) cultivar la célula hospedante en un medio de cultivo en condiciones que permitan la expresión del péptido o proteína recombinante y la secreción del péptido o proteína recombinante en el medio de cultivo. El procedimiento puede comprender además recuperar el péptido o proteína expresado de la célula hospedante y/o el medio de cultivo. Como ya se ha detallado antes, en estos procedimientos, la célula hospedante puede ser una célula procariota; y/o la célula hospedante puede expresar la HlyB y HlyD; y/o la

expresión se puede llevar a cabo en un medio de cultivo mínimo; y/o el medio de cultivo puede comprender Ca^{2+} 1-40 mM; y/o el péptido o proteína recombinante expresado puede ser el péptido o proteína recombinante según la invención; y/o el péptido o proteína recombinante se puede purificar usando un procedimiento seleccionado de cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa, cromatografía de exclusión por tamaño molecular y combinaciones de los mismos; y/o el procedimiento puede comprender el tratamiento del péptido o proteína recombinante con una proteasa adecuada para la escisión de un sitio de escisión de proteasa dentro del péptido o proteína recombinante; y/o el procedimiento puede comprender una etapa como se define en (g) seguido de purificación del péptido o proteína recombinante.

También se describe en la presente memoria el uso de una molécula de ácido nucleico o vector según la descripción anterior para la expresión de un péptido o proteína recombinante.

Se entiende que todas las combinaciones de las realizaciones desveladas antes también está previsto que estén dentro del alcance de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la organización natural de los genes en el operón de hemolisina.

La figura 2 muestra un gel de SDS-PAGE teñido con Coomassie, en el que las bandas se han cargado con líquido sobrenadante de cultivo celular de *E. coli* que coexpresa HlyB, HlyD y HlyA de longitud completa (banda 1), un fragmento C-terminal de HlyA que incluye 7 repeticiones GG (banda 2), un fragmento C-terminal de HlyA que incluye 4 repeticiones GG (banda 3), un fragmento C-terminal de HlyA que incluye 3 repeticiones GG (= HlyA1, banda 4), un fragmento C-terminal de HlyA que incluye 2 repeticiones GG (banda 5), un fragmento C-terminal de HlyA que incluye 1 repetición GG (banda 6), un fragmento C-terminal de HlyA que incluye una repetición GG no conservada (banda 7), o un fragmento C-terminal de HlyA sin ninguna repetición GG (banda 8) y un marcador de peso molecular (entre las bandas 5 y 6).

La figura 3 muestra la arquitectura de la secuencia de nucleótidos de ejemplo de una secuencia de ácido nucleico para usar en la expresión de la proteína de fusión HlyA1. Un fragmento 3' de hemolisina C, de 148 NT de longitud, está fusionado a través del extremo 3' con el *gap* (hueco) de 11 NT de longitud y un fragmento terminal 3' de 657 NT de longitud de la secuencia de nucleótidos que codifica la HlyA (= HlyA1) de longitud completa. Una molécula de ácido nucleico que tiene esta arquitectura es la molécula de ácido nucleico que consiste en la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 154.

La figura 4 muestra geles de SDS-PAGE teñidos con Coomassie, en la que el gel superior (Figura 4A) se ha cargado con muestras del líquido sobrenadante de cultivo de BL21 DE3 de *E. coli* y el gel inferior (Figura 4B) con las células correspondientes. Las bandas se han cargado con muestras procedentes de células que coexpresaban HlyB, HlyD y 1) HlyAc (vector pSOI-HlyAc de Bakkes y col. (2010) *J. Biol. Chem.*; 285 (52): 40573- 80), 2) HlyA1 (SEQ ID NO: 46, un fragmento C-terminal de HlyA de longitud completa que consiste en 7 repeticiones GG y la secuencia de secreción completa, pBAD), 3) y 4) HlyA1 (en la que el vector pBAD comprende una secuencia de nucleótidos como se muestra en la figura 3, en concreto, un fragmento terminal 3' de HlyC, la secuencia de *gap*, y un fragmento de HlyA como se expone en la SEQ ID NO: 154), 5) HlyA1 (la misma construcción de nucleótidos que en 3) y 4) pero dentro del vector pSU. El vector completo tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 63, 6) y 7) HlyA1 (el vector usado en 5) que carece del fragmento de HlyC y la secuencia de *gap*, es decir, que carece de la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 12), 8) y 9) HlyA1 (el vector usado en 5) que carece del fragmento de HlyC pero que incluye la secuencia de *gap*, es decir, que incluye la SEQ ID NO: 2 en lugar de SEQ ID NO: 12, y 10) HlyAc (la variante de HlyA de 1) clonado en el vector pSU que comprende el fragmento de HlyC y la secuencia de *gap* como se expone en la SEQ ID NO: 12).

La figura 5 muestra dos geles de SDS-PAGE, en la que el gel de la izquierda se ha cargado con cantidades variables de BSA como una referencia interna para la estimación de la cantidad de HlyA1 secretada (SEQ ID NO: 46) cargada en el gel de la derecha. En el gel de la derecha, se han cargado 16 µl/banda de líquido sobrenadante de cultivo celular. El líquido sobrenadante se obtuvo de cultivos de 5 horas después de inducir la secreción. Se obtuvieron entre 625-930 mg de HlyA1/litro de medio.

La figura 6 muestra un gel de SDS-PAGE sobre el que se cargaron líquidos sobrenadantes de cultivo celular 16 µl/banda (bandas 2-5 y 7-10), marcador de peso molecular (banda 6) y lisado de células enteras (bandas 11-14). Las células se han transformado para la expresión y secreción de HlyA1 (SEQ ID NO: 46) y se cultivaron en medio mínimo. La secreción se indujo a una DO_{600} de 0,6 y las células se cultivaron adicionalmente durante 5 horas, hasta una DO_{600} de 1,4.

La figura 7 muestra dos geles de SDS-PAGE sobre los que se cargaron líquidos sobrenadantes de cultivo celular 16 µl/banda. Los líquidos sobrenadantes cargados en el gel de la figura 7A se obtienen de cultivos de *E. coli* que expresan Mab40-HlyA1 (SEQ ID NO: 73) en condiciones que varían, mientras que los líquidos sobrenadantes cargados en el gel de la figura 7B se obtienen de cultivos de *E. coli* que expresan Mab42-HlyA1 (SEQ ID NO: 76).

La figura 8 muestra un gel de SDS-PAGE sobre el que se cargaron células enteras que expresan interferón alfa 2

(bandas a la izquierda del marcador de peso molecular) o líquidos sobrenadantes de cultivo celular 16 µl/banda del cultivo de estas células. La banda marcada con «-» corresponde a interferón alfa 2-HlyA1 sin un sitio de escisión proteolítica entre el interferón alfa-2 y HlyA1, mientras que la banda marcada con «+» corresponde al interferón alfa 2-HlyA1 con un sitio de escisión del factor Xa entre el interferón alfa-2 y la HlyA1 (SEQ ID NO: 127).

5 La figura 9 muestra un gel SDS-PAGE sobre el que se han cargado células enteras que expresan diferentes proteínas/péptidos que se van a secretar o las correspondientes proteínas secretadas/proteínas, en concreto, calcitonina de salmón, calcitonina humana, factor liberador de corticotropina humana y Fuzeon/T20 (SEQ ID NO: 100, 95, 105 y 91). Para cada factor liberador de corticotropina humana y Fuzeon/T20, se cargaron en el gel muestras de dos cultivos de expresión cultivados en diferentes condiciones (cuatro bandas a la derecha).

10 La figura 10 muestra un gel de SDS-PAGE sobre el que se han cargado diferentes proteínas secretadas, en concreto HlyA1, HlyA de longitud completa, y IFABP (G80V)-, interferón alfa-2 y proteínas de fusión factor liberador de corticotropina humana-HlyA1 (SEQ ID NO: 46, 41, 148, 127 y 105, respectivamente).

15 La figura 11 muestra un gel de SDS-PAGE sobre el que se han cargado el marcador de peso molecular y el interferón alfa-2-HlyA1 secretado y purificado (SEQ ID NO: 127). La muestra de interferón alfa-2-HlyA1 cargada en la banda marcada con «+DTT» se ha tratado con DTT 50 mM antes de la carga en el gel, mientras que la muestra cargada en la banda «- DTT» no se ha sometido a dicho tratamiento.

20 La figura 12 muestra los resultados de un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica del interferón alfa 2 humano recombinante usando una línea celular de epitelio pigmentario de la retina humana (RPE) clonal, que alberga de manera estable un promotor/potenciador del *elementos de respuesta estimulados por interferón* (ISRE) frente a un gen indicador de luciferasa de luciérnaga. El rec-IFNα2 (PBL) disponible en el mercado sirvió como control positivo y como una referencia para la evaluación de la actividad biológica. Los diagramas muestran que para todas las diluciones ensayadas, el interferón alfa-2 escindido producido por el procedimiento de la presente invención presenta la actividad biológica más fuerte. Sorprendentemente, el interferón alfa-2-HlyA1 no escindido con o sin DTT adicional presentaba actividades más altas en comparación con el interferón alfa-2 disponible en el mercado (PBL).

25 La figura 13 muestra (A) una representación esquemática de los derivados de pSU-HlyA1 con alargamientos 5' truncados de *hlyC* y regiones de *gap*, (B) representación esquemática de construcciones de secreción con longitud variable del alargamiento 5' frente al gen HlyA.

30 La figura 14 muestra (A) un análisis de secreción de pSJ37 HlyB/D y pSU-HlyA1 con truncamientos 5'; lisados celulares; (B) análisis de secreción de pSJ37 HlyB/D y pSU-HlyA1 con truncamientos 5'; muestras de líquido sobrenadante.

La figura 15 muestra un análisis de secreción con plásmidos pSU-HlyA-full con alargamientos truncados 5'. (A) lisados celulares; (B) líquidos sobrenadantes celulares.

35 La figura 16 muestra una representación esquemática de los derivados de pSU-HlyA1 con regiones 5' alargadas de *hlyC* y la región de *gap*.

40 La figura 17 muestra un análisis de secreción de HlyA1 con derivados de pSU-HlyA1. (A) El alargamiento 5' delante de *hlyA1* que consiste en el *gap* y partes de *hlyC* se truncó por etapas y se analizaron los niveles de secreción de HlyA1; (B) En comparación con A, el alargamiento 5' delante *hlyA1* se alargó por etapas por las partes ausentes de *hlyC* y se analizaron los niveles de secreción. Se muestran geles SDS-PAGE teñidos con CBB de muestras de líquidos sobrenadantes del cultivo celular después de los experimentos de secreción. (C) y (D) muestran los correspondientes geles de SDS-PAGE teñidos con CBB de las muestras de lisado celular después de los experimentos de secreción.

45 La figura 18 muestra el análisis de SDS-PAGE de diferentes experimentos de secreción con las proteínas indicadas. Se muestran muestras de lisado celular y líquido sobrenadante después de los experimentos de secreción. * indica la posición de las proteínas secretadas.

La figura 19 muestra la escisión proteolítica de la señal de secreción del IFN2α secretado. A: el IFN2αXaHis-HlyA1 secretado se purificó por IMAC del líquido sobrenadante del cultivo. Se incubaron 50 µg de IFN2αXaHis-HlyA1 con 1 µl de Factor Xa (NEB) y se tomaron muestras en los tiempos de medición indicados y se analizaron por SDS-PAGE con posterior tinción con CBB. B: HisTEV_IFN2α-HlyA1 se trató como se describe en A.

50 La figura 20 muestra un análisis de secreción de pSU-GG_IFN2α en comparación con pSU-IFN2α.

La figura 21 muestra un análisis de secreción de los plásmidos pSU-IFNA1, 8, 16 y 21, como se indica. Se muestran geles de SDS-PAGE teñidos con CBB de muestras de lisado celular (izquierda) y líquido sobrenadante (derecha) después de los experimentos de secreción. También se muestran las referencias de peso molecular.

La figura 22 muestra el análisis de transferencia Western de muestras de líquido sobrenadante después del análisis

de secreción con pSJ37 en combinación de los plásmidos pSU-IFNA1, pSU-IFNA8, pSU-IFNA16 y pSU-IFNA21.

Descripción detallada de la invención

Los términos usados en la presente memoria, salvo que se indique explícitamente lo contrario, tienen los siguientes significados.

5 «Al menos uno», como se usa en la presente memoria, se refiere a uno o más, en particular 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más. «Aislado» como se usa en la presente memoria en relación con una molécula significa que dicha molécula se ha separado al menos parcialmente de otras moléculas u otros componentes celulares con las que se asocia de forma natural. «Aislado» puede significar que la molécula se ha purificado para separarla de otras moléculas y componentes, tal como otras proteínas y ácidos nucleicos y residuos celulares.

10 «Ácido nucleico» como se usa en la presente memoria incluye todas las formas naturales de ácidos nucleicos, tales como ADN y ARN. Preferentemente, las moléculas de ácido nucleico de la invención son ADN.

El término «fragmento 3'», como se usa en la presente memoria en relación con una molécula de ácido nucleico, se refiere a una secuencia de ácido nucleico que, comparada con su secuencia de ácido nucleico de referencia, es más corta en cuanto que carece de uno o más nucleótidos 5' terminales. Un fragmento 3' de SEQ ID NO: 1, como se describe en la presente memoria, comprende al menos los nucleótidos 3' de la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 5.

El término «fragmento 5'», como se usa en la presente memoria en conexión con una molécula de ácido nucleico, se refiere a una secuencia de ácido nucleico que, comparada con su secuencia de ácido nucleico de referencia, está acortada en uno o más nucleótidos 3' terminales. El acortamiento se produce empezando desde el extremo 3', de modo que queda una cadena contigua de nucleótidos que empieza en el extremo 5'. El fragmento tiene preferentemente una longitud de al menos 20, más preferentemente al menos 50 nucleótidos.

El término «péptido» se usa a lo largo de la memoria descriptiva para designar un polímero de restos de aminoácidos conectados entre sí mediante enlaces peptídicos. Un péptido según la presente invención tiene 2-100 restos de aminoácidos.

25 Los términos «proteína» y «polipéptido» se usan indistintamente a lo largo de la memoria descriptiva para designar un polímero de restos de aminoácidos conectados entre sí mediante enlaces peptídicos. Una proteína o polipéptido según la presente invención tiene preferentemente 100 o más restos de aminoácidos.

La expresión «un fragmento N-terminal» se refiere a una secuencia de péptido o proteína que en comparación con una secuencia de péptido o proteína de referencia está truncada de forma C-terminal, de modo que queda un polímero de aminoácidos contiguos que empieza en el extremo N-terminal del péptido o proteína. En algunas realizaciones, dichos fragmentos pueden tener una longitud de al menos 10 aminoácidos.

La expresión «un fragmento C-terminal» se refiere a una secuencia de péptido o proteína que, en comparación con una secuencia de péptido o proteína de referencia, está truncada de forma N-terminal, de modo que queda un polímero de aminoácidos contiguos que empieza en el extremo C del péptido o proteína. En algunas realizaciones, dichos fragmentos pueden tener una longitud de al menos 10 aminoácidos.

La expresión «proteína de fusión» como se usa en la presente memoria, se refiere a péptidos y proteínas que están conectados entre sí de forma N o C-terminal. Dichas proteínas de fusión pueden ser codificadas por secuencias de ácido nucleico que están operativamente fusionadas entre sí. En algunas realizaciones, una proteína de fusión se refiere a al menos un péptido o proteína de interés fusionado de forma C-terminal con una cadena de polipéptido según la invención, por ejemplo, una cadena de polipéptido que comprende HlyA o uno de sus fragmentos o uno de sus homólogos.

En general, el experto en la técnica entiende que para poner en práctica la presente invención, cualquier secuencia de nucleótidos descrita en la presente memoria puede o debe comprender un codón de inicio y/o de parada adicional o que un codón de inicio y/o de parada de cualquiera de las secuencias descritas en la presente memoria puede o debe ser eliminado dependiendo de la construcción de ácido nucleico usada. El experto en la técnica basará esta decisión, p. ej., en si una secuencia de ácido nucleico comprendida en la molécula de ácido nucleico de la presente invención se va a traducir y/o se va a traducir como una proteína de fusión.

El sistema de secreción de hemolisina (Hly) es un sistema de secreción de proteínas que se produce principalmente en bacterias Gram negativas. Este sistema de secreción pertenece a la familia de sistemas de secreción de tipo I que transportan sus sustratos de una forma dirigida por ATP en una sola etapa desde el citosol hasta el espacio extracelular sin una estación intermedia en el periplasma. El sistema de secreción de Hly comprende hemolisina B (HlyB) que representa un transportador del casete de unión a ATP (ABC), la proteína de fusión de membrana hemolisina D (HlyD) y la proteína de membrana exterior universal TolC. La toxina hemolítica de ~110 kDa hemolisina A (HlyA) es un sustrato de transporte del sistema de secreción de Hly. A nivel genético, los componentes necesarios para la secreción específica de hemolisina A están organizados en una estructura de operón (véase la

figura 1). La secuencia de ácido nucleico que codifica la hemolisina C (HlyC) también forma parte de este operón, pero no es necesaria para la secreción de HlyA a través del sistema de secreción de Hly. La HlyC cataliza la acilación de la HlyA que produce HlyA hemolítica. La HlyA es una proteína que consta de 1024 restos de aminoácidos y para su exportación a través del sistema de secreción de Hly requiere su extremo C, que comprende aproximadamente 40-60 aminoácidos. Además, la HlyA se caracteriza por que comprende de forma N-terminal a los 50 aminoácidos C-terminales un dominio que comprende varias repeticiones ricas en glicina (GG) (GGXGXDXXX, en las que X puede ser cualquier aminoácido). Las repeticiones ricas en glicina son la característica de la familia de toxinas con repeticiones en toxina (RTX, por sus siglas en inglés *repeats in toxin*). Las repeticiones ricas en glicina se unen al Ca^{2+} lo que induce su plegamiento. Por lo tanto, en ausencia de Ca^{2+} , el dominio que comprende las repeticiones ricas en glicina no está estructurado. La secuencia de aminoácidos de una proteína HlyA se expone en la SEQ ID NO: 41, codificada por la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 29). Una secuencia de nucleótidos ilustrativa que codifica la HlyC se expone en la SEQ ID NO: 158.

La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente de los autores de la invención de que la presencia de la secuencia de ácido nucleico que consiste en la secuencia de ácido nucleico que codifica un fragmento de HlyC del operón de hemolisina y la secuencia de *gap* situada entre las secuencias que codifican la HlyC y HlyA en el operón de hemolisina (véase la figura 1), en la que la secuencia de ácido nucleico tiene la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 1 o un fragmento 3' terminal de la misma, en la que dicho fragmento comprende la SEQ ID NO: 5, o su complementario o un homólogo de la misma, 5' a una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido o proteína de interés, puede mejorar la expresión y los rendimientos de secreción de dicho péptido o proteína de interés.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una molécula de ácido nucleico aislada según las reivindicaciones adjuntas, que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una primera secuencia de ácido nucleico, en la que la primera secuencia de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 1 o un fragmento 3' de la misma, en la que el fragmento comprende al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 5, o su complementaria. El ácido nucleico aislado según el primer aspecto puede aumentar la expresión y secreción de otros péptidos o proteínas si se sitúa en la dirección 5', es decir en 5' de la secuencia que codifica dichos péptidos o proteínas. Dicha primera secuencia de ácido nucleico comprende un fragmento de la secuencia de nucleótidos que codifica la hemolisina C (HlyC). La expresión «fragmento de la secuencia de nucleótidos que codifica la hemolisina C» como se usa en la presente memoria, significa que la molécula de ácido nucleico aislada no comprende una secuencia de longitud completa que codifique la hemolisina C, sino solo sus fragmentos 3'. En particular las moléculas de ácido nucleico aisladas de la invención no incluyen una secuencia de longitud completa que codifique la HlyC, como se expone por ejemplo en la SEQ ID NO: 158 o su complementaria. Los fragmentos de la secuencia que codifica la HlyC no se expresan en cuanto que no son transcritos y/o traducidos en una secuencia de proteína, sino que solo ejercen sus efectos a nivel del ácido nucleico. El fragmento mínimo comprendido por las moléculas de ácido nucleico de la invención es la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5 que incluye la secuencia de *gap* entre los genes que codifican la HlyC y HlyA. Por lo tanto, las moléculas de ácido nucleico de la invención pueden incluir fragmentos del gen de HlyC con la condición de que está excluido el gen de HlyC de longitud completa.

En diferentes realizaciones, este aspecto de la invención también incluye homólogos de la secuencia mencionada antes. El término «homólogos» u «homólogo» como se usa en la presente memoria se refiere a una secuencia de polinucleótido o polipéptido que tiene una secuencia muy similar o una alta identidad de secuencia (p. ej., 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97,5 %, 99 % o más) con otra secuencia de polinucleótido o polipéptido o parte de la misma. Con respecto a la molécula de ácido nucleico aislada de la invención, el término homólogo incluye por lo tanto secuencias de ácido nucleico que tienen al menos 70, preferentemente 80, más preferentemente 90, incluso más preferentemente 95, 97,5 o 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de la primera secuencia de ácido nucleico como se ha definido antes. La identidad de secuencia puede ocurrir a lo largo de un tramo continuo de nucleótidos o puede ser discontinua.

La expresión «identidad de secuencia», como se usa en la presente memoria, significa que el resto en una posición dada es idéntico al de una posición correspondiente de un ácido nucleico de referencia.

El término «complementaria», como se usa en la presente memoria, se refiere a secuencias de nucleótidos que pueden hibridar con una secuencia de referencia formando emparejamiento de bases de Watson-Crick. Esto incluye «complementarias completas» en las que cada nucleótido de una secuencia dada tiene emparejamiento de base de Watson-Crick con un nucleótido correspondiente en la secuencia de referencia, o cada nucleótido de una secuencia de referencia tiene emparejamiento de base con un nucleótido en una secuencia dada.

En diferentes realizaciones del primer aspecto de la invención, en la molécula de ácido nucleico aislada la primera secuencia de ácido nucleico puede tener una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5-27 y sus fragmentos 3', en la que los fragmentos comprenden al menos la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 5, o sus complementarias. En realizaciones preferidas, la primera secuencia de ácido nucleico comprende o consiste en las secuencias de nucleótidos expuestas en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 5-27, más preferentemente las SEQ ID NO: 8-16.

En otras realizaciones más, los fragmentos 3' de las secuencias de nucleótidos expuestas en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 6-27 comprenden al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 5. En otras realizaciones más, los fragmentos 3' de las secuencias de nucleótidos expuestas en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 7-26 comprenden al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 6. En otra realización, los fragmentos 3' de las secuencias de nucleótidos expuestas en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 8-26 comprenden al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 7.

En un aspecto alternativo, los fragmentos 3' de la SEQ ID NO: 1 como se ha descrito antes comprenden al menos la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 28. En una realización específica, el fragmento 3' puede consistir en la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 28.

La molécula de ácido nucleico aislada de la invención, además del primer ácido nucleico como se ha definido antes, comprende una segunda secuencia de ácido nucleico, en la que dicha segunda secuencia de ácido nucleico codifica al menos un péptido o polipéptido de interés. La segunda secuencia de ácido nucleico está situada 3' respecto a la primera secuencia de ácido nucleico. Ambas secuencias, es decir, la primera y la segunda secuencias de ácidos nucleicos pueden estar operativamente unidas. En diferentes realizaciones, la segunda secuencia de ácido nucleico codifica al menos 2, 3, 4, 5 o más péptidos o proteínas de interés. Estos se pueden expresar como una fusión o por separado. Según este aspecto, la segunda molécula de ácido nucleico puede comprender, por lo tanto, más de un gen que codifica un polipéptido de interés. En una realización específica, la segunda molécula de ácido nucleico puede, por ejemplo, codificar una proteasa y otro polipéptido o péptido, donde la proteasa, si se expresa, cataliza la escisión del otro polipéptido o proteína fuera de la construcción de fusión, o el procesamiento del otro polipéptido o proteína.

La secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 1 o uno de sus fragmentos 3' terminales, o su complementaria o un homólogo de la misma está operativamente unida a la secuencia que codifica el péptido o proteína de interés en cuanto que puede influir en su expresión, pero no es traducida. La secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 1 o uno de sus fragmentos 3' terminales, o su complementaria o un homólogo de la misma no se traduce o no se traduce en una sola cadena polipeptídica junto con el péptido y proteína de interés. Por lo tanto, la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 1 o uno de sus fragmentos 3' terminales, o su complementaria o un homólogo de la misma no se traduce y la composición de proteínas resultante del hospedante que comprende la molécula de ácido nucleico contendrá el péptido o proteína de interés sin una pareja de fusión.

La expresión «operativamente unido» en el contexto de secuencias de ácido nucleico significa que una primera secuencia de ácido nucleico está unida a una segunda secuencia de ácido nucleico de modo que la primera secuencia de ácido nucleico se sitúa en una relación funcional con la segunda secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, una secuencia promotora está operativamente unida a una secuencia codificante de un gen heterólogo si el promotor puede iniciar la transcripción de la secuencia codificante. En un contexto adicional, una secuencia que codifica el primer péptido o proteína, p. ej., un marcador de afinidad y/o un sitio de escisión de proteasa, está unida a una segunda secuencia que codifica un péptido o proteína, p. ej., un péptido o proteína de interés, de modo que si las dos secuencias se traducen, se obtiene una única cadena de péptido/proteína.

En una realización, la primera y la segunda secuencias de ácidos nucleicos están directamente unidas entre sí en cuanto que el nucleótido 3' terminal de la primera secuencia de ácido nucleico está acoplado con el nucleótido 5' terminal del segundo ácido nucleico. En otras realizaciones, hay una secuencia de nucleótidos conectora presente entre la primera y la segunda secuencia de ácido nucleico.

El término «*gap* (hueco)» como se usa en la presente memoria, se refiere a la secuencia que hay en el operón de hemolisina entre el casete de HlyC y HlyA como se ilustra en Figura 1. La secuencia de nucleótidos del *gap* se expone en la SEQ ID NO: 5.

La primera secuencia de ácido nucleico puede incluir nucleótidos no naturales o PNA como sustitución de los respectivos nucleótidos naturales. La expresión «nucleótidos no naturales» se refiere a nucleótidos distintos de los que comprenden 5"-fosfo-ribosa o 5"-fosfo-desoxirribosa y adenina, guanina, citosina, timina o uracilo. Por lo tanto, un nucleótido no natural puede comprender una o más modificaciones del resto de azúcar y/o el resto de base. Además, la cadena principal de fosfodiéster de ADN y ARN puede ser reemplazada por una cadena principal diferente, tal como una cadena principal peptídica.

La presente invención se basa además en el descubrimiento de los autores de la invención de que el uso de la secuencia detallada del fragmento HlyC + *gap* de SEQ ID NO: 1 es particularmente eficaz para una expresión mejorada de la segunda secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido o proteína de interés si la molécula de ácido nucleico comprende además una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica la HlyA o uno de sus fragmentos 3". Por lo tanto, en realizaciones adicionales, la molécula de ácido nucleico comprende además una tercera secuencia de ácido nucleico, estando la tercera secuencia de ácido nucleico 3" o 5" de la al menos una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido o proteína de interés. En otra realización, la tercera secuencia de ácido nucleico flanquea la segunda secuencia de ácido nucleico en cuanto que la segunda secuencia de ácido nucleico está insertada en la tercera secuencia de ácido nucleico. «Insertado», como se usa en este contexto, significa que una parte 5" terminal de la tercera secuencia de ácido nucleico se sitúa en 5" respecto a la

segunda secuencia de ácido nucleico, mientras que una parte 3" terminal se sitúa en 3" respecto a la segunda secuencia de ácido nucleico. Si está insertada en la tercera secuencia de ácido nucleico, la segunda secuencia de ácido nucleico preferentemente está puesta de manera que no destruya las regiones o dominios funcionales del polipéptido codificado por la tercera secuencia de ácido nucleico, es decir, HlyA.

5 La tercera secuencia de ácido nucleico puede estar operativamente unida a la segunda secuencia de ácido nucleico y codifica la hemolisina A (HlyA) o uno de sus fragmentos. En realizaciones preferidas, están operativamente unidas de modo que se son expresadas como una única cadena polipeptídica, es decir, una proteína de fusión del péptido o proteína de interés y la HlyA o uno de sus fragmentos. El marcador de HlyA puede facilitar la secreción del péptido o polipéptido de interés.

10 En diferentes realizaciones, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 29 o uno de sus fragmentos, en la que el fragmento comprende al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 30 o su complementaria. También están cubiertos homólogos de estas secuencias, en particular secuencias de ácidos nucleicos que tienen una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97,5 %, 99 o 99,5 % de identidad de secuencia con la tercera secuencia de ácido nucleico como se ha definido antes. En realizaciones adicionales, dichos homólogos se definen por tener una
15 secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene al menos 91 %, preferentemente al menos 95 %, más preferentemente al menos 97 % de homología o identidad de secuencia con el polipéptido codificado por la secuencia nucleótidos como se ha definido antes. En diferentes realizaciones, la secuencia de polipéptido codificada puede ser idéntica. Dicha secuencia homóloga puede ser, por ejemplo, una versión de codones optimizados de la
20 secuencia de referencia.

«Codones optimizados» significa que los codones que codifican un resto de aminoácido se sustituyen por un codón diferente que codifica el mismo aminoácido, pero que es usado con más frecuencia por un organismo hospedante dado para este aminoácido particular. Se entiende que dichas secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido homólogo pueden tener una alta variabilidad de secuencia de modo que la identidad de secuencia entre
25 moléculas de ácido nucleico que codifican los mismos polipéptidos u homólogos puede ser baja.

En diferentes realizaciones, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 30-40, y sus fragmentos, en la que los fragmentos comprenden al menos la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 30, y sus complementarias. Preferentemente, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46.
30

La molécula de ácido nucleico aislada de la invención puede comprender una combinación de la primera y tercera secuencias de ácidos nucleicos como se han definido antes. En diferentes realizaciones, la primera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 y 5-27 o sus complementarias, y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 29-40. Las combinaciones preferidas son las secuencias de nucleótidos expuestas en las SEQ ID NO: 8-16 y la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 34.
35

En diferentes realizaciones, la arquitectura de la molécula de ácido nucleico es (en la orientación de 5' a 3'): A-B, A-C, A-B-C o A-C-B, en la que A es la primera, B es la segunda y C es la tercera secuencia de ácido nucleico como se ha definido antes. También se contemplan construcciones de ácido nucleico en las que falta la segunda secuencia de ácido nucleico y la construcción solo comprende la primera y la tercera secuencia de ácido nucleico, por ejemplo, en la forma A-C. La segunda secuencia de ácido nucleico B puede codificar más de un polipéptido o péptido y puede tener la forma D-E-F-G-H-..., donde cada uno de D, E, F, G y h puede estar presente o ausente y representa una secuencia que codifica un polipéptido o péptido diferente.
40

En diferentes realizaciones, la molécula de ácido nucleico se construye de manera que la proteína codificada por la tercera secuencia de ácido nucleico no se traduce o se traduce por separado del péptido o proteína codificado por la segunda secuencia de ácido nucleico.
45

En algunas realizaciones, los péptidos o proteínas codificados por la segunda y la tercera secuencias de ácidos nucleicos se cotraducen, conduciendo a una única cadena polipeptídica, es decir, una proteína de fusión.

Los autores de la invención han encontrado además, que las proteínas de fusión resultantes que comprenden la proteína codificada por la tercera secuencia de ácido nucleico, p. ej., la HlyA o sus fragmentos C-terminales, fusionadas con el extremo C del péptido o proteína de interés, son secretadas de forma más eficaz al espacio extracelular en comparación con otros sistemas de secreción. Por lo tanto, la combinación de la primera y la tercera secuencias de ácidos nucleicos con la segunda secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido o proteína de interés permite una expresión y secreción mejoradas del péptido o proteína de interés deseado. Este procedimiento es particularmente adecuado en organismos que comprenden un sistema de secreción de tipo 1 (T1SS), en particular células hospedantes que expresan TolC, HlyB y HlyD. El uso del sistema de secreción de tipo 1 asegura que el péptido o proteína es secretado directamente al espacio extracelular sin una etapa intermedia en el periplasma y evita la exposición del péptido o proteína expresada a proteasas.
50
55

La definición de que «la tercera secuencia de ácido nucleico tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 29 o uno de sus fragmentos, en la que el fragmento comprende al menos la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 30», significa que la secuencia de nucleótidos comprende al menos la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos 975-1016 de la HlyA (basada en la secuencia de aminoácidos de HlyA como se expone en la SEQ ID NO: 41), en la que la HlyA es codificada por la secuencia de ácido nucleico como se expone en la SEQ ID NO: 29. En algunas realizaciones, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 31-40 o sus fragmentos. En diferentes realizaciones, los fragmentos de las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 29 y 31-38 comprenden al menos la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 39 o 40. En otras realizaciones, los fragmentos de las secuencias de nucleótidos expuestas en las SEQ ID NO: 29 y 31-37 comprenden al menos la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 38. En otras realizaciones más, los fragmentos de las secuencias de nucleótidos expuestas en las SEQ ID NO: 29 y 31-33 comprenden al menos la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 34, 35, 36 o 37. En otras realizaciones más, la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia que corresponde a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 29 y 31-39 que carecen de los 24 nucleótidos más 3' terminales. Por lo tanto, estas secuencias codifican fragmentos de HlyA que carecen de los 8 restos de aminoácidos más C-terminales.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico se caracteriza además por que la molécula de ácido nucleico comprende además al menos una cuarta secuencia de ácido nucleico que codifica un marcador de afinidad y/o un sitio de escisión de proteasa, en la que la al menos una cuarta secuencia de ácido nucleico está operativamente unida al extremo 5' y/o 3' de la al menos una segunda molécula de ácido nucleico y/o la tercera molécula de ácido nucleico.

La secuencia de nucleótidos que codifica el sitio de escisión de proteasa puede estar operativamente unida a la segunda molécula de ácido nucleico y a la tercera molécula de ácido nucleico de modo que está situada entre la segunda y la tercera secuencias de ácidos nucleicos. En realizaciones, donde la segunda secuencia de ácido nucleico está insertada en la tercera secuencia de ácido nucleico, la secuencia que codifica el sitio de escisión de proteasa puede estar en cualquier extremo del segundo ácido nucleico unido a una parte de la tercera secuencia de ácido nucleico o ambos extremos pueden comprender una secuencia que codifica un sitio de escisión de proteasa.

La expresión «marcador de afinidad», como se usa en la presente memoria, se refiere a entidades que están acopladas a una molécula de interés y permiten el enriquecimiento del complejo entre la molécula de interés y el marcador de afinidad usando un receptor de marcador de afinidad. En algunas realizaciones, los marcadores de afinidad se pueden seleccionar del grupo que consiste en Strep-tag® o Strep-tag® II, el marcador myc, el marcador FLAG, el marcador His, el marcador de modificador tipo ubiquitina de pequeño tamaño (SUMO), el marcador de péptido NorpD covalente pero dissociable (CYD), el marcador de la cadena pesada de la proteína C (HPC), el marcador de péptido de unión a calmodulina (CBP) o el marcador HA o proteínas tales como la proteína de unión a estreptavidina (SBP), proteína de unión a maltosa (MBP) y glutatión-S-transferasa.

La expresión «sitio de escisión de proteasa» se refiere a la secuencia peptídica que puede ser escindida por una proteasa seleccionada, permitiendo así la separación de secuencias peptídicas o proteicas que están interconectadas por un sitio de escisión de la proteasa. En algunas realizaciones, el sitio de escisión de proteasa se selecciona del grupo que consiste en un sitio de escisión de Factor Xa, de proteasa de virus del grabado del tabaco (TEV), de enteroquinasa, de proteasa SUMO Express, de proteinasa Arg-C, de endopeptidasa Asp-N, de endopeptidasa Asp-N + Glu N-terminal, de caspasa1, de caspasa2, de caspasa3, de caspasa4, de caspasa5, de caspasa6, de caspasa7, de caspasa8, de caspasa9, de caspasa10, de quimiotripsina de alta especificidad, de quimiotripsina de baja especificidad, de clostripaina (Clostridiopeptidasa B), de glutamil-endopeptidasa, de granzimaB, de pepsina, de prolina-endopeptidasa, de proteinasa K, peptidasa I estafilocócica, de trombina, de tripsina, y de termolisina.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico se construye de modo que la primera secuencia de ácido nucleico no se traduce. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico se construye de modo que la segunda secuencia de ácido nucleico se traduce en un péptido o proteína individual. En realizaciones adicionales, la molécula de ácido nucleico comprende al menos la primera, la segunda y la tercera secuencias de ácidos nucleicos como se han definido antes y se construye de modo que la segunda secuencia de ácido nucleico se traduce en un péptido o proteína individual. En diferentes realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende al menos la primera, segunda y tercera secuencias de ácidos nucleicos como se han definido antes y se construye de modo que la segunda y tercera secuencias de ácidos nucleicos se traducen en un péptido o proteína de fusión. La molécula de ácido nucleico se puede construir de modo que el péptido o proteína traducida codificada por la segunda secuencia de ácido nucleico y el péptido o proteína codificada por la tercera secuencia de ácido nucleico estén fusionados. «Fusionado», como se usa en este contexto, significa que los péptidos o proteínas resultantes están directamente conectados entre sí o unidos entre sí por uno o más aminoácidos, péptidos o proteínas, por ejemplo, uno o más sitios de escisión de proteasa y/o marcadores de afinidad.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende al menos la primera, segunda y tercera secuencias de ácidos nucleicos como se han definido antes y se construye de modo que la segunda secuencia de ácido nucleico se traduce en un péptido o proteína individual.

En algunas realizaciones, el al menos un péptido o proteína de interés codificado por la al menos una segunda secuencia de ácido nucleico es un sustrato del sistema de secreción tipo 1, como se describe a continuación, y la molécula de ácido nucleico puede no requerir la presencia de una tercera secuencia de ácido nucleico para la expresión y secreción del péptido o proteína de interés. El sustrato del sistema de secreción tipo 1 puede inducir su exportación por sí mismo. La expresión «un péptido o proteína de interés» como se describe en la presente memoria, cubre cualquier péptido o proteína natural o no natural. En algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés es un péptido o proteína no natural/sintético. Sintético a este respecto significa que la secuencia del péptido o proteína ha sido diseñada artificialmente. Por lo tanto, una secuencia que codifica un péptido o proteína de interés puede comprender una secuencia de ácido nucleico que codifica uno, dos o más péptidos o proteínas naturales. Estos péptidos o proteínas naturales se pueden haber modificado adicionalmente, p. ej., por mutagénesis de la secuencia codificante.

Si el péptido o proteína de interés comprende dos o más péptidos o proteínas naturales, los dos o más péptidos o proteínas pueden estar separados por sitios de escisión de proteasas.

En general, se puede elegir cualquier péptido o proteína como proteína de interés. En algunas realizaciones, la proteína de interés es una proteína que no forma un homodímero u homomultímero. Evitar péptidos o proteínas que autointeraccionan puede ser ventajoso si el péptido o proteína recombinante se va a secretar en el líquido sobrenadante del cultivo celular, porque la formación de complejos de proteínas más grandes puede alterar una exportación de proteína eficaz. Sin embargo, la proteína de interés también puede ser un péptido o proteína que es una subunidad de un complejo de péptido o proteína más grande. Dicho péptido o proteína se puede aislar después de la expresión y opcionalmente la secreción y ser adecuado para una reconstitución *in vitro* del complejo multipéptido o proteína. En algunas realizaciones, la proteína o péptido de interés es un péptido que tiene menos de 100 restos de aminoácidos. Si estos péptidos comprenden pre y/o prosecuencias en su estado natural, después de la traducción, la secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido de interés puede modificar genéticamente para limitar a la secuencia que codifica el péptido maduro. Un péptido ilustrativo es la insulina, p. ej., insulina humana. La secreción de péptidos y proteínas sobreexpresados es especialmente ventajosa cuando el péptido o la proteína son dañinos para la célula hospedante. Por esta razón, la presente invención es particularmente ventajosa para la expresión de lipasas y proteasas que se sabe que son tóxicas para la célula hospedante y, por lo tanto, la expresión de estas proteínas por la síntesis y procedimientos de la invención representa una realización específica de la presente invención.

En diferentes realizaciones, el péptido o proteína de interés es una enzima.

La Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular ha desarrollado una nomenclatura para enzimas, los números EC; cada enzima se describe por una secuencia de cuatro números precedidos por «EC». El primer número clasifica de forma amplia a la enzima en función de su mecanismo.

La nomenclatura completa se puede consultar en <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>.

Por consiguiente, un péptido o proteína de interés según la presente invención se puede elegir de cualquiera de las clases EC1 (Oxidorreductasas), EC2 (Transferasas), EC3 (Hidrolasas), EC4 (Liasas), EC5 (Isomerasas), y EC 6 (Ligasas), y las subclases de las mismas.

En algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés depende del cofactor o alberga un grupo prostético. Para la expresión de dichos péptidos o proteínas, en algunas realizaciones, se puede añadir el cofactor o grupo prostético correspondiente al medio de cultivo durante la expresión.

En ciertos casos, el péptido o proteína de interés es una deshidrogenasa o una oxidasa.

En el caso de que el péptido o proteína de interés sea una deshidrogenasa, en algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés se elige del grupo que consiste en alcohol deshidrogenasas, glutamato deshidrogenasas, lactato deshidrogenasas, celobiosa deshidrogenasas, formiato deshidrogenasas y aldehídos deshidrogenasas.

En caso de que el péptido o proteína de interés sea una oxidasa, en algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés se selecciona del grupo que consiste en citocromo P450 oxidorreductasas, en particular P450 BM3 y mutantes de las mismas, peroxidasas, monooxigenasas, hidrogenasas, monoaminooxidasas, aldehídos oxidasas, xantina oxidasas, aminoácidos oxidasas y NADH oxidasas.

En realizaciones adicionales, el péptido o proteína de interés es una transaminasa o una quinasa.

En caso de que el péptido o proteína de interés sea una transaminasa, en algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés se elige del grupo que consiste en alanina aminotransferasas, aspartato aminotransferasas, glutamato-oxaloacético transaminasas, histidinol-fosfato transaminasas e histidinol-piruvato transaminasas.

En diferentes realizaciones, si el péptido o proteína de interés es una quinasa, el péptido o proteína de interés se elige del grupo que consiste en nucleósido difosfato quinasas, nucleósido monofosfato quinasas, piruvato quinasa y glucoquinasas.

En algunas realizaciones, si el péptido o proteína de interés es una hidrolasa, el péptido o proteína de interés se elige del grupo que consiste en lipasas, amilasas, proteasas, celulasas, nitrilo hidrolasas, halogenasas, fosfolipasas y esterases.

5 En algunas realizaciones, si el péptido o proteína de interés es una liasa, el péptido o proteína de interés se selecciona del grupo que consiste en aldolasas, p. ej., hidroxinitrilo liasas, enzimas dependientes de tiamina, p. ej., benzaldehído liasas y piruvato descarboxilasas.

En diferentes realizaciones, si el péptido o proteína de interés es una isomerasa, el péptido o proteína de interés se elige del grupo que consiste en isomerasas y mutasas.

10 En algunas realizaciones, si el péptido o proteína de interés es una ligasa, el péptido o proteína de interés puede ser una ADN ligasa.

En algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés puede ser un anticuerpo. Este puede incluir una inmunoglobulina completa o fragmento de la misma, cuyas inmunoglobulinas incluyen las diferentes clases e isotipos, tales como IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3, IgM, etc. Sus fragmentos pueden incluir Fab, Fv y F(ab')₂, Fab', y similares.

15 También están contemplados en la presente memoria péptidos y proteínas terapéuticamente activos de interés, p. ej., una citocina.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el péptido o proteína de interés se selecciona del grupo que consiste en citoquinas, en particular interferones humanos o murinos, interleuquinas, factores estimuladores de colonias, factores de necrosis, p. ej., factor de necrosis tumoral y factores de crecimiento.

20 En algunas realizaciones, si el péptido o proteína de interés es un interferón, el péptido o proteína de interés se puede seleccionar del grupo que consiste en interferón alfa, p. ej., alfa-1, alfa-2, alfa-2a y alfa-2b, alfa-2, alfa-16, alfa 21, beta, p. ej., beta-1, beta-1a y beta-1b o gamma.

25 En realizaciones adicionales, el péptido o proteína de interés es un péptido antimicrobiano, en particular un péptido seleccionado del grupo que consiste en bacteriocinas y lantibióticos, p. ej., nisina, catelicidinas, defensinas y saposinas.

También se describen en la presente memoria péptidos o proteínas de interés que son péptidos o proteínas terapéuticamente activos. En algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés es un péptido terapéuticamente activo. En algunas realizaciones, un péptido terapéuticamente activo se puede seleccionar del grupo que consiste en Fuzeon/T20, calcitonina humana, calcitonina de salmón, factor liberador de corticotropina humana, Mab40, Mab42, péptidos asociados con la enfermedad de Alzheimer y exenatida.

30 En algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés es un sustrato de secreción tipo I. Se han comentado o descrito en la bibliografía más de 1000 proteínas como sustratos de secreción tipo I. Muchas de ellas tienen características interesantes para el uso biotecnológico, en particular proteasas y lipasas. Han descrito proteasas y lipasas adecuadas Baumann y col. (1993) *EMBO J* 12, 3357 - 3364; y Meier y col. (2007) *J. BIOL. CHEM.*: 282 (43), pp. 31477-31483.

35 Por supuesto, como ya se ha mencionado anteriormente, la al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido o proteína de interés se puede someter a mutagénesis y conducir así a un péptido mutado o proteína de interés en el nivel de proteína.

40 El término «mutación», como se usa en la presente memoria, se refiere a una variación en la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos de una secuencia de nucleótidos o proteína dada e incluye sustituciones, eliminaciones, truncamientos e inserciones. En un ejemplo específico, la mutación es una mutación puntual, es decir, la sustitución de uno o más nucleótidos y/o aminoácidos en una secuencia dada. Se entiende que si el término «mutación» se usa en relación con una secuencia de proteína, que la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína puede comprender mutaciones o modificaciones múltiples, incluyendo mutaciones silenciosas que, por ejemplo, sirven para aumentar la eficacia de expresión (optimización de codones) sin cambiar la secuencia de aminoácidos. En la presente invención, la mutación es preferentemente la sustitución de uno o dos aminoácidos por otros aminoácidos. Alternativamente o además, la molécula de ácido nucleico puede comprender intercambios de nucleótidos que no alteran la secuencia de proteína codificada, las denominadas mutaciones silenciosas. En algunas realizaciones, las mutaciones, p. ej., mutaciones silenciosas aumentan la eficacia de la expresión y/o secreción del péptido o proteína codificada por la molécula de ácido nucleico. Es importante que las mutaciones pueden inducirse a lo largo de toda la molécula de ácido nucleico de la presente invención. Por lo tanto, las mutaciones pueden no estar limitadas a secuencias que codifican un péptido o proteína. Por consiguiente, también los tramos de secuencias no codificantes se pueden someter a mutagénesis. Este tipo de mutación también está dentro del alcance de la expresión mutación silenciosa. La mutagénesis de secuencias no codificantes puede ser ventajosa, p. ej., para lograr una expresión y/o secreción mejorada de un péptido o proteína codificada por un tramo de secuencia diferente dentro de la molécula de ácido nucleico.

El término «mutagénesis» como se usa en la presente memoria significa que las condiciones experimentales se eligen de modo que el aminoácido que se encuentra naturalmente en una posición de la secuencia dada de una secuencia de proteína se puede sustituir por al menos un aminoácido que no está presente en esta posición específica en la respectiva secuencia de polipéptido natural. El término «mutagénesis» también incluye la modificación (adicional) de la longitud de segmentos de secuencia por eliminación o inserción de uno o más aminoácidos. Por lo tanto, está dentro del alcance de la invención que, por ejemplo, un aminoácido en una posición de secuencia elegida se sustituya por un tramo de tres mutaciones aleatorias, conduciendo a una inserción de dos restos de aminoácidos en comparación con la longitud del respectivo segmento de la proteína de tipo natural. Dicha inserción o eliminación se puede introducir independientemente una de otra en cualquiera de los segmentos de péptido que se pueden someter a mutagénesis en la invención.

El término «mutagénesis aleatoria» significa que no está presente ningún aminoácido individual predeterminado (mutación) en una determinada posición de secuencia, sino que se puede incorporar uno de al menos dos aminoácidos diferentes con una cierta probabilidad en una posición de secuencia predefinida durante la mutagénesis.

La secuencia codificante natural de una secuencia de proteína, es decir, el respectivo segmento génico de una enzima, se puede usar como un punto de partida para la mutagénesis de las posiciones de aminoácidos seleccionadas en la presente invención. Para la mutagénesis de las posiciones de aminoácidos citadas, el experto en la técnica tiene a su disposición los diversos procedimientos convencionales establecidos para la mutagénesis dirigida al sitio (Sambrook, J. y col. (2001) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 3ª Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY). Una técnica usada habitualmente es la introducción de mutaciones mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) usando mezclas de oligonucleótidos sintéticos, que llevan una composición de bases degeneradas en las posiciones de secuencia deseadas. Por ejemplo, el uso del codón NNK o NNS (en la que N = adenina, guanina, citosina o timina, K = guanina o timina, S = adenina o citosina) permite la incorporación de los 20 aminoácidos más el codón de parada ámbar durante la mutagénesis, mientras que el codón VVS limita el número de aminoácidos posibles incorporados a 12, ya que excluye la incorporación de los aminoácidos Cys, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Tyr, Val en la posición seleccionada de la secuencia de polipéptido (V = adenina, guanina o citosina); el uso del codón NMS (en el que M = adenina o citosina), por ejemplo, restringe el número de aminoácidos posibles a 11 en una posición de secuencia seleccionada puesto que excluye la incorporación de los aminoácidos Arg, Cys, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Trp, Val en una posición de secuencia seleccionada. Otra posibilidad es el uso de codones NDT o NDC (en el que D = adenina, guanina o timina) ya que esto proporciona una relación 1:1 entre el número de codones y los aminoácidos codificados, por lo que reduce el esfuerzo de cribado y conduce a una conjunto equilibrado de 12 restos de aminoácidos polares, no polares, aromáticos, no aromáticos, hidrófilos e hidrófobos (Arg, Asn, Asp, Cys, Gly, His, Ile, Leu, Phe, Ser, Tyr, Val (Reetz MT y col., 2008, *ChemBioChem*, 21; 9 (11): 1797-804)).

En relación con esto, se observa que también se pueden incorporar codones para otros aminoácidos (distintos de los 20 aminoácidos naturales habituales) tales como selenocisteína o pirrolisina en una molécula de ácido nucleico de la presente invención. También es posible, como describen Wang, L. y col. ((2001) *Science* 292, 498-500) o Wang, L., y Schultz, PG ((2002) *Chem. Comm.* 1, 1-11) usar codones «artificiales» tales como UAG que normalmente son reconocidos como codones de parada, con el fin de insertar otros aminoácidos no habituales, por ejemplo o-metil-L-tirosina o p-aminofenilalanina.

El uso de unidades estructurales de nucleótidos con especificidad de pares de bases reducida, como por ejemplo inosina, 8-oxo-2'-deoxiguanosina o 6-(2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3,4-dihidro-8H-pirimidino-1,2-oxazina-7-ona (Zaccolo y otros (1996) *J. Mol. Biol.* 255, 589-603), es otra opción para la introducción de mutaciones en un segmento de secuencia elegido.

Otra posibilidad es la llamada mutagénesis de triplete. Este procedimiento usa mezclas de diferentes tripletes de nucleótidos, cada uno de los cuales codifica un aminoácido, para su incorporación en la secuencia codificante (Virnekäs B, Ge L, Plückthun A, Schneider KC, Wellenhofer G, Moroney SE. (1994). *Nucleic Acids Res* 22, 5600-5607).

Una estrategia posible para introducir mutaciones en las posiciones seleccionadas se basa en el uso de dos oligonucleótidos, cada uno de los cuales deriva parcialmente de uno de los correspondientes tramos de secuencia en la que se localiza la posición de aminoácido que va a mutar. Cuando se sintetizan estos oligonucleótidos, un experto en la técnica puede usar mezclas de unidades estructurales de ácidos nucleicos para la síntesis de los tripletes de nucleótidos que corresponden a las posiciones de aminoácidos que van a mutar, de modo que surgen los codones que codifican todos los aminoácidos naturales, lo que finalmente da como resultado la generación de una biblioteca de proteínas. Están disponibles una multitud de procedimientos establecidos para el ligado y clonación (Sambrook, J. y col. (2001), véase antes). Por ejemplo, las secuencias de reconocimiento para endonucleasas de restricción también presentes en la secuencia del vector de clonación se pueden modificar genéticamente en la secuencia de los oligonucleótidos sintéticos. Por lo tanto, después de la amplificación del respectivo producto de la PCR y la escisión enzimática, el fragmento resultante se puede clonar fácilmente usando las correspondientes secuencias de reconocimiento.

También se pueden someter a mutagénesis aleatoria segmentos de secuencia más largos dentro del gen que codifica el péptido o proteína seleccionados para mutagénesis mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa en condiciones de tasa de error aumentada, por mutagénesis química o mediante el uso de cepas bacterianas mutadoras. Dichos procedimientos también se pueden usar para una optimización adicional de la afinidad o especificidad por el objetivo de una muteína de polimerasa. Las mutaciones que se producen posiblemente fuera de los segmentos de mutagénesis experimental a menudo se toleran o incluso pueden demostrar ser ventajosas, por ejemplo, si contribuyen a una mejor eficacia de plegamiento o estabilidad del plegamiento del péptido o proteína mutados. En particular, para secuencias de ácido nucleico largas y difíciles de amplificar, se puede aplicar el protocolo de mutagénesis basado en PCR proporcionado por Reetz y colaboradores (Sanchis J y col., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* noviembre 2008; 81 (2): 387-97).

Como se usa en la presente memoria, la expresión «resto de aminoácido mutado» significa un resto de aminoácido que difiere del resto de aminoácido en la misma posición de la secuencia en el péptido o proteína de tipo natural.

Para algunos péptidos o proteínas de interés, el gen natural o ADNc que codifica el péptido o proteína comprende una secuencia 5' que codifica un péptido señal de secreción. En algunas realizaciones, la secuencia de nucleótidos que codifica este péptido está comprendida en el ADN que codifica el péptido o proteína de interés de la presente invención. En otras realizaciones, esta secuencia de nucleótidos se ha eliminado mediante modificación genética. En realizaciones adicionales, esta secuencia se ha sustituido por un péptido de separación/secreción diferente o marcador de afinidad. La elección del péptido de separación/secreción de sustitución puede depender del organismo hospedante elegido para la expresión de proteínas, la posterior purificación o la aplicación del péptido o proteína de interés. En realizaciones adicionales, la secuencia del péptido o proteína de interés se ha truncado de forma N- y/o C-terminal con respecto a la secuencia de la enzima de tipo natural. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el péptido o proteína de interés comprende una eliminación de al menos un aminoácido N-terminal con respecto a la secuencia de la enzima de tipo natural. En realizaciones adicionales, el péptido o proteína de interés comprende una eliminación de al menos un aminoácido C-terminal en relación con la secuencia de la enzima de tipo natural. En realizaciones alternativas, el péptido o proteína de interés comprende una eliminación de al menos un aminoácido N- y/o C-terminal con respecto a la secuencia de enzima de tipo natural. En algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés comprende una eliminación de al menos 10, 20, 30, 40, 50 o más aminoácidos N- y/o C-terminales en relación con el péptido de tipo natural o la secuencia de proteína.

En algunas realizaciones, una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido o proteína de interés se somete a mutagénesis con el fin de modificar la cinética de plegamiento del péptido o proteína codificada, en particular para ralentizar la cinética de replegamiento de la proteína. Los autores de la invención han encontrado que, en ciertos casos, un mutante con cinética de replegamiento ralentizada es secretado de forma incluso más eficaz que su homólogo natural sin afectar a la estabilidad de la proteína.

Esta mutagénesis se puede lograr por mutación específica del sitio basada en un diseño racional o una mutación aleatoria. Un posible procedimiento es el uso de la PCR propensa a error, que da como resultado mutaciones puntuales aleatorias en un intervalo seleccionado de posiciones de la secuencia del péptido o proteína de interés. La PCR propensa a error se puede llevar a cabo según cualquier protocolo conocido tal como el descrito por Zaccolo y col. (1996) *J. Mol. Biol.* 255, 589-603. Otros procedimientos de mutagénesis aleatoria que son adecuados para dichos fines incluyen la mutagénesis de inserción/eliminación aleatoria (RID) como describen Murakami, h y col. (2002) *Nat. Biotechnol.* 20, 76-81 o la recombinación aleatoria no homóloga (NRR), como describen Bittker, JA y col. (2002) *Nat. Biotechnol.* 20, 1024-1029. Se puede usar en especial el diseño racional, si está disponible la estructura cristalina o la estructura de RMN del péptido o proteína de interés. Una posibilidad puede ser mutar los restos de aminoácidos que inducen un plegamiento rígido del péptido o proteína de interés o tienen, en comparación con otros restos de aminoácidos, una posición bastante fija dentro de la estructura tridimensional.

Los mutantes resultantes se pueden cribar respecto a la cinética de replegamiento deseada usando técnicas espectroscópicas, por ejemplo, espectroscopia de CD.

En algunas realizaciones, el al menos un segundo ácido nucleico codifica un péptido o proteína de interés que se selecciona del grupo que consiste en MBP, lipasa CalB, proteasa SprP, hidrolasa PlA_B, hidrolasa PlA_K, hidrolasa PlB_F, lipasa TesA, Vif, interferón alfa-1 humano, alfa-2, alfa-8, alfa-16, alfa-21, interferón beta humano, interferón gamma humano, interferón alfa murino, interferón gamma murino, IFABP, Cas2, proteína Affibody ZA3, nisina, factor liberador de corticotropina, péptido beta-amiloide, exenatida, Fuzeon/T20, calcitonina de salmón, Mab40, Mab42, lipasa LipA, SprP, la proteína Vif de VIH-1 y calcitonina humana.

En diferentes realizaciones de la presente invención, la molécula de ácido nucleico comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico como se expone en las SEQ ID NO: 66, 71, 74, 79, 84, 89, 93, 98, 103, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 220, 227, 234, 239, 244, 249, 254, 259, 264, 269, 274, 279, 284, 289, 294, 299, 304, 325, 327, 329 y 331 que codifican proteínas de fusión.

En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico definidas antes pueden estar comprendidas en un vector, por ejemplo, un vector de clonación o expresión. En general, las moléculas de ácido nucleico de la invención también pueden ser parte de un vector o cualquier otro tipo de vehículo de clonación, que incluye, pero no se limita

a, un plásmido, un fagémido, un fago, un baculovirus, un cósmido o un cromosoma artificial.

En general, una molécula de ácido nucleico descrita en esta solicitud puede estar operativamente unida a una secuencia reguladora (o secuencias reguladoras) para permitir la expresión de esta molécula de ácido nucleico.

Dichos vehículos de clonación pueden incluir, además de las secuencias reguladoras descritas antes y una secuencia de ácido nucleico de la presente invención, secuencias de replicación y control derivadas de una especie compatible con la célula hospedante que se usa para la expresión, así como marcadores de selección que confieren un fenotipo seleccionable en células transformadas o transfectadas. Se conocen en la técnica un gran número de vectores de clonación adecuados, y están disponibles en el mercado.

En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico descritas en la presente memoria están comprendidas en un vector de clonación. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico descritas en la presente memoria están comprendidas en un vector de expresión.

Los vectores pueden comprender elementos reguladores para la replicación y marcadores de selección. En algunas realizaciones, el marcador de selección se puede seleccionar del grupo que consiste en genes que confieren resistencia a ampicilina, kanamicina, cloranfenicol, tetraciclina, blastidicina, espectinomycin, gentamicina, higromicina y zeocina.

Una molécula de ácido nucleico de la presente invención descrita antes, que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína de interés, si está integrada en un vector, debe estar integrada de modo que se pueda expresar el péptido o proteína de interés. Por lo tanto, un vector de la presente invención comprende elementos de secuencia que contienen información con respecto a la regulación de transcripción y/o traducción, y dichas secuencias están «operativamente unidas» a la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido. Una unión operativa en este contexto es una unión en la que los elementos reguladores de la secuencia y la secuencia que se va a expresar están conectados de una manera que permite la expresión génica. La naturaleza precisa de las regiones reguladoras necesarias para la expresión génica puede variar entre las especies, pero en general estas regiones comprenden un promotor que, en procariotas, contiene tanto el promotor por sí mismo, es decir, los elementos de ADN que dirigen el inicio de la transcripción, como los elementos de ADN que, cuando se transcriben en ARN, señalarán el inicio de la traducción. Dichas regiones promotoras normalmente incluyen secuencias 5' no codificantes implicadas en el inicio de la transcripción y traducción, tales como las cajas -35/-10 y el elemento Shine-Dalgarno en procariotas o la caja TATA, secuencias CAAT y elementos de casquete 5' en eucariotas. Estas regiones también pueden incluir elementos potenciadores o represores, así como secuencias señal y líder traducidas para dirigir el polipéptido natural a un compartimiento específico de una célula hospedante.

Además, las secuencias 3' no codificantes pueden contener elementos reguladores implicados en la terminación transcripcional, poliadenilación o similares. Sin embargo, si estas secuencias de terminación no son funcionalmente satisfactorias en una célula hospedante particular, entonces se pueden sustituir por señales funcionales en esa célula.

Por lo tanto, un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de la invención puede comprender una secuencia reguladora, preferentemente una secuencia promotora. En algunas realizaciones, el promotor es idéntico u homólogo a secuencias promotoras del genoma del hospedante. En dichos casos, las polimerasas endógenas pueden ser capaces de transcribir la secuencia de la molécula de ácido nucleico comprendida en el vector. En diferentes realizaciones, el promotor se selecciona del grupo de promotores débiles, intermedios y fuertes, preferentemente de promotores débiles a intermedios.

En otra realización preferida, un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de la presente invención comprende una secuencia promotora y una secuencia de terminación de la transcripción. Son promotores adecuados para la expresión en procariotas, por ejemplo, el promotor araBAD, el promotor tet, el promotor lacUV5, el promotor CMV, el promotor alfa EF1, el promotor AOX1, el promotor tac, el promotor T7 o el promotor lac. Los ejemplos de promotores útiles para la expresión en células eucarióticas son el promotor SV40 o el promotor CMV. Además, una molécula de ácido nucleico de la invención puede comprender elementos reguladores de la transcripción, p. ej., elementos represores, que permiten la transcripción y traducción reguladas de secuencias codificantes comprendidas en la molécula de ácido nucleico. El elemento de represión se puede seleccionar del grupo que consiste en el represor de Lac, AraC, o MalR.

El vector puede ser eficaz para la expresión de proteínas procariotas o eucariotas. En particular, las moléculas de ácido nucleico de la presente invención pueden estar comprendidas en un vector para la expresión de proteínas procariotas. En algunas realizaciones, el vector es pSU-HlyA o pSU-HlyA1 y tiene una secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 62 o 63, respectivamente. Dichas secuencias de vectores todavía no incluyen la segunda secuencia de nucleótidos que codifica el péptido o la proteína de interés, pero están, no obstante, construidas de modo que dicha secuencia se puede insertar fácilmente usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, el vector se selecciona del grupo que consiste en un vector pET, un vector pBAD, un vector pK184, un vector pMONO, un vector pSELECT, vector pSELECT-Tag, un vector pVITRO, un vector pVITRO,

un vector pVIVO, un vector pORF, un vector pBLAST, un vector pUNO, un vector pDUO, un vector pZERO, un vector pDeNy, un vector pDRIVE, un vector pDRIVE-SEAP, un vector HaloTag®Fusion, un vector pTARGET™, un vector Flexi®, un vector pDEST, un vector pHIL, un vector pPIC, un vector pMET, un vector pPink, un vector pLP, un vector pTOPO, un vector pBud, un vector pCEP, un vector pCMV, un vector pDisplay, un vector pEF, un vector pFL, un vector pFRT, un vector pFastBac, un vector pGAPZ, un vector pIZ/V5, un vector pLenti6, un vector pMIB, un vector pOG, un vector pOpti, un vector pREP4, un vector pRSET, un vector pSCREEN, un vector pSecTag, un vector pTEF1, un vector pTracer, un vector pTrc, un vector pUB6, un vector pVAX1, un vector pYC2, un vector pYES2, un vector pZeo, un vector pcDNA, un vector pFLAG, un vector pTAC, un vector pT7, un vector gateway®, un vector pQE, un vector pLEXY, un vector pRNA, un vector pPK, un vector pUMVC, un vector pLIVE, un vector pCRUZ, un vector Duet, y otros vectores o derivados de los mismos.

Los vectores de la presente invención se pueden elegir del grupo que consiste en vectores de número de copias alto, medio y bajo.

En algunas realizaciones, el vector es el vector pSU que comprende la molécula de ácido nucleico de la presente invención. En algunas realizaciones, el vector pSU comprende la primera secuencia de ácido nucleico y opcionalmente (i) la segunda secuencia de ácido nucleico y/o (ii) la tercera secuencia de ácido nucleico y/o (iii) la cuarta secuencia de ácido nucleico, siendo todas estas secuencias como se han definido antes. Específicamente, el vector pSU puede comprender cualquiera de las combinaciones y arquitecturas específicas de secuencias descritas antes.

El vector se construye de modo que la primera secuencia de ácido nucleico que comprende el fragmento de HlyC o su homólogo no se traduce o se traduce como una secuencia de aminoácidos individual.

Los vectores de la presente invención descritos antes se pueden usar para la transformación o transfección de una célula hospedante con el fin de lograr la expresión de un péptido o proteína que es codificada por una molécula de ácido nucleico descrita antes y comprendida en el ADN del vector. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a una célula hospedante que comprende un vector o molécula de ácido nucleico como se describe en la presente memoria.

También están contempladas en la presente memoria células hospedantes, que comprenden una molécula de ácido nucleico como se describe en la presente memoria integrada en sus genomas. El experto en la técnica conoce los procedimientos adecuados para lograr la integración de la molécula de ácido nucleico. Por ejemplo, la molécula se puede suministrar a las células hospedantes por medio de transferencia de liposomas o infección viral y después la molécula de ácido nucleico se puede integrar en el genoma del hospedante por medio de recombinación homóloga. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico se integra en un sitio en el genoma del hospedante, que media la transcripción del péptido o proteína de la invención codificada por la molécula de ácido nucleico. En diversas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende además elementos que median la transcripción de la molécula de ácido nucleico una vez que la molécula está integrada en el genoma del hospedante y/o que sirven como marcadores de selección.

En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico de la presente invención se transcribe mediante una polimerasa codificada de forma natural en el genoma del hospedante. En diferentes realizaciones, la molécula de ácido nucleico se transcribe mediante una ARN-polimerasa que no es natural para el genoma del hospedante. En dichas realizaciones, la molécula de ácido nucleico de la presente invención puede comprender además una secuencia que codifica una polimerasa y/o el genoma del hospedante se puede modificar genéticamente o la célula hospedante se puede infectar para que comprenda una secuencia de ácido nucleico que codifica una polimerasa exógena.

La célula hospedante se puede elegir específicamente como una célula hospedante capaz de expresar el gen. Además o por otra parte, con el fin de producir un péptido o proteína, un fragmento del péptido o proteína o una proteína de fusión del péptido o proteína con otro polipéptido, el ácido nucleico que codifica el péptido o proteína se puede modificar genéticamente para la expresión en un sistema adecuado. La transformación se puede realizar usando técnicas convencionales (Sambrook, J. y col. (2001), véase antes).

Los organismos hospedantes procariotas o eucariotas que comprenden dicho vector para la expresión recombinante de un péptido o proteína de interés como se describe en la presente memoria también forman parte de la presente invención. Las células hospedantes adecuadas pueden ser células procariotas. En algunas realizaciones, las células hospedantes se seleccionan del grupo que consiste en bacterias Gram positivas y Gram negativas. En algunas realizaciones, la célula hospedante es una bacteria Gram negativa, tal como *E. coli*. En algunas realizaciones, la célula hospedante es *E. coli*, en particular *E. coli* BL21 (DE3) u otros derivados de *E. coli* K12 o *E. coli* B834. En realizaciones adicionales, la célula hospedante se selecciona del grupo que consiste en *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas*, *Serratia marcescens*, *Salmonella*, *Shigella* (y otras enterobacteriáceas), *Neisseria*, *Hemophilus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Helicobacter*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, *Legionella*, bacterias del ácido acético, *Bacillus*, *Bacilli*, *Carynebacterium*, *Clostridium*, *Listeria*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y células *Archaea*. Las células hospedantes eucariotas adecuadas son, entre otras, células CHO, células de insecto, hongos, células de levadura, p. ej., *Saccharomyces cerevisiae*, *S. pombe*, *Pichia*

pastoris.

Las células hospedantes transformadas se cultivan en condiciones adecuadas para la expresión de la secuencia de nucleótidos que codifica un péptido o proteína de la invención. En algunas realizaciones, las células se cultivan en condiciones adecuadas para la expresión y secreción de la secuencia de nucleótidos que codifica un péptido o proteína de la invención.

Para producir el péptido o proteína recombinante de interés, se introduce un vector de la invención en un organismo hospedante procariota o eucariota adecuado mediante tecnología de ADN recombinante (como ya se ha indicado antes). Para este fin, la célula hospedante se transforma primero con un vector que comprende una molécula de ácido nucleico según la presente invención, usando procedimientos convencionales establecidos (Sambrook, J. y col. (2001), véase antes). Después, la célula hospedante se cultiva en condiciones que permiten la expresión del ADN heterólogo y, por lo tanto, la síntesis del polipéptido correspondiente. Posteriormente, el polipéptido se recupera de la célula o del medio de cultivo.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un péptido o proteína recombinante codificada por una molécula de ácido nucleico como se describe en la presente memoria. Estas proteínas pueden comprender un péptido o una proteína de interés fusionados de forma C-terminal con la HlyA o uno de sus fragmentos. Por ejemplo, la HlyA o sus fragmentos que tienen la secuencia peptídica como se expone en las SEQ ID NO: 41-52 y sus fragmentos se pueden fusionar al extremo C de la proteína de interés. Estas fusiones de HlyA son particularmente ventajosas si la proteína de interés va a ser secretada en el espacio extracelular. Por supuesto, en ciertas realizaciones, el péptido o proteína de interés se fusiona de forma C-terminal con al menos un sitio de escisión de proteasa y/o marcador de afinidad y esta entidad se fusiona de forma C-terminal con la HlyA o sus fragmentos. En algunas realizaciones, el péptido o proteína de interés se fusiona de forma N-terminal con al menos un marcador de afinidad y/o sitio de escisión de proteasa y se fusiona de forma C-terminal a la HlyA o sus fragmentos. Por supuesto, el péptido o proteína de interés se puede fusionar con HlyA o sus fragmentos por al menos un sitio de escisión de proteasa y/o marcador de afinidad.

En diferentes realizaciones, el péptido o proteína recombinante comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 46, 68, 73, 76, 81, 86, 91, 95, 100, 105, 113, 117, 122, 127, 132, 137, 142, 147-150, 222, 229, 236, 241, 246, 251, 256, 261, 266, 271, 276, 281, 286, 291, 296, 301, 306, 316 y 333-336.

Para la expresión de los péptidos y proteínas de la presente invención, los expertos en la materia conocen varios protocolos adecuados.

La expresión de un péptido o proteína recombinante de la presente invención se puede lograr mediante el siguiente procedimiento que comprende: (a) introducir una molécula de ácido nucleico o vector de la invención en una célula hospedante, en la que la molécula o vector de ácido nucleico codifica el péptido recombinante o proteína; y (b) cultivar la célula hospedante en un medio de cultivo en condiciones que permitan la expresión del péptido o proteína recombinante.

La etapa (a) se puede llevar a cabo usando técnicas de transformación y transfección adecuadas conocidas por los expertos en la técnica. Estas técnicas normalmente se seleccionan en función del tipo de célula hospedante en la que se va a introducir el ácido nucleico. En algunas realizaciones, la transformación se puede lograr usando electroporación o tratamiento de choque térmico de la célula hospedante.

La etapa (b) puede incluir una etapa de cultivo que permite el crecimiento de las células hospedantes. Alternativamente, dicha etapa que permite el crecimiento de las células hospedantes y una etapa que permite la expresión de la proteína o péptido se puede realizar por separado en cuanto que primero se cultivan las células de modo que crezcan hasta una densidad deseada y después se cultivan en condiciones que permiten la expresión del péptido o proteína de interés. Sin embargo, la etapa de expresión todavía puede permitir el crecimiento de las células.

El procedimiento puede incluir además una etapa de recuperación de la proteína o péptido expresado. La proteína o péptido se puede recuperar del medio de crecimiento, si es secretada, o de las células o de ambos. La recuperación del péptido o proteína puede incluir diferentes etapas de purificación.

En general, se puede usar cualquier medio de cultivo conocido adecuado para el crecimiento del hospedante seleccionado en este procedimiento. En diferentes realizaciones, el medio es un medio rico o un medio mínimo. También se contempla en la presente memoria un procedimiento, en el que las etapas de hacer crecer las células y expresar el péptido o proteína comprenden el uso de diferentes medios. Por ejemplo, la etapa de crecimiento se puede llevar a cabo usando un medio rico que se reemplaza por un medio mínimo en la etapa de expresión. En ciertos casos, el medio se selecciona del grupo que consiste en medio LB, medio TB, medio 2YT, medio sintético y medio mínimo.

En algunas realizaciones, se añade glicerol al medio de cultivo en concentraciones de 0,1 % en v/v hasta 50 % en v/v. La adición de glicerol al medio de crecimiento puede influir positivamente en la cantidad de péptido o proteína

secretada. Sin desear estar sujeto a una teoría específica, se cree que la velocidad de plegamiento de las proteínas y péptidos expresados de forma recombinante en el citoplasma de la célula hospedante de expresión, se reduce debido a la presencia de glicerol en el medio de cultivo. A medida que se reduce la velocidad de plegamiento de péptidos o proteínas intracelulares, aumenta la eficacia de la secreción.

En algunas realizaciones, el procedimiento anterior comprende además la secreción del péptido o proteína recombinante en el medio de cultivo cultivando la célula hospedante en condiciones que permiten la secreción del péptido o proteína recombinante en el medio de cultivo. La expresión «condiciones que permiten la secreción del péptido o proteína recombinante en el medio de cultivo» significa que la temperatura y el medio se eligen de modo que sea secretado el péptido o proteína de interés. En algunas realizaciones, esto implica complementar el medio con un inductor de expresión de proteínas o cambiar un parámetro físico para inducir la expresión de proteínas. Por ejemplo, si el vector que codifica el péptido o la proteína de interés se construye de manera que la secuencia que codifica el péptido o proteína de interés se encuentre bajo control transcripcional, se puede añadir al medio la adición de un sustrato que libera la supresión del control de la transcripción o las condiciones de cultivo se pueden restablecer para inducir la transcripción. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el medio puede complementarse con IPTG, arabinosa, triptófano y/o maltosa, y/o se puede cambiar la temperatura del cultivo y/o el cultivo se puede exponer a luz UV. En diferentes realizaciones, las condiciones que permiten la secreción del péptido o proteína recombinante son las mismas que se usan para la expresión del péptido o proteína.

En algunas realizaciones, la célula hospedante es una célula procariota, tal como *E. coli*, en particular *E. coli* BL21 (DE3) y *E. coli* DH5 α .

Además, en diferentes realizaciones preferidas donde se desea la secreción y la molécula de ácido nucleico o vector de la invención incluye la tercera secuencia de ácido nucleico que codifica HlyA o uno de sus fragmentos, la célula hospedante puede expresar los otros componentes del T1SS. Estos componentes pueden incluir HlyB y HlyD, en los que en algunos casos las dos proteínas son expresadas de forma endógena, mientras que en otros casos las dos proteínas son expresadas de forma recombinante. En el último caso, las moléculas de ácido nucleico que codifican HlyB y/o HlyD pueden estar comprendidas en el vector que alberga la molécula de ácido nucleico de la presente invención. Alternativamente, ambas proteínas están codificadas juntas en uno o dos vectores adicionales. Por ejemplo, HlyB y HlyD pueden estar codificados en un solo vector de expresión que comprende varios sitios de integración para codificar secuencias de ácido nucleico. Dicho vector también puede comprender una molécula de ácido nucleico de la presente invención. Los vectores adecuados pueden ser vectores Duet (Novagen) o derivados de los mismos. El uno o los dos vectores adicionales mencionados anteriormente pueden comprender marcadores de selección que son iguales o diferentes del marcador de selección del vector de la presente invención. Las células hospedantes que comprenden la combinación deseada de vectores de expresión se pueden seleccionar fácilmente si los marcadores de selección de los vectores empleados son diferentes entre sí. En algunas realizaciones, si la célula hospedante no expresa TolC de manera endógena, también puede estar comprendida una molécula de ácido nucleico que codifica TolC en uno de los vectores comprendidos en la célula hospedante o introducirse en el hospedante con un vector adicional. En algunas realizaciones, si se desea la expresión y secreción del péptido o proteína recombinante de la presente invención, la célula hospedante expresa HlyB, HlyD y TolC además del péptido o proteína recombinante de la presente invención. Esto permite la secreción del péptido o proteína recombinante, si el péptido o proteína comprende HlyA, un fragmento C-terminal de la misma, como se ha definido anteriormente, o un homólogo de la misma. Alternativamente, el péptido o proteína recombinante también puede ser secretado si el péptido o proteína de interés se elige del grupo de sustratos del sistema de secreción tipo 1 como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, el cultivo completo de la célula hospedante, p. ej., durante el crecimiento y la expresión, se lleva a cabo en un medio mínimo. En diferentes realizaciones, el procedimiento comprende la secreción del péptido o proteína recombinante y, durante la secreción, la célula hospedante se puede cultivar en un medio mínimo. El medio mínimo es ventajoso si se secreta el péptido o proteína recombinante, ya que el contenido de proteínas, lípidos, carbohidratos, pigmentos e impurezas en este medio se reduce y por lo tanto evita o reduce la necesidad de etapas de purificación exhaustivas.

Además, los autores de la invención encontraron que una complementación del medio de cultivo con sales de metales alcalinotérreos es ventajosa para la secreción del péptido o proteína recombinante de la presente invención. Para una mejora de la secreción, el medio se puede complementar al menos durante la secreción o durante todo el cultivo celular con al menos una sal de metal alcalinotérreo. En algunas realizaciones, la concentración final en el medio está en el intervalo de 1-40 mM. En algunas realizaciones, el medio de secreción se puede complementar con al menos una sal de metal alcalinotérreo seleccionada del grupo que consiste en una sal de magnesio, sal de calcio, sal de estroncio o sal de bario. En algunas realizaciones, el medio de secreción comprende 1-40 mM de una sal de calcio. La concentración total de sal de metal alcalinotérreo 1-40 mM se puede lograr combinando varias sales de diferentes metales alcalinotérreos y/o el mismo metal alcalinotérreo. Si el metal alcalinotérreo se selecciona de sal de magnesio, sal de calcio, sal de estroncio o sal de bario, la composición puede comprender 1-40 mM de una única sal de calcio, estroncio o bario o de combinaciones de varias sales de magnesio, calcio, estroncio o bario, conduciendo a una concentración total en el intervalo de 1-40 mM. En particular, se puede lograr una concentración de sal de calcio en el intervalo de 1-40 mM combinando varias sales de calcio que conducen a una concentración total de 1-40 mM. En algunas realizaciones, las sales de calcio se seleccionan del grupo que consiste en CaCl₂,

CaCO_3 , Ca(OH)_2 , $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$. En una realización específica, el medio contiene iones Ca^{2+} 1-40 mM. Por consiguiente el medio complementado puede ser el medio usado en la etapa de cultivo que permite la expresión y/o secreción del péptido o proteína.

5 En particular, si el péptido o proteína recombinante de la presente invención comprende una o más repeticiones GG de HlyA, la eficacia de la secreción aumenta significativamente si el medio se complementa con sales de metales alcalinotérreos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el péptido o proteína recombinante comprende al menos una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 41-49 o sus fragmentos C-terminales, en la que la secuencia de aminoácidos comprende al menos la secuencia como se expone en la SEQ ID: 49 o sus homólogos que tienen al menos 91 % de identidad de secuencia.

10 En algunas realizaciones, el péptido o proteína recombinante expresado es un péptido o proteína recombinante como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, la proteína expresada y secretada se selecciona del grupo de proteínas y péptidos descrito anteriormente.

15 En diferentes realizaciones, el procedimiento también abarca la purificación del péptido o proteína recombinante, en la que el péptido o proteína recombinante se purifica usando un procedimiento seleccionado de cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa, cromatografía de exclusión por tamaño molecular y sus combinaciones.

20 En varias realizaciones, el procedimiento puede comprender el tratamiento del péptido o proteína recombinante con una proteasa adecuada para la escisión de un sitio de escisión de proteasa dentro del péptido o proteína recombinante. En algunas realizaciones, el péptido o proteína recombinante se purifica antes de la escisión proteolítica usando uno o más procedimientos descritos anteriormente. También después de la escisión del péptido o proteína recombinante, el procedimiento puede comprender una etapa de purificación adicional como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el péptido o proteína recombinante se purifica, se somete a escisión proteolítica y el péptido o proteína de interés se purifica adicionalmente.

25 Después de la purificación y/o secreción del péptido o proteína de la presente invención, en particular del péptido o proteína de interés, el péptido o proteína se puede fusionar a un resto que prolonga la semivida en el suero del péptido o proteína. Dichos restos son bien conocidos en la técnica y los expertos en la técnica pueden recurrir a la práctica habitual para identificar restos adecuados. Los restos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a una parte Fc de una inmunoglobulina, un dominio CH3 de una inmunoglobulina, un dominio CH4 de una inmunoglobulina, albúmina o un fragmento de albúmina, un péptido de unión a albúmina, una proteína de unión a albúmina, transferrina, una molécula de polialquilenglicol, hidroxietil-almidón, ácido palmítico y otras moléculas de ácidos grasos. La fusión puede ser en el extremo N o C, pero también puede ser en una cadena lateral de aminoácido que sea susceptible de dicha modificación, incluyendo las cadenas laterales de cisteína, lisina, serina, treonina, ácido glutámico y ácido aspártico.

35 En varias otras realizaciones, los restos de cisteína en la secuencia polipeptídica del péptido o proteína de la presente invención, p. ej., el péptido o proteína de interés, se pueden mutar a otros aminoácidos o eliminar, por ejemplo, para evitar la formación de puente disulfuro. En otras realizaciones, el péptido o proteína de la invención puede incluir uno o más aminoácidos que están mutados a restos de cisteína con el fin de generar sitios de acoplamiento para modificaciones, por ejemplo para la conjugación con otros compuestos, tales como polietilenglicol (PEG), biotina, péptidos o proteínas, o para la formación de enlaces disulfuro que no se encuentran de forma natural. Por lo tanto, el procedimiento descrito antes también puede comprender el acoplamiento de compuestos, tales como polietilenglicol (PEG), biotina, péptidos o proteínas, o para la formación de enlaces disulfuro que no se encuentran de forma natural.

45 Se describe además en la presente memoria el uso de un vector o molécula de ácido nucleico como se describe en la presente memoria, para la expresión de un péptido o proteína recombinante. El vector se puede usar para la expresión y secreción de un péptido o proteína recombinante. La expresión o expresión y secreción se pueden lograr usando el procedimiento descrito en la presente memoria.

50 Se describe además en la presente memoria que la secreción de un péptido o proteína de interés se puede lograr y/o mejorar en comparación con otros sistemas de secreción si la secuencia que codifica el péptido o proteína de interés está comprendida en una molécula de ácido nucleico en la que en 3' respecto a esta secuencia que codifica el péptido o proteína de interés, está presente una secuencia que codifica un fragmento de HlyA específico, en la que el fragmento consiste en la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 34 o su complementaria. Las proteínas de fusión codificadas por estas moléculas nucleicas son secretadas más eficazmente que las proteínas de fusión conocidas que usan sistemas de secreción tipo 1. Además, las proteínas de fusión de la presente invención son secretadas más eficazmente que las proteínas de fusión que implican otros sistemas de secreción. Además, la secreción de las proteínas de fusión de la presente invención por el sistema de secreción tipo 1, permite la exportación directa de las proteínas de fusión al entorno extracelular y evita el daño proteolítico de estas proteínas de fusión y aumenta la estabilidad de las proteínas de fusión en el espacio extracelular.

Se describe en la presente memoria una molécula de ácido nucleico que comprende o consiste en una primera

secuencia de ácido nucleico, en la que dichas primeras secuencias de ácido nucleico tienen la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 34 o su complementaria. Alternativamente, la primera secuencia de ácido nucleico puede tener una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 %, al menos 80, al menos 90, al menos 95, al menos 97,5, al menos 99 o al menos 99,5 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 34 o su complementaria. Puede tener una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 o uno de sus homólogos. El homólogo de la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 46 comparte al menos 80, preferentemente 90, más preferentemente 91, incluso más preferentemente 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y puede tener la misma longitud.

La molécula de ácido nucleico no incluye la secuencia de longitud completa que codifica la HlyA, como se expone por ejemplo en la SEQ ID NO: 29. La molécula de ácido nucleico puede no codificar una proteína de longitud completa HlyA o uno de sus fragmentos diferente de la expuesta en la SEQ ID NO: 46 o su homólogo. Esto significa que la secuencia de nucleótidos puede tener al menos 70, 80, 90, 95, 97,5, 99 o 99,5 % de identidad de secuencia con la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 34 y todavía codifica el polipéptido de SEQ ID NO: 46 o uno de sus homólogos.

Una molécula de ácido nucleico puede por lo tanto comprender o consistir en la primera secuencia de ácido nucleico como se ha definido antes y una segunda secuencia de ácido nucleico, en la que la segunda secuencia de ácido nucleico codifica al menos un péptido o proteína de interés. La segunda secuencia de ácido nucleico puede estar situada en 5' o 3' de la primera secuencia de ácido nucleico, pero preferentemente está en 5' de la primera secuencia de ácido nucleico. Ambas secuencias pueden estar directamente adyacentes entre sí o estar conectadas por una secuencia conectora.

La segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido o proteína de interés se puede definir como se ha descrito antes en conexión con los otros aspectos de la invención, en particular, las construcciones de ácido nucleico que comprenden fragmentos de secuencia de HlyC.

La molécula de ácido nucleico puede comprender además al menos una tercera secuencia de ácido nucleico que codifica un marcador de afinidad y/o un sitio de escisión de proteasa, en la que la al menos una tercera secuencia de ácido nucleico está operativamente unida al extremo 5' y/o 3' de la primera molécula de ácido nucleico y/o la al menos una segunda molécula de ácido nucleico. La tercera secuencia de ácido nucleico se define similar a la cuarta secuencia de ácido nucleico descrita anteriormente en conexión con las moléculas de ácido nucleico que contienen el fragmento de HlyC.

La molécula de ácido nucleico puede comprender o consistir en una secuencia de ácido nucleico como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 67, 72, 75, 80, 85, 90, 94, 99, 104, 111, 116, 121, 126, 131, 136, 141, 146, 221, 228, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 315, 326, 328, 330 y 332.

La molécula de ácido nucleico puede comprender al menos la primera y la segunda secuencias de ácidos nucleicos como se han definido antes y se puede construir de manera que la primera secuencia de ácido nucleico se traduce en un péptido o proteína individual. La molécula de ácido nucleico puede comprender al menos la primera y la segunda secuencias de ácidos nucleicos como se ha definido antes y se puede construir de manera que la primera y la segunda secuencias de ácidos nucleicos se traducen en un péptido o proteína de fusión. La molécula de ácido nucleico se puede construir de modo que una vez que se traduce la secuencia de ácido nucleico, se fusionan el péptido o proteína codificada por la primera secuencia de ácido nucleico y el péptido o proteína codificada por la segunda secuencia de ácido nucleico. «Fusionado», como se usa en este contexto, significa que los péptidos o proteínas resultantes están directamente conectados entre sí o unidos por uno o más aminoácidos, péptidos o proteínas, p. ej., uno o más sitios de escisión de proteasas y/o marcadores de afinidad.

Las moléculas de ácido nucleico pueden estar comprendidas en vectores que se definen como se ha descrito antes en conexión con las otras construcciones de ácido nucleico de la invención. De forma similar, estas moléculas de ácido nucleico y vectores pueden estar comprendidos en células hospedantes, como se ha definido. También se describen en la presente memoria los péptidos o proteínas recombinantes codificados por estas moléculas de ácido nucleico. Estos péptidos o proteínas recombinantes pueden comprender o consistir en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 46, 68, 73, 76, 81, 86, 91, 95, 100, 105, 113, 117, 122, 127, 132, 137, 142, 147-150, 222, 229, 236, 241, 246, 251, 256, 261, 266, 271, 276, 281, 286, 291, 296, 301, 306, 316 y 333-336.

Se describe además en la presente memoria un procedimiento para la expresión de un péptido o proteína recombinante que usa las moléculas de ácido nucleico descritas anteriormente que puede comprender las etapas de:

(a) introducir una molécula de ácido nucleico o un vector como se ha descrito antes en una célula hospedante adecuada, en la que la molécula de ácido nucleico o vector codifica el péptido o proteína recombinante; y

(b) cultivar la célula hospedante en un medio de cultivo en condiciones que permiten la expresión del péptido o proteína recombinante y opcionalmente la secreción del péptido o proteína recombinante en el medio de cultivo.

El procedimiento se puede definir además como los otros procedimientos de la invención descritos anteriormente. Específicamente, el procedimiento puede comprender además recuperar el péptido o proteína expresado de la célula hospedante y/o del medio de cultivo. Además, la célula hospedante puede ser una célula procariota; y/o la célula hospedante puede expresar HlyB y HlyD; y/o la expresión se puede llevar a cabo en un medio de cultivo mínimo; y/o el medio de cultivo puede comprender Ca^{2+} 1-40 mM; y/o el péptido o proteína recombinante expresado puede ser el péptido o proteína recombinante descrito anteriormente y comprender o consistir en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 46, 68, 73, 76, 81, 86, 91, 95, 100, 105, 113, 117, 122, 127, 132, 137, 142, 147-150, 222, 229, 236, 241, 246, 251, 256, 261, 266, 271, 276, 281, 286, 291, 296, 301, 306, 316 y 333-336; y/o el péptido o proteína recombinante se puede purificar usando un procedimiento seleccionado de cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa, cromatografía de exclusión por tamaño molecular y sus combinaciones; y/o el procedimiento puede comprender el tratamiento del péptido o proteína recombinante con una proteasa adecuada para la escisión de un sitio de escisión de proteasa dentro del péptido o proteína recombinante; y/o el procedimiento puede comprender una etapa de escisión seguida de purificación del péptido o proteína recombinante.

Se entiende que las realizaciones específicas descritas anteriormente en relación con los procedimientos de expresión de proteínas y péptidos usando las moléculas de ácido nucleico que contienen HlyC/gap también están dirigidas a la aplicación a los procedimientos de expresión de proteínas y péptidos que usan las moléculas de ácido nucleico que contienen el fragmento de HlyA específico.

Ejemplos

Materiales y procedimientos

Expresión del hospedante: *Escherichia coli* BL21 (DE3) (Novagen)

Plásmidos para la expresión de HlyB y HlyD: pSJ37 HlyB,D o pK184 HlyB,D se han descrito previamente en Jenewein, S. (2008), Dissertation Heinrich-Heine-University Düsseldorf y Bakkes y col. (2010) JBC; 285 (52): 40573-80, respectivamente.

Todos los oligonucleótidos se adquirieron en Eurofins MWG.

Las secuencias de nucleótidos de codones optimizados que codifican la exenatida, calcitonina humana, calcitonina de salmón, Fuzeon y factor liberador de corticotropina humana se adquirieron en Genscript. La secuencia de nucleótidos que codifica la HlyC del plásmido pHly152 se adquirió en Genscript.

Todas las enzimas se adquirieron en NEB, Clontech, Invitrogen o Fermentas.

Protocolo de expresión

1. Transformación de células químicamente competentes con un vector de expresión que codifica el péptido o proteína de interés y siembra en placa de las células transformadas en placas de agar LB que comprenden antibiótico(s) adecuado(s) para la selección de las células transformadas.

2. Incubación de las placas de agar durante la noche a 37 °C.

3. Inoculación en medio 2YT que comprende antibióticos de una sola colonia de la placa de agar para cultivo de una noche.

4. Incubación a 37 °C y agitación del cultivo durante la noche.

5. Inoculación en el cultivo principal que comprende medio 2YT y opcionalmente CaCl_2 5 mM, del cultivo de una noche dando como resultado una DO_{600} de 0,01 - 0,2 (matraces +/- deflectores, dependiendo de la proteína que se va a secretar)

6. Incubación del cultivo a 37 °C a diferentes rpm, dependiendo de la identidad del péptido o proteína de interés.

7. Inducción de la expresión del péptido o proteína de interés con IPTG 1 mM a una DO_{600} de 0,4 - 1,0.

8. Incubación de los cultivos durante 4 - 8 horas, dependiendo de la proteína que se va a expresar.

9. Centrifugación de las células durante 30 min a 50.000 g y 4 °C.

10. Lisis de las células bacterianas.

11. Purificación cromatográfica por FPLC usando una columna de exclusión por tamaño molecular (Superdex 75 16/60) para separar la proteína de interés de otros componentes de lisado.

Protocolo de expresión y secreción

1. Transformación de células químicamente competentes con un vector de expresión que codifica el péptido o proteína de interés fusionado con un sustrato de secreción, p. ej., pSU-A1 + péptido/proteína de fusión, y un vector de expresión que codifica HlyB y HlyD y siembra de las células transformadas en placas de agar LB que comprenden antibiótico(s) adecuado(s) para la selección de las células transformadas, p. ej., ampicilina y kanamicina.

2. Incubación durante la noche a 37 °C.

3. Inoculación en medio 2YT que comprende antibióticos de una única colonia para un cultivo de una noche.

4. Incubación a 37 °C y agitación del cultivo durante la noche.

5. Inoculación en el cultivo principal y opcionalmente CaCl₂ 5 mM, del cultivo de una noche dando como resultado una DO₆₀₀ de 0,01 - 0,2 (matraces +/- deflectores, dependiendo de la proteína que se va a secretar).

6. Incubación del cultivo a 37 °C a diferentes rpm, dependiendo de la identidad del péptido o proteína de interés.

7. Inducción de la expresión del péptido o proteína de interés fusionado con un sustrato de secreción y del complejo de transporte, que consiste en HlyB y HlyD, codificado por pSJ37 o pK184 HlyB, D (ToIC, la tercera proteína de este complejo de transporte es expresada consecutivamente de forma endógena en E. coli) con IPTG 1 mM a una DO₆₀₀ de 0,4 - 1-0-

8. Incubación de los cultivos durante 4 - 8 horas, dependiendo de la proteína que se va a secretar.

9. Opcionalmente: centrifugación de las células durante 30 min a 50.000 g y 4 °C.

10. Concentración del medio sin células.

11. Opcionalmente: purificación cromatográfica por FPLC usando una columna de exclusión por tamaño molecular (Superdex 75 16/60) para separar los componentes restantes del medio.

Ejemplo 1: clonación de fragmentos de HlyA

Todos los procedimientos de clonación se hicieron con el kit *InFusionAdvantage Cloning Kit* (ClonTech). Los procedimientos generales de biología molecular son bien conocidos por los expertos en la técnica (Sambrook y col., 2001, véase antes).

En resumen, la clonación de pSU-HlyA1 se llevó a cabo como sigue: el plásmido parental pSU-HlyA de longitud completa (SEQ ID NO: 62) que comprende la secuencia que codifica el fragmento HlyC y la secuencia *gap* (SEQ ID NO: 12) y HlyA (SEQ ID NO: 29) se amplificó con los oligonucleótidos pSU HlyA_{lin_for} (5'-TATATTAATTTAAATGATAGCAATCTTACTG-3', SEQ ID NO: 53) y pSU HlyA_{lin_rev} (5'-TTAATTACCTCTTAACCAGTTAATG-3', SEQ ID NO: 54) para generar un plásmido linealizado. El gen que codifica HlyA1 se amplificó a partir del mismo plásmido (pSU-HlyA) con los oligonucleótidos pSU-HlyA1_{for} (5'-TTAAGAGGTAATTAATGGGAAATTCCTTGCAAAAAATG-3', SEQ ID NO: 55) y pSU-HlyA1_{rev} (5'-ATTTAAATTAATATATTATGCTGATGTGGTCAG-3', SEQ ID NO: 56) que contienen alargamientos 5' de 15 pb, que son complementarios de los extremos del vector linealizado para permitir la reacción de In-Fusion. Los productos de PCR extraídos en gel de ambas reacciones separadas se usaron para la reacción de In-Fusion como se describe en el manual (ClonTech). El vector resultante pSU-HlyA1 tenía la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 63. La secuencia que codifica HlyA1 corresponde a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 34. La proteína codificada (SEQ ID NO: 46) comprende 3 repeticiones GG conservadas.

Todos los demás fragmentos C-terminales de HlyA en pSU se generaron de la misma manera usando un cebador directo adaptado para la amplificación del inserto deseado.

Otros ejemplos de construcciones eran 7 repeticiones GG de HlyA, 4 repeticiones GG de HlyA, 2 repeticiones GG de HlyA, 1 repetición GG de HlyA, repetición GG no conservada de HlyA, no repetición GG de HlyA (secuencias codificantes SEQ ID NO: 32, 33, 35, 36, 37 y 38, las secuencias polipeptídicas correspondientes SEQ ID NO: 44, 45, 47, 48, 49 y 50).

En caso de que se desee la generación de un fragmento C-terminal, que carezca de hasta los últimos 8 aminoácidos C-terminales de la cadena polipeptídica de HlyA, el cebador inverso se puede ajustar en consecuencia.

Se usaron estrategias análogas para la generación de las correspondientes construcciones de vectores pSU que carecían de la secuencia que codifica el fragmento de HlyC y la secuencia de *gap* y la clonación de las correspondientes construcciones de vectores pBAD o construcciones de vectores pET, respectivamente.

Ejemplo 2: optimización del marcador del sustrato de secreción:

Con el fin de optimizar la expresión y secreción del péptido o proteína de interés, primero se investigó la expresión y

secreción del sustrato de secreción HlyA y sus fragmentos. Se generaron varias construcciones de truncamiento de HlyA basadas en el vector pSU con el fin de identificar el fragmento de HlyA que confiere al péptido o proteína de interés la mejor expresión y perfil de secreción. Por lo tanto, se cotransformaron células de *E. coli* BL21 (DE3) con el vector pK184 HlyB,D que codifica HlyB y HlyD y el vector pSU que codifica HlyA o su fragmento, y se sembraron en una placa de agar. La expresión de la proteína se llevó a cabo como se ha detallado antes. Después de 5 h, las células se sedimentaron por centrifugación y el medio de cultivo se guardó para una posterior investigación. Se cargó una parte alícuota de 16 µl de cada cultivo de expresión en un gel de SDS sin purificación previa. Después del desplazamiento en el gel, las bandas de proteína se detectaron usando tinción con azul brillante de Coomassie. Los resultados se muestran en la figura 2. Las bandas 1-8 corresponden a las proteínas codificadas por las secuencias de nucleótidos expuestas en las SEQ ID NO: 29, 32-38 (las secuencias de proteínas se exponen en las SEQ ID NO: 41, 44-50), con las proteínas codificadas por las SEQ ID NO: 32-38 y que tienen la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NO: 44-50 que tienen una metionina de inicio adicional en la cadena polipeptídica. Como muestra la figura 3, todos los marcadores de sustrato de secreción se expresaron y secretaron con éxito. Los mejores resultados se obtuvieron para HlyA1 (banda 4, SEQ ID NO: 34 y 46).

Ejemplo 3: análisis de la construcción de expresión de HlyA1

Durante la secuenciación de las construcciones de HlyA descritas antes, se descubrió que el vector parental pSU-HlyA comprendía una secuencia de nucleótidos no traducida entre la región promotora y la secuencia que codifica HlyA, y que esta secuencia también se ha pasado a los vectores que codifican la fragmentos de HlyA descritos antes. Esta estructura se resalta en la figura 3 para la construcción de HlyA1. Como se indica, el ARNm resultante de la transcripción del vector comprende un fragmento de HlyC no traducido y una secuencia *gap* (que corresponde a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 12). Estas secuencias derivan probablemente de una clonación no basada en PCR de HlyA que condujo a la integración de otros elementos del operón de hemolisina, en concreto un fragmento de la secuencia que codifica HlyC y la secuencia *gap* entre el elemento que codifica HlyC y HlyA. Para la estructura de este operón de hemolisina en particular, véase la figura 1.

Con el fin de analizar adicionalmente la construcción de expresión de HlyA1 y la relevancia de las secuencias no traducidas adicionalmente integradas que tienen una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 159, se llevaron a cabo experimentos adicionales comparando la expresión y secreción de HlyA1 con o sin la presencia de la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 12 y los resultados se compararon con la construcción de HlyAc publicada previamente (pSOI-HlyAc, Bakkes y col. (2010) *J. Biol. Chem.*; 285 (52): 40573-80, que comprende una secuencia que codifica un fragmento de un sustrato del sistema de secreción de tipo 1 HlyA relacionado lejanamente, un marcador de His y un sitio de escisión de TEV en el vector pBAD). Los resultados se muestran en la figura 4, en la que la figura 4A muestra un gel de SDS teñido en el que se han cargado líquidos sobrenadantes de cultivo celular, mientras que la figura 4B muestra un gel de SDS teñido en el que se ha cargado el lisado bruto de las células correspondientes. Banda 1: pSOI-HlyAc (Bakkes y col. (2010) *J. Biol. Chem.*; 285 (52): 40573-80, que comprende una secuencia que codifica un fragmento de un sustrato del sistema de secreción tipo 1 relacionado con HlyA, un marcador His y un sitio de escisión de TEV en el vector pBAD), banda 2: pSOI-HlyA1 (que codifica HlyA1 (SEQ ID NO: 34, 46), vector pBAD), bandas 3 y 4: pSOI-HlyA1 + fragmento de HlyC + *gap* (vector que comprende el mismo inserto que pSU-HlyA1), banda 5: pSU-HlyA1 (vector que comprende el fragmento de HlyC y secuencia *gap*; SEQ ID NO: 63), bandas 6 y 7: pSU-HlyA1 menos fragmento de HlyC y *gap* (vector pSU que comprende la secuencia de inserción que codifica HlyA1 solamente (SEQ ID NO: 176)), bandas 8 y 9: pSU-HlyA1 + *gap* (vector pSU que comprende las secuencias que codifican HlyA1 y que corresponden a la secuencia *gap* (SEQ ID NO: 2 y 34)), y banda 10: pSU-HlyAc (vector pSU que comprende el fragmento de HlyC y la secuencia *gap* (SEQ ID NO: 12) 5" respecto a la secuencia que codifica HlyAc).

Como se puede concluir de la comparación de la banda 5 con la banda 10, HlyA1 se expresa y secreta mucho más eficazmente que la HlyAc descrita previamente. Además, la comparación de las bandas 6 y 7 con la 8 y 9 muestra que la presencia de la secuencia de *gap* 5" respecto a la secuencia que codifica HlyA1 es ventajosa para la expresión y secreción de HlyA1. La expresión es incluso mayor si el vector comprende tanto el fragmento de HlyC como la secuencia *gap* (véase la banda 5 y bandas 6 y 7). Además, HlyA1 se expresa y secreta eficientemente si el vector pBAD carece del fragmento de HlyC y la secuencia *gap* (banda 2). Sin embargo, la expresión aumenta si estas dos secuencias están integradas en el vector pBAD (bandas 3 y 4). Por lo tanto, los autores de la invención encontraron que el uso de HlyA1 es ventajoso con respecto a la HlyAc descrita previamente. Además, la presencia de la secuencia que codifica el fragmento de HlyC y la secuencia de *gap* 5" respecto a la secuencia que codifica HlyA1 o HlyAc aumenta la expresión y secreción de ambas proteínas. Por lo tanto, se puede concluir que estas secuencias potencian la expresión de péptidos y proteínas en general. Además, la secuenciación del plásmido pSU puso de manifiesto que el vector comprende un origen de replicación homólogo a los orígenes de número de copias bajo, mientras que pBAD es un vector de número de copias de bajo a intermedio. Por lo tanto, el uso del vector pSU es particularmente ventajoso frente al pBAD en presencia del fragmento de HlyC y la secuencia *gap* (compárese la expresión de HlyA1 en las bandas 3 y 4 con la banda 5 y las bandas 6 y 7) y parece que el uso de vectores de número de copias bajo es particularmente ventajoso en combinación el con fragmento de HlyC y la secuencia *gap*.

Ejemplo 4: expresión/secreción de HlyA1

Con el fin de determinar la expresión media y la velocidad de secreción para HlyA1 (SEQ ID NO: 46), se llevaron a

cabo en paralelo varios cultivos que comprendían esta construcción de expresión (SEQ ID NO: 63), como se ha descrito antes. 5 horas después de la inducción de la expresión (la DO_{600} del medio era aproximadamente 5), los protocolos de expresión se han dado anteriormente, las células se separaron del líquido sobrenadante del cultivo celular y se cargaron 16 μ l de líquido sobrenadante en un gel de SDS-PAGE. En paralelo, se cargó un segundo gel de SDS-PAGE con cantidades definidas de una dilución de BSA. Después de completar la electroforesis, ambos geles se tiñeron con azul brillante Coomassie (Fig. 5). Usando un procedimiento densitométrico, las intensidades de tinción del gel de BSA sirvieron como una calibración aproximada para la evaluación de las bandas detectadas en el gel de HlyA y la determinación de las cantidades de proteína secretada. La cuantificación puso de manifiesto que se secretaron entre 625 - 930 mg de HlyA1 por litro de medio de cultivo, que corresponde a aproximadamente 200 mg/DO y litro de cultivo celular, que es aproximadamente 30 veces mayor que los resultados publicados anteriormente para la HlyAc (Bakkes y col. (2010) *J. Biol. Chem.*; 285 (52): 40573 - 80).

Ejemplo 5: purificación de HlyA1

Una muestra de 50 ml del líquido sobrenadante de cultivo celular descrito antes se sometió a cromatografía de exclusión por tamaño molecular. Se tomaron fracciones de 3 ml y se analizaron usando SDS-PAGE. Se obtuvieron 550 μ l de HlyA1 con una concentración de proteína de 20,5 mg/ml. Los resultados demuestran que se obtuvo una muestra homogénea de HlyA1 después de la cromatografía de exclusión por tamaño molecular (datos no mostrados).

Ejemplo 6: expresión de HlyA1 en medio mínimo

HlyA1 se expresó y secretó en un medio mínimo, ya que esto reduce los esfuerzos de purificación. Se recogieron los cotransformantes de *E. coli* BL21 (DE3) pSU-HlyA1 (SEQ ID NO: 63) + pk184 HlyB,D (Jenewein, Bakkes y col., véase antes) de la placa de agar descrita antes y se cultivaron durante la noche. Se transfirió una parte alícuota de cada cultivo a medio de cultivo de expresión que comprendía medio mínimo complementado con los antibióticos adecuados, conduciendo a una DO_{600} de 0,1. Cuando los cultivos alcanzaron una DO_{600} de 0,6, se indujeron la expresión y la secreción usando IPTG y el cultivo continuó durante otras 5 horas, alcanzando una DO_{600} de 1,4. Después las células se separaron del medio de cultivo por centrifugación. Se cargó una parte alícuota de 16 μ l de cada líquido sobrenadante de cultivo celular y lisado de células enteras de cultivos seleccionados en un gel de SDS. La cuantificación puso de manifiesto que HlyA1 se secretó en un nivel de 100 mg/DO (Figura 6).

Ejemplo 7: construcción de proteínas de fusión de HlyA1

Con el fin de investigar la eficacia de la expresión y la secreción asistida por HlyA1 de péptidos o proteínas de interés, se generaron varias proteínas de fusión de HlyA1. Por lo tanto, el vector pSU-HlyA1 (SEQ ID NO: 63) se usó como sitio de integración de la secuencia que codifica el péptido o proteína de interés. Las secuencias que codifican los péptidos o proteínas de interés se integraron entre el codón de inicio de HlyA1 y el resto de la secuencia de HlyA1.

Clonación del interferón alfa 2b [*Homo sapiens*]

Se amplificó pSU-HlyA1 con los oligonucleótidos pSU HlyA1_lin_for (5'-GGAAATTCTCTTGCAAAAAATGTATTA-3', SEQ ID NO: 57) y pSU HlyA1_lin_rev (5'-CATTTAATTACCTCTTAACCAAGTTAATG-3', SEQ ID NO: 58) para generar un plásmido linealizado.

En general, los genes de interés se amplificaron a partir de un ADN molde con oligonucleótidos cebadores que se reasocian con el primer codón después del ATG de inicio (directo) y hasta el último aminoácido que carece del codón de parada (inverso). Los oligonucleótidos cebadores comprendían 15 pb adicionales de la secuencia 5'-AGAGGTAATTAAATG-3' (directo, SEQ ID NO: 160) y 5'-TGCAAGAGAATTTCC-3' (inverso, SEQ ID NO: 161) en sus extremos 5' ' para generar fragmentos que tienen extremos homólogos al vector pSU-HlyA1 linealizado.

Para la amplificación del gen de IFN α 2 se eligió como molde un vector que comprende la secuencia de interferón alfa 2 que codifica IFN α 2 (GenBank: n.º de acceso: NP_000596, versión: NP_000596.2 GI: 11067751, número de acceso de Uniprot: Q86UP4 (Última modificación el 27 de julio de 2011. Versión 48). Se usaron los siguientes oligonucleótidos en la reacción de amplificación:

pSU-IFN2a_para

(AGAGGTAATTAAATGTGTGATCTGCCGCACTC, SEQ ID NO: 59) y

pSU-IFN2a_rev

(TGCAAGAGAATTTCTTCTTACTTCTTAACTTTCTTGCAAGTTT, SEQ ID NO: 60).

Para la construcción de una proteína de fusión que comprende un sitio de escisión del factor Xa entre HlyA1 y el interferón alfa 2, la reacción de amplificación se llevó a cabo con el mismo cebador directo y el siguiente inverso:

5' - TGCAAGAGAATTTCCACGGCCATCAATTTCTTACTTCTTAACTTTCTTGCAAGTTT-3' (SEQ ID NO: 61)

Las letras subrayadas marcan los codones que codifican el sitio Xa (secuencia de aminoácidos codificada, inversa y complementaria: IDGR), la **letra negrita** corresponde al final del pSU-A1 linealizado con el ATG de inicio, las *letras en cursiva* corresponden al final del pSU-HlyA1 linealizado que comprende el gen de HlyA1.

5 La reacción de In-Fusion se llevó a cabo según el manual (ClonTech) con productos de PCR extraídos con gel. La construcción de ácido nucleico resultante que comprende el fragmento de HlyC y la secuencia *gap*, interferón alfa 2 y HlyA1, tenía una secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 125 y codificaba una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 127.

10 Del mismo modo, la calbindina (CalB), precursor del beta-amiloide Mab40, precursor del beta-amiloide Mab42, proteína de unión al péptido de Alzheimer (Zab3), exenatida, Fuzeon, calcitonina humana, calcitonina de salmón, factor liberador de corticotropina humana, factor liberador de corticotropina humano dimérico, interferón gamma humano, interferón gamma murino, nisina, ifnar12, ifnar34 e IFABP, se clonaron usando los siguientes cebadores para dar la secuencia codificante y la secuencia de proteína indicadas. Habitualmente, el vector de ADN que comprende un gen que codifica el péptido o proteína de interés servía como molde para la reacción de amplificación, excepto para exenatida, calcitonina humana, calcitonina de salmón, Fuzeon y factor liberador de corticotropina humana donde el ADN sintético servía como molde. En las secuencias de nucleótidos sintéticas se llevó a cabo la optimización de codones para la expresión en *E. coli*.

Péptido/proteína de interés	Proteína de tipo natural, número de acceso número de versión, fecha	Construcción	Cebador directo SEQ ID NO:	Cebador inverso SEQ ID NO:	Secuencia de inserto del vector/ secuencia codificante SEQ ID NO:	Secuencia de proteína/ SEQ ID NO:
CalB	Acceso P41365 Versión P41365.1 GI: 1170790, PLN 31-MAY-2011	HlyCfragm-gap-CalB-HlyA1	64	65	66/67	68
precursor del péptido beta-amiloide [Homo sapiens], 40 aminoácidos	Acceso AAB26265 Versión AAB26265.2 GI: 8176534, 14-JUL-2000	HlyCfragm-gap-Mab40-HlyA1	69	70	71/72	73
precursor del péptido beta-amiloide [Homo sapiens], 42 aminoácidos,	Acceso AAB26265 Versión AAB26265.2 GI: 8176534, 14-JUL-2000	HlyCfragm-gap-Mab42-HlyA1	155	156	74/75	76
Proteína de unión al péptido de Alzheimer (Zab3) con marcador-His	2OTK_E Versión 2OTK_E GI: 167744864, 13-FEB-2008	HlyCfragm-gap-Zab3-HlyA1	77	78	79/80	81
Exenatida	1JRJ_A Versión 1JRJ_A GI: 17942697, VRT 10-JUL-2009	HlyCfragm-gap-Exenatide-HlyA1	82	83	84/85	86
Fuzeon	Acceso 3H00_A Versión 3H00_A GI: 281307071, VRL 19-DEC-2009	HlyCfragm-gap-Fuzeon-HlyA1	87	88	89/90	91
calcitonina humana	Acceso ACB14881 Versión ACB14881.1 GI: 170320110, SYN 24-MAR-2008	HlyCfragm-gap-hu calcitonin-HlyA1	92	151	93/94	95
calcitonina de salmón	Acceso BAA00281 Versión BAA00281.1 GI: 220946, SYN 21-MAY-2003	HlyCfragm-gap-sal calcitonin-HlyA1	96	97	98/99	100
factor liberador de corticotropina humana	Acceso AAX18228 Versión AAX18228.1 GI: 60280464, VRT 01-OCT-2005	HlyCfragm-gap-HCRF-HlyA1	101	102	103/104	105

Péptido/proteína de interés	Proteína de tipo natural, número de acceso número de versión, fecha	Construcción	Cebador directo SEQ ID NO:	Cebador inverso SEQ ID NO:	Secuencia de inserto del vector/ secuencia codificante SEQ ID NO:	Secuencia de proteína/ SEQ ID NO:
Factor liberador de corticotropina humana doble	Acceso AAX18228 Versión AAX18228.1 GI: 60280464, VRT 01-OCT-2005	HlyCfragm-gap-HCRF-Fxa-HCRF-HlyA1	Primer conjunto: 106 Segundo conjunto: 108	Primer conjunto: 107 Segundo conjunto: 109	110/111	112
interferón gamma humano, incluido el sitio de escisión de Fx	Acceso NP_000610 Versión NP_000610.2 GI: 56786138, PRI 02-OCT-2011	HlyCfragm-gap-hu IFN gamma-HlyA1	113	114	115/116	117
IFN gamma murino, incluido el sitio de escisión de Fx	Acceso NP_032363 Versión NP_032363.1 GI: 33468859, ROD 02-OCT-2011	HlyCfragm-gap-mu IFN gamma-HlyA1	118	119	120/121	122
nisina	Acceso P13068 Versión P13068.1 GI: 125973, BCT 03-MAY-2011	HlyCfragm-gap-Nisin-HlyA1	128	129	130/131	132
lfnar 1,2 humano (que carece del péptido señal)	Acceso AAH02590 Versión AAH02590.1 GI: 33876901, PRI 30-SEP-2003	HlyCfragm-gap-lfnar 1,2-HlyA1	133	134	135/136	137
lfnar 3,4 humano	Acceso P17181 Versión P17181.3 GI: 90110827, PRI 21-SEP-2011	HlyCfragm-gap-lfnar 3,4-HlyA1	138	139	140/141	142
IFABP	Acceso NP_037200 Versión NP_037200.1 GI: 6978827, ROD 14-AGO-2011	HlyCfragm-gap-IFABP-HlyA1	152	153	145/146	147

HlyCfragm-gap-HCRF-HCRF-HlyA1 se clonó usando la siguiente estrategia: El gen sintético se amplificó con los oligonucleótidos pSU-Hum.Corti_for y pSU-Hum.Corti2x_rev (SEQ ID NO: 106 y 107). El vector pSU-Hum.Cortico que comprende la construcción HlyCfragm-gap-HCRF-HlyA1 se amplificó y linealizó por PCR con los oligonucleótidos pSU-Cortico_lin_for y pSU HlyA1_lin_rev (SEQ ID NO: 108 y 109). Se usaron productos de PCR extraídos con gel para la reacción de In-Fusion.

Las construcciones IFABP G80V-HlyA1, IFABP G121V-HlyA1, IFABP G80V/G121V-HlyA1 se clonaron a partir de HlyCfragm-gap-IFABP-HlyA1 usando protocolos de mutagénesis estándar (véase el protocolo de mutagénesis de Quikchange, Sambrook y col., (2001), véase antes). Las proteínas resultantes fueron IFABP G80V-HlyA1, IFABP G121V-HlyA1, IFABP G80V/G121V-HlyA1 (SEQ ID NO: 148-150, respectivamente).

Ejemplo 8: expresión y secreción de proteínas de fusión de HlyA1

E. coli BL21 (DE3), cotransformada con una construcción de proteína de fusión de HlyA1 seleccionada de la tabla anterior y pK184-HlyB,D, se cultivó en un cultivo de expresión, como se ha detallado antes.

En una primera serie de experimentos, se investigaron las construcciones que codifican las proteínas de fusión Mab40-HlyA1 y Mab42-HlyA1. Se ensayaron varias condiciones para cada construcción. Después de terminarse la expresión y secreción, se cargaron 16 µl/banda de líquido sobrenadante de cultivo celular de cada cultivo en un gel de SDS. La figura 7A muestra los resultados derivados de cultivos de *E. coli* que expresan Mab40-HlyA1 (SEQ ID NO: 73) en condiciones variables, mientras que los líquidos sobrenadantes cargados en el gel de la figura 7B derivaban de cultivos de *E. coli* que expresan Mab42-HlyA1 (SEQ ID NO: 76). Esencialmente, en todas las condiciones ensayadas, se expresaron las proteínas de fusión deseadas. Además, ambas proteínas podían purificarse adicionalmente de forma satisfactoria usando cromatografía de exclusión por tamaño molecular (datos no mostrados).

En la siguiente etapa, se analizaron dos construcciones que codifican una proteína de fusión interferón alfa 2-HlyA1. La primera construcción comprendía un sitio de escisión del Factor Xa entre el interferón alfa 2 y HlyA1, mientras que este sitio de escisión estaba ausente en la segunda construcción. La figura 8 muestra un gel de SDS-PAGE sobre el cual se cargaron células enteras que expresan interferón alfa 2 (bandas en el lado izquierdo del marcador de peso molecular) o líquidos sobrenadantes de cultivo celular 16 µl/banda. La banda marcada con «-» corresponde a la proteína de fusión de interferón alfa 2-HlyA1 que carece de un sitio de escisión proteolítica entre el interferón alfa-2 y HlyA1, mientras que la banda marcada con «+» corresponde a la proteína de fusión interferón alfa 2-HlyA1 que comprende el sitio de escisión del factor Xa entre el interferón alfa-2 y HlyA1 (que corresponde a la secuencia polipeptídica como se expone en la SEQ ID NO: 127).

Además, se analizó la expresión y secreción de proteínas de fusión adicionales. Las figuras 9 y 10 muestran de forma ilustrativa la expresión satisfactoria de las proteínas de fusión IFABP (G80V)-, IFABP-, factor de liberación de corticotropina humana (HCRF)-, calcitonina de salmón-, calcitonina humana- y Fuzeon/T20- HlyA1 (SEQ ID NO: 148, 147, 105, 100, 95 y 91, respectivamente). También las proteínas de fusión CalB-, Zab3-, exenatida-, HCRF-FactorXa-HCRF-, interferón gamma humano-, interferón gamma murino-, nisina-, Ifnar1,2-, Ifnar 3,4-, IFABP G121V- e IFABP G80V/G121V- HlyA1 (SEQ ID NO: 68, 81, 86, 112, 117, 122, 132, 137, 142, 149 y 150) se expresaron y secretaron satisfactoriamente.

Ejemplo 9: plegamiento y función del interferón alfa-2-HlyA1 recombinante

Después de la expresión y secreción de interferón alfa-2-HlyA1, usando células de *E. coli* BL21 (DE3) que llevaban los plásmidos pK184-HlyB,D y pSU-IFNalpha2 + Xa cultivadas en 200 ml de medio 2YT, el líquido sobrenadante exento de células se concentró hasta aproximadamente de 2,2 ml. Se cargaron 2 ml en una columna de filtración en gel (Superdex 75 16/60) preequilibrada en tampón (Tris-HCl 10 mM, NaCl 120 mM, CaCl₂ 6 mM, pH 7,3) con un sistema de FPLC (GE Healthcare). Las fracciones de elución que contenían IFNalfa2-HlyA1 se mezclaron y se concentraron por ultrafiltración (Amicon Filter Devices, Millipore) a 480 µl. La concentración de proteína se determinó utilizando un dispositivo NanoDrop (PeqLab), la masa molecular calculada (43,54 kDA) y el coeficiente de extinción ($40.590 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) y se encontró que era 6,41 mg/ml. Esto corresponde a un rendimiento de aproximadamente 15 mg/l de cultivo celular. Se diluyeron 20 µl de muestra de proteína a 1 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) (adquirido sin complemento de calcio y magnesio) complementado con CaCl₂ 5 mM, y FCS al 1 % y se almacenó a -80 °C hasta su uso. En la siguiente etapa, se añadieron 30 µl de Factor Xa (NEB) a los 460 µl restantes de IFNalfa2 (6,41 mg/ml) y la mezcla se incubó durante la noche a 20 °C. El IFNalfa2 se purificó del IFN2alfa-HlyA1 sin escindir, HlyA1 y Factor Xa usando una cromatografía de intercambio aniónico. El IFNalfa 2 (19,84 kDA, $18.700 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) eluyó en el flujo que pasaba y se concentró por ultrafiltración a 0,46 mg/ml (corresponde a 1 mg/ml de IFNalfa2-HlyA1) y se almacenó en DPBS complementado con CaCl₂ 5 mM y FCS al 1 % a -80 °C hasta su uso.

El interferón alfa 2 nativo y también el recombinante comprenden cuatro restos de cisteína. En condiciones naturales, el interferón alfa 2 comprende dos puentes de cisteína. Por lo tanto, era interesante estudiar si la proteína secretada también comprende puentes disulfuro funcionales. Se siguió un procedimiento previamente publicado (Li y col., (2002) *Protein Expr. Purif.*, 25 (3): 437-47) preincubando una parte alícuota de esta proteína con DTT 50 mM antes de cargarla en un gel de SDS y comparando la migración de la proteína con la correspondiente proteína no reducida. Los resultados mostrados en la figura 11 indican que la formación de puentes de cisteína se produce durante el proceso de secreción, ya que la migración de la proteína cambia ligeramente debido a la preincubación con DTT. Por lo tanto, se puede suponer que el interferón alfa 2 recombinante secretado todavía tiene su plegamiento natural.

Para demostrar que el interferón alfa 2 recombinante es completamente funcional, se llevaron a cabo dos ensayos para estudiar la actividad biológica de la proteína recombinante.

El primer ensayo se basó en la evaluación de una interacción entre el interferón alfa 2 recombinante obtenido después de digestión con Factor Xa (y por lo tanto sin HlyA1) y cromatografía de intercambio aniónico, con una concentración de 0,46 mg/ml, con un *elemento de respuesta estimulado con interferón* (ISRE). Por lo tanto, se usó una línea celular del epitelio pigmentario de la retina humana (RPE) clonal, que alberga de manera estable un promotor/potenciador del *elemento de respuesta estimulado con interferón* (ISRE) frente a un gen indicador de luciferasa de luciérnaga y se vigiló la interacción del interferón alfa 2 con ISRE siguiendo una reacción de luminiscencia catalizada por luciferasa de luciérnaga, ya que la línea celular indicadora responde de manera dependiente de la dosis al tratamiento con IFN tipo I (IFN-α o IFN-β) con expresión de luciferasa (datos no mostrados). En estos experimentos, las células se sembraron simultáneamente en placas de 24 pocillos, se dejaron crecer hasta confluencia y se incubaron con las diluciones escalonadas indicadas de preparaciones de proteínas recombinantes durante 6 h a 37 °C en 5 % de CO₂. Específicamente, las células se trataron con rec-IFNa2 disponible en el mercado de PBL (proveedor) que tenía una actividad en estado no diluido de 10⁵ U/ml (PBL), que servía como control positivo, HlyA1 (epitopo), que servía como control negativo, interferón alfa-2 escindido por el factor Xa y purificado (para el protocolo, véase más arriba), interferón alfa 2-HlyA1 no escindido (no escindido, 1 mg/ml de proteína), e interferón alfa 2-HlyA1 no escindido, tratado con DTT (DTT, 1 mg/l de proteína y DTT 100 mM). Todos los compuestos se ensayaron en varias diluciones que variaban de 10⁻³ a 10⁻⁸. Una vez finalizada la incubación, se lisaron las células y se midió la actividad de luciferasa usando el kit de *ensayo del gen indicador de*

luciferasa según las instrucciones del fabricante (Roche, Mannheim, Alemania) en un luminómetro de microplacas (modelo Minthras LB940, Berthold Technologies). Cada punto de medición se determinó por triplicado ($n = 3$). Se muestra el valor medio aritmético $\pm$ desviación estándar. La figura 12 muestra los resultados de este experimento. A partir de estos datos, se calculó que la actividad, por ejemplo para IFN α 2, era: $3,23 \pm 0,4 \cdot 10^8$ U/ml. Por lo tanto, el interferón alfa 2 que resulta del procedimiento de la presente invención es altamente activo. A partir de ambos diagramas de la figura 12 se puede concluir que para todas las diluciones ensayadas, el interferón alfa-2 escindido producido por el procedimiento de la presente invención presentaba la actividad biológica más fuerte. También el interferón alfa-2-HlyA1 no escindido y el interferón alfa-2-HlyA1 tratado con DTT no escindido presentaron actividades más altas en comparación con el interferón alfa-2 disponible en el mercado (PBL).

En el segundo ensayo, se evaluó la actividad del interferón alfa 2 analizando la potencia antiviral del péptido o proteína. Específicamente, el efecto antiviral del interferón alfa-2 se analizó preincubando fibroblastos de pulmón MRC-5 humano (ATCC CCL-171) durante 24 h con la dilución indicada de la proteína recombinante y después se infectó con UFP/pocillo de rhabdovirus virus de la estomatitis vesicular (VSV). 2 días después de infección, las células vivas se tiñeron con violeta cristal (0,05 % [p/v] en etanol al 20 % [v/v]) para la contraindicación y visualización del efecto citolítico del VSV. Como en el ensayo anterior, rec-IFN α 2 (PBL) disponible en el mercado servía como control positivo y HlyA1 (epítipo) como control negativo para la evaluación de la actividad biológica. Además, se evaluaron el interferón alfa-2-HlyA1 no escindido y el interferón alfa-2-HlyA1 tratado con DTT, no escindido. Todos los compuestos se ensayaron en varias diluciones. En todas las condiciones ensayadas, el interferón alfa-2 escindido por el Factor Xa y purificado producido por el procedimiento de la presente invención presentó la actividad biológica antiviral más fuerte. El interferón alfa 2-HlyA1 no escindido y el interferón alfa 2-HlyA1 tratado con DDT, no escindido mostraron una actividad similar, que era significativamente más fuerte que el interferón alfa 2 disponible en el mercado (datos no mostrados).

Ejemplo 10: análisis de fragmentos HlyC/gap

Como se demuestra en el ejemplo 3, la presencia de un fragmento de la secuencia codificante de HlyC + la denominada secuencia *gap* (148 nt 3'-terminales del gen de HlyC + secuencia *gap* de 11 nt de longitud, SEQ ID NO: 12) en la construcción de expresión podría afectar beneficiosamente a la expresión y secreción de HlyA1 (SEQ ID NO: 46). Para investigar más la influencia de esta secuencia en la expresión, se diseñaron construcciones adicionales que comprenden fragmentos de la secuencia de SEQ ID NO: 12. Para esto, el plásmido parental pSU-HlyA1 (SEQ ID NO: 63) se amplificó con oligonucleótidos en las posiciones deseadas y se ligó.

Se llevaron a cabo experimentos comparables usando pSU-HlyA de longitud completa (SEQ ID NO: 62) que codifica HlyA de longitud completa (SEQ ID NO: 41) en lugar de HlyA1 (SEQ ID NO: 46).

Los plásmidos pSU-HlyA1 (SEQ ID NO: 63) y pSU-HlyA de longitud completa (SEQ ID NO: 62) se usaron como plantillas. Para los truncamientos de fragmentos de HlyC 5', se usaron los siguientes oligonucleótidos cebadores en una reacción de PCR (todos fosforilados en el extremo 5', encargados en MWG Eurofins):

Inverso: A1minC_Pi_rev: GCTCGAATTCGTAATCATG (el mismo para todas las construcciones) (SEQ ID NO: 162)

Directo:

a) Gap5_11_Pi_for: ATTAAATGGGAAATTCTCTTGC (SEQ ID NO: 163)

b) Gap8_11_Pi_for: GTAATTAAATGGGAAATTCTCTTG (SEQ ID NO: 164)

c) Gap+6_Pi_for: GGTAAAGAGGTAATTAAATGGG (SEQ ID NO: 165)

d) Gap+12_Pi_for: TTAAGTGGTAAAGAGGTAATTAAATG (SEQ ID NO: 166)

e) Gap+21_Pi_for: AATTTTTCATTAAGTGGTAAAGAG (SEQ ID NO: 167)

f) Gap+30_Pi_for: TCAGATTTTAATTTTTCATTAAGTGG (SEQ ID NO: 168)

g) Gap+51_Pi_for: ATAAGTGAAGTAAAAAGAAAGTCA (SEQ ID NO: 169)

h) Gap+72_Pi_for: AAACAATATCACCACGAGTGA (SEQ ID NO: 170)

i) Gap+93_Pi_for: CAGTTAGCGAATAAAATTTTAAAC (SEQ ID NO: 171)

Además, en el vector de longitud completa pSU-HlyA (SEQ ID NO: 62) se eliminó el promotor lac para investigar si el alargamiento 5' de HlyC es suficiente para la expresión y secreción y si representa un promotor independiente. Para la eliminación del promotor lac se usaron los siguientes cebadores:

Directo: MinLaPro_Pi_for: ATGATTACGAATTCGAGCTCCCAA (SEQ ID NO: 172)

Inverso: MinLaPro_Pi_rev: CCAACGCGCGGGGA (SEQ ID NO: 173)

Las construcciones que comprendían una eliminación del fragmento HlyC comprendían un codón ATG en el marco adicional que se eliminó por mutación para evitar la presencia de aminoácidos adicionales en el extremo N de la proteína. Los cebadores oligonucleótidos de mutación (no fosforilados) tenían la secuencia:

Del_ATG_minC_for: CAGGAAACAGCTATGACATTATTACGAATTCGAGCATGG (SEQ ID NO: 174)

5 Del_ATG_minC_rev: CCATGCTCGAATTCGTAATAATGTCATAGCTGTTTCCTG (SEQ ID NO:175)

pSU-HlyA1 se amplificó con el oligonucleótido A1minC_Pi_rev en combinación con cada uno de los oligonucleótidos «directos». pSU-HlyAfull se amplificó para el truncamiento de la elongación 5' con los oligonucleótidos ya usados para pSU-HlyA1 con la excepción de pSU-HlyAfull minC y pSU-HlyAfull + gap para los que se usaron los siguientes cebadores oligonucleótidos directos:

10 AfullminC_Pi_for: ATGACAACAATAACCACTGC (SEQ ID NO: 337)

Afull_ + Gap_Pi_for: GAGGTAATTAAATGACAACAATAAC (SEQ ID NO: 338)

15 Los oligonucleótidos «MinLaPro_Pi_for» y «MinLaPro_Pi_rev» se usaron para eliminar el promotor *lac*. Los productos de PCR se digirieron con DpnI para inactivar el ADN molde, se extrajeron en gel y se ligaron 50 ng de plásmidos linealizados durante la noche a 4 °C. Se usaron muestras de ligado para las transformaciones de células *E. coli* DH5α químicamente competentes y se aislaron los plásmidos de las colonias cultivadas. Todos los plásmidos se verificaron por secuenciación.

20 La construcción pSU-HlyA1 menos HlyC ya se usó para estudios de secreción, y se pudo detectar una pequeña señal de proteína en el líquido sobrenadante de cultivos celulares mediante tinción con CBB (véase la Fig. 4A, banda 6 y 7). Sin embargo, la proteína se desplaza ligeramente por encima de las otras, lo que indica una mayor masa molecular. En esta construcción, la eliminación del alargamiento 5' de HlyC cambió el marco de lectura y se creó un nuevo codón de inicio en el marco dando como resultado HlyA1 más 6 aminoácidos N-terminales adicionales. Por lo tanto, se usaron los oligonucleótidos Del_ATG_minC_for y Del_ATG_minC_rev en combinación con el kit de mutagénesis dirigida al sitio (Stratagene) para mutar el codón de inicio artificial. El nuevo plásmido se denominó «pSU-HlyA1 menos HlyC ΔATG» y la inserción de la mutación se verificó por secuenciación.

25 Se generaron los siguientes plásmidos: pSU-HlyA1 (SEQ ID NO: 63), pSU-HlyA1 menos HlyC (SEQ ID NO: 176), pSU-HlyA1 menos HlyC ΔATG (SEQ ID NO: 177), pSU-HlyA1 5/11 gap (SEQ ID NO: 178), pSU-HlyA1 8/11 gap (SEQ ID NO: 179), pSU-HlyA1 + gap (SEQ ID NO: 180), pSU-HlyA1 +gap+ 6 (SEQ ID NO: 181), pSU-HlyA1 +gap+12 (SEQ ID NO: 182), pSU-HlyA1 +gap+21 (SEQ ID NO: 183), pSU-HlyA1 +gap+30 (SEQ ID NO: 184), pSU-HlyA1 +gap+51 (SEQ ID NO: 185), pSU-HlyA1 +gap+72 (SEQ ID NO: 186), pSU-HlyA1 +gap+93 (SEQ ID NO: 187),
30 pSU-HlyA full (SEQ ID NO : 62), pSU-HlyA full minC (SEQ ID NO: 188), pSU-HlyA full +gap (SEQ ID NO: 189), pSU-HlyA full +30 (SEQ ID NO: 190), pSU-HlyA full +51 (SEQ ID NO: 191), pSU-HlyA full +72 (SEQ ID NO: 192), pSU-HlyA full +93 (SEQ ID NO: 193), y pSU-HlyA full menos Promotor *lac* (SEQ ID NO: 194).

La figura 13A y B ilustra esquemáticamente los diferentes insertos en el vector pSU.

35 Las células de *E. coli* DH5α se transformaron con las diferentes construcciones y pSJ37 HlyB/D y las respectivas proteínas se expresaron y secretaron, como se ha detallado antes. Los resultados de estos experimentos se muestran en la figura 14A y B (HlyA1) y figura 15A y B (HlyA de longitud completa). El alargamiento 5' de HlyC de *hlyA1* tiene un efecto drástico en los niveles de expresión y secreción de HlyA1 (14). Este alargamiento codifica los últimos 148 nucleótidos de la parte 3' de *hlyC* y 11 nucleótidos intergenéticos (hueco (*Gap*)) entre *hlyC* y *hlyA1*, sin embargo, esta secuencia no es traducida. Los niveles más altos de expresión y secreción se obtienen con las
40 construcciones pSU-HlyA1 Gap + 30/+ 51/+72 y pSU-HlyA1. Sin embargo, como los niveles de expresión y secreción se pueden controlar mediante variaciones del alargamiento 5', otras construcciones podrían ser beneficiosas en algunos casos.

El promotor, en este caso un promotor *lac*, es un elemento esencial del plásmido pSU-HlyAfull para la expresión y secreción de HlyA.

45 La figura 14A muestra una SDS-Page de lisados celulares, la figura 14B muestra una SDS-Page de los líquidos sobrenadantes.

HlyAfull (110 kDa) es secretada con altos rendimientos con el sistema de secreción inventado con rendimientos de hasta 600 mg por litro de cultivo celular. El truncamiento del alargamiento 5' delante de *hlyA* que consiste en un fragmento de *hlyC* y *gap* reducía drásticamente los niveles de secreción. La adición de *gap*, *gap* +30, *gap* +51 y *gap* +72 recuperó la secreción de HlyAfull hasta aproximadamente el mismo nivel que con el plásmido pSU-HlyAfull. (Figura 15A: lisados celulares; Figura 15B: líquido sobrenadante celular).

50 Como se ha mostrado antes, el alargamiento 5' delante de los genes que codifican las proteínas secretadas de interés es muy importante para su expresión. Dado que el alargamiento 5' corresponde al gen de HlyC, se investigó a continuación en una proteína que forma parte del Operón Hly en *E. coli*, si la inserción del gen de HlyC entero

frente a las construcciones de secreción influye en los niveles de secreción. El plásmido generado pSU-HlyC-HlyA1 se truncó posteriormente por partes 5' del gen de HlyC.

Como molde se usaron pSU-HlyA1 (SEQ ID NO: 63) y un gen sintético de HlyC (GenScript), que corresponde al gen *hlyC* del plásmido pHly152. El gen *hlyC* de longitud completa tenía la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 195 y la proteína HlyC correspondiente la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 196.

Para el procedimiento de amplificación y clonación, se usaron los siguientes oligonucleótidos:

Linealización y amplificación de pSU-HlyA1:

a) pSU-A1 + Gap_lin_for: GAGGTAATTAAATGGGAAATTCTC (SEQ ID NO: 197)

b) A1minC_lin_rev: GCTCGAATTCGTAATCATG (SEQ ID NO: 198)

Amplificación del gen de HlyC:

a) HlyC_inpSU_for: ATTACGAATTCGAGCATGAATATAACAAACCATTAGAGAT (SEQ ID NO: 199)

b) HlyC_befGap_rev: CCATTTAATTACCTCTTAACCAAGTTAATGAAAAATTAAAATC (SEQ ID NO: 200)

Truncamientos 5' de pSU-HlyC-HlyA1:

a) A1minC_lin_rev: GCTCGAATTCGTAATCATG (SEQ ID NO: 201)

b) pSU-511_A1_for: GAATATAACAAACCATTAGAGATTC (SEQ ID NO: 202)

c) pSU-448_A1_for: ACACAGAAACTGGCCA (SEQ ID NO: 203)

d) pSU-388_A1_for: CCAATATGTTTTATTAACCCGG (SEQ ID NO: 204)

e) pSU-328_A1_for: AAGTTTAGAAAATGAAATTAAATATCTATAT (SEQ ID NO: 205)

f) pSU-268_A1_for: GACTTCAGGTGATCGTAAAT (SEQ ID NO: 206)

g) pSU-208_A1_for: CCTGTACAAATATATGCGAAAAA (SEQ ID NO: 207)

Mutagénesis dirigida al sitio de codón de inicio artificial

a) HlyCA1_DelATG_for: GAAACAGCTATGACATTATTACGAATTCGAGCATG (SEQ ID NO: 208)

b) HlyCA1_DelATG_rev: CATGCTCGAATTCGTAATAATGTCATAGCTGTTTC (SEQ ID NO: 209)

pSU-HlyA1 se linealizó y se amplificó con los oligonucleótidos pSU-A1+Gap_lin_for y A1minC_lin_rev. El gen de HlyC se amplificó con los oligonucleótidos HlyC_inpSU_for y HlyC_befGap_rev que llevaban segmentos protuberantes de 15 nucleótidos de longitud (véase antes) para la posterior reacción de In-Fusion. La reacción de In-Fusion se llevó a cabo con el kit de clonación In-Fusion HD (ClonTech) como se describe en el manual. *E. coli* DH5 α , XL1 o cepas similares se transformaron con la reacción de In-Fusion, se sembraron en placas de agar LB que contenían el antibiótico deseado y los plásmidos se aislaron de colonias individuales con procedimientos bien conocidos. El plásmido pSU-HlyC-HlyA1 se verificó por secuenciación.

La mutagénesis se llevó a cabo con el kit de mutagénesis dirigida al sitio (Stratagene) según el manual o manualmente usando estrategias bien conocidas que incluyen PCR con oligonucleótidos complementarios que llevan la mutación deseada, digestión con DpnI del ADN molde y posterior transformación de células de *E. coli* químicamente competentes y preparación de plásmido de colonias cultivadas.

pSU-HlyC-HlyA1 se amplificó con el oligonucleótido fosforilado A1minC_lin_rev en combinación con cada uno de los oligonucleótidos «directos». Los productos de la PCR se digirieron con DpnI, se extrajeron en gel y se ligaron 50 ng de plásmidos linealizados durante la noche a 4 °C. Los plásmidos ligados se usaron para las transformaciones de células de *E. coli* DH5 α químicamente competentes. Todos los plásmidos se aislaron y se verificaron por secuenciación.

La construcción pSU-HlyA1 menos HlyC ya se usó para estudios de secreción, y se pudo detectar una pequeña señal de proteína en el líquido sobrenadante de cultivos celulares mediante tinción con CBB (véase la figura 4A, banda 6 y 7 en la solicitud de patente). Sin embargo, la proteína se desliza ligeramente por encima de las otras, lo que indica una mayor masa molecular. En esta construcción, la eliminación del alargamiento 5' de HlyC cambió el marco de lectura y se creó un nuevo codón de inicio en el marco dando como resultado HlyA1 más 6 aminoácidos N-terminales adicionales. El mismo desplazamiento del marco de lectura se produjo en el plásmido pSU-HlyC-HlyA1. Por lo tanto, los oligonucleótidos HlyCA1_DelATG_for y HlyCA1_DelATG_rev se usaron para mutar el codón de inicio artificial. El nuevo plásmido se denominó «pSU-HlyC-HlyA1 Δ ATG» y la inserción de la mutación se verificó por

secuenciación.

Se generaron los siguientes plásmidos que contienen el gen entero de HlyC frente a los genes de Gap y hlyA1 o hlyC truncado.

- 5 pSU-HlyC-HlyA1 (SEQ ID NO: 210), pSU-HlyC-HlyA1 Δ ATG (SEQ ID NO: 211), pSU-HlyA1 Gap+511 (SEQ ID NO: 212), pSU-HlyA1 Gap+448 (SEQ ID NO: 213), pSU-HlyA1 Gap+388 (SEQ ID NO: 214), pSU-HlyA1 Gap+328 (SEQ ID NO: 215), pSU-HlyA1 Gap+268 (SEQ ID NO: 216), y pSU-HlyA1 Gap+208 (SEQ ID NO: 217).

La figura 16 ilustra esquemáticamente las diversas inserciones en el vector pSU.

Los experimentos de expresión y secreción se llevaron a cabo de manera similar a los descritos anteriormente y los resultados se muestran en figura 17A (líquidos sobrenadantes celulares) y B (lisados celulares).

- 10 El gran impacto del alargamiento 5' de *hlyA1* por el *gap* y *hlyC* demostrado antes se muestra de nuevo en las figuras 17A y C. Además de los truncamientos, *hlyC* se alargó paso a paso hasta que se insertó *hlyC* completo delante de *gap* y *hlyA1*. Los resultados del análisis de secreción correspondiente se muestran en la figura 17 B y D. Los niveles máximos de secreción de HlyA1 se obtuvieron con plásmidos pSU-HlyA1 Gap +30, pSU-HlyA1 Gap +51, pSU-HlyA1 Gap +72, pSU-HlyA1, pSU-HlyA1 Gap +208 y pSU-HlyA1 Gap + 268 alcanzando aproximadamente 1 g de HlyA1/litro de medio de cultivo.

- 15 Los resultados muestran además que a pesar de los truncamientos y alargamientos de la región 5' no traducida en pSU-HlyA1 delante de *hlyA1*, es secretada una proteína con un peso molecular idéntico, en concreto HlyA1 (sin embargo, con rendimientos muy diferentes). Esto significa que la traducción comienza siempre en el mismo codón de inicio independientemente de las secuencias insertadas/eliminadas. Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular, una explicación de esto puede ser una eficacia de transcripción alterada del gen, una estabilidad del ARNm alterada, velocidades de traducción mayores del ARNm u otras características alteradas del sistema de expresión.

Ejemplo 11: construcción y expresión de diferentes proteínas de fusión de HlyA1

- 25 Los experimentos de secreción se llevaron a cabo con proteína de unión a maltosa (MBP), *Candida antarctica* Lipasa B (CalB), IFN α 2, IFN γ , IFABP G121V, Zab3, Nisin, HCRF, Mab40, Fuzeon y HCRF/2xHCRF, se clonaron y se expresaron como se ha detallado en los ejemplos 7 y 8 antes. Los lisados celulares y los líquidos sobrenadantes celulares resultantes se analizaron por SDS-PAGE con los resultados que se muestran en la figura 18A y B. Los asteriscos indican las proteínas de fusión de HlyA1 secretadas. Las bandas a la izquierda del marcador son los lisados celulares y las bandas a la derecha del marcador son los líquidos sobrenadantes celulares.

- 30 MBP

- 35 50 ml de cultivos de células *E. coli* que llevaban pK184-HlyB,D (véase antes) y PSU-MBP se indujeron a una DO₆₀₀ de 0,5 con IPTG 1 mM y se cultivaron durante 6 horas adicionales. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y se cargaron 25 ml de líquido sobrenadante en la resina de amilosa (NEB) preequilibrada en tampón (HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 5 mM, pH 7,4) mediante flujo por gravedad. La columna se lavó exhaustivamente con el mismo tampón y la proteína de fusión de MBP se eluyó con un tampón que contenía maltosa 10 mM. Se encontró que MBP-HlyA1 es secretada en el líquido sobrenadante de cultivo (Figura 18), es biológicamente activa en la unión a amilosa inmovilizada y es eluida de la resina por maltosa (no se muestran los datos).

CalB

- 40 Se emulsionaron 15 ml de agar LB líquido (1,5 %) con tributirato de glicerol al 1 % (Fluka) mediante tratamiento con ultrasonidos y se complementaron con IPTG 1 mM y los antibióticos adecuados (placas GT). Las células de *E. coli* BL21 (DE3) se transformaron con pK184-HlyBD, pSU-CalB o ambos plásmidos y se cultivaron en placas GT durante 36 horas a 37 °C. CalB es secretada con el sistema de la invención (Figura 18). La actividad lipolítica de CalB-HlyA1 secretada se investigó con un ensayo de agar en placa. Aquí, se emulsionó un sustrato de lipasas (tributirin-glicerol) en agar LB y las células se cultivaron en dichas placas. Solo las células que llevaban ambos plásmidos, pSU-CalB y pK184-HlyBD, formaron halos. Estos resultados demuestran que 1.) CalB-HlyA1 es secretada fuera de las células al exterior y 2.) CalB es biológicamente activa incluso como proteína de fusión con HlyA1.

LipA

- 50 Todos los medios de crecimiento contenían kanamicina (30 μ g/ml) y ampicilina (100 μ g/ml). Para los experimentos de secreción se usó medio 2xYT complementado con CaCl₂ 5 mM. Se cultivaron cultivos de 50 ml de células que llevaban pK184-HlyBD y pSU-LipA con una DO₆₀₀ de inicio de 0,1 a 37 °C y 160 rpm. La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO₆₀₀ de 0,4-0,6 durante 6 h. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y las muestras de líquido sobrenadante (16 μ l) y las células (DO_{eq} = 0,08) se analizaron por SDS-PAGE y tinción con azul brillante Coomassie (CBB). Se emulsionaron 10 ml de agar LB líquido (1,0 %) con tributirato de glicerol al 1 % (Fluka) por tratamiento con ultrasonidos y se complementaron con CaCl₂ 5 mM o con CaCl₂ 5 mM en combinación

con IPTG 1 mM y los antibióticos adecuados. Las células de *E. coli* BL21 (DE3) se transformaron con pSU-LipA solo o pSU-LipA y pK184-HlyBD y se cultivaron en las placas de agar durante 18 horas a 37 °C. Se encontró que LipA es secretada con el sistema de secreción de la invención y que la LipA secretada es lipolíticamente activa (no se muestran los datos).

5 SprP

Todos los medios de crecimiento contenían kanamicina (30 µg/ml) y ampicilina (100 µg/ml). Para los experimentos de secreción se usó medio 2xYT complementado con CaCl₂ 5 mM. Se cultivaron cultivos de 50 ml de células que llevaban pK184-HlyBD y pSU-SprPminLS con una DO₆₀₀ de inicio de 0,1 a 37 °C y 160 rpm. La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO₆₀₀ de 0,4- 0,6 durante 6 h. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y las muestras de líquido sobrenadante (16 µl) y las células (DOeq = 0,08) se analizaron por SDS-PAGE y tinción con azul brillante Coomassie (CBB). Se concentraron 100 ml de líquido sobrenadante a ~2 ml por ultrafiltración (dispositivo de filtro Amicon, MWCO de 50 kDa). El concentrado se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (Superdex 200 16/60, GE Healthcare) equilibrado en tampón SEC (Tris-HCl 10 mM, NaCl 120 mM, Ca₂Cl 5 mM, pH 7,3) usando un sistema de FPLC (GE Healthcare). Las fracciones de elución deseadas se concentraron por ultrafiltración. Se supone que la SprP es una proteasa, sin embargo, hasta ahora no se podía producir y analizar. Se aplicó un ensayo colorimétrico para investigar una potencial actividad proteolítica de la SprP secretada con el sustrato incoloro hidrocloreuro de 4-nitroanilida de N α -Benzoil-D,L-arginina (Sigma-Aldrich). Si la SprP secretada escinde proteolíticamente el sustrato, se forma un producto amarillo que posteriormente se puede detectar por espectroscopía UV-VIS. Se demostró que la SprP secretada escinde el sustrato y produce el producto amarillo (no se muestran los datos). Por lo tanto, la SprP es una proteasa y es secretada en una forma activa con el sistema de secreción descrito en la presente memoria. SprP minLS es secretada con el sistema de la invención. También es secretada una versión truncada N-terminal de SprP (SprP_ORF2). Además, se secreta SprPminLS con un marcador de his N-terminal o C-terminal en combinación con sitios de escisión de proteasa específicos del sitio. Los análisis computacionales clasifican la SprP como serina proteasa y se investigó una potencial actividad catalítica de SprP. Se podía mostrar que la SprP es una proteasa y es secretada en una forma activa con el sistema de la invención (datos no mostrados).

Vif

Todos los medios de crecimiento contenían kanamicina (30 µg/ml) y ampicilina (100 µg/ml). Para los experimentos de secreción se usó medio 2xYT complementado con CaCl₂ 5 mM. Se cultivaron cultivos de 50 ml de células que llevaban pK184-HlyBD y pSU-Vif con una DO₆₀₀ de inicio de 0,1 a 37 °C y 160 rpm. La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO₆₀₀ de 0,4- 0,6 durante 6 h. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y las muestras de líquido sobrenadante (16 µl) y las células (DOeq = 0,08) se analizaron por SDS-PAGE y tinción con azul brillante Coomassie (CBB). Se concentraron 100 ml de líquido sobrenadante a ~2 ml por ultrafiltración (dispositivo de filtro Amicon, MWCO de 50 kDa). El concentrado se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (Superdex 200 16/60, GE Healthcare) equilibrada en tampón SEC (Tris-HCl 10 mM, NaCl 120 mM, Ca₂Cl 5 mM, pH 7,3) usando un sistema FPLC (GE Healthcare). Las fracciones de elución deseadas se concentraron por ultrafiltración. La Vif secretada se escindió proteolíticamente con tripsina y los fragmentos peptídicos resultantes se analizaron por espectrometría de masas. La Vif secretada se podía identificar claramente (cobertura: 72,20 %) (datos no mostrados).

40 Purificación y escisión con el factor Xa del IFN2 α marcado con his

Todos los medios de crecimiento contenían kanamicina (30 µg/ml) y ampicilina (100 µg/ml). Para los experimentos de secreción se usó medio 2xYT complementado con CaCl₂ 5 mM. Se cultivaron cultivos de 50 ml de células que llevaban pK184-HlyBD y pSU-HisTEV_IFN2 α o pSU-IFN2 α XaHis con una DO₆₀₀ de inicio de 0,1 a 37 °C y 160 rpm. La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO₆₀₀ de 0,4-0,6 durante 6 h. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y las muestras de líquido sobrenadante (16 µl) y las células (DOeq = 0,08) se analizaron por SDS-PAGE y tinción con azul brillante Coomassie (CBB). Las células se separaron del IFN2 α secretado mediante centrifugación durante 20 min y 14.000 x g a 4 °C. El líquido sobrenadante se complementó con imidazol 10 mM y MgCl₂ 20 mM. Para la posterior cromatografía de afinidad con iones metálicos inmovilizados (IMAC), el líquido sobrenadante se cargó en una columna HiTrap IMAC HP (5 ml, GE Healthcare) precargada con Ni²⁺ y preequilibrada en tampón (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, imidazol 10 mM, pH 8,0) usando un sistema de FPLC (ÄktaSystem, GE Healthcare). Después del lavado de la columna con el mismo tampón, se eluyó el IFN2 α secretado mediante un gradiente lineal de 10 volúmenes de columna de imidazol 10 - 250 mM. Las fracciones que contenían proteína se reunieron y se concentraron por ultrafiltración (dispositivos de filtro Amicon, MWCO de 10 kDa). 50 µg de IFN2 α secretado se escindieron con 1 µg de Factor Xa (NEB) a 25 °C. Las muestras se tomaron en los tiempos de medición indicados y se analizaron por SDS-PAGE y posterior tinción con CBB (Figura 19). El IFN2 α secretado se extrajo y se purificó del líquido sobrenadante del cultivo por IMAC y la señal de secreción se escindió proteolíticamente con Factor Xa.

Nisina

Todos los medios de crecimiento contenían kanamicina (30 µg/ml) y ampicilina (100 µg/ml). Para los experimentos

de secreción se usó medio 2xYT complementado con CaCl_2 5 mM. Se cultivaron cultivos de 50 ml de células que llevaban pK184-HlyBD y pSU-NisinXa con una DO_{600} de inicio de 0,1 a 37 °C y 160 rpm. La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO_{600} de 0,4-0,6 durante 6 h. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y las muestras de líquido sobrenadante (16 µl) y las células ($\text{DO}_{\text{eq}} = 0,08$) se analizaron por SDS-PAGE y tinción con azul brillante Coomassie (CBB). Se concentraron 100 ml de líquido sobrenadante a ~2 ml por ultrafiltración (dispositivo de filtro Amicon, MWCO de 50 kDa). El concentrado se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (Superdex 200 16/60, GE Healthcare) equilibrado en tampón SEC (Tris-HCl 10 mM, NaCl 120 mM, Ca_2Cl 5 mM, pH 7,3) usando un sistema de FPLC (GE Healthcare). Las fracciones de elución deseadas se concentraron por ultrafiltración. La RP-HPLC analítica se llevó a cabo con una columna con cápsula en el extremo LiChrospher WP 300 RP-18 (Merck) a temperatura ambiente. Las muestras se inyectaron y se eluyeron mezclando el tampón acuoso A (10 % de acetonitrilo, 0,1 % (v/v) de ácido trifluoroacético) con el tampón B de disolvente orgánico (90 % de acetonitrilo, 0,1 % (v/v) de ácido trifluoroacético). La elución se realizó aplicando un gradiente de 0 - 100 % de tampón B en el transcurso de 60 minutos, con un caudal de 1 ml/min. El eluyente se detectó midiendo la absorbancia a 220 nm. La NisA secretada se purificó por SEC (Superdex 75 16/60, GE Healthcare) y se concentró por ultrafiltración (Amicon Filter Devices, MWCO de 10 kDa). Se añadió 1 µg de Factor Xa a 50 µg de NisA-HlyAI y se incubó a 25 °C durante el período indicado. Después de 1,5 h, la reacción se cargó en una columna de HPLC y la NisA eluyó a los 19 min. La NisA podía identificarse por transferencia Western con un anticuerpo contra NisA y por espectrometría de masas. (Datos no mostrados).

Calcitonina humana

Todos los medios de crecimiento contenían kanamicina (30 µg/ml) y ampicilina (100 µg/ml). Para los experimentos de secreción se usó medio 2xYT complementado con CaCl_2 5 mM. Se cultivaron 50 ml de cultivos de células que llevaban pK184-HlyBD y pSU-Human Calcitonin con una DO_{600} de inicio de 0,1 a 37 °C y 160 rpm. La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO_{600} de 0,4-0,6 durante 6 h. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y las muestras de líquido sobrenadante (16 µl) y las células ($\text{DO}_{\text{eq}} = 0,08$) se analizaron por SDS-PAGE y tinción con azul brillante Coomassie (CBB). Se concentraron 100 ml de líquido sobrenadante a ~2 ml por ultrafiltración (dispositivo de filtro Amicon, MWCO de 50 kDa). El concentrado se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (Superdex 200 16/60, GE Healthcare) equilibrada en tampón SEC (Tris-HCl 10 mM, NaCl 120 mM, Ca_2Cl 5 mM, pH 7,3) usando un sistema FPLC (GE Healthcare). Las fracciones de elución deseadas se concentraron por ultrafiltración y se incubaron con proteasa TEV (también se añadió DTT 10 mM). La mezcla de digestión se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (columna de péptidos, GE Healthcare) en Tris-HCl 10 mM, NaCl 120 mM, CaCl_2 5 mM, DTT 10 mM, pH 7,3. (Datos no mostrados).

Péptido/proteína de interés	Construcción	Cebador directo	Cebador inverso	Secuencia de inserción del vector/secuencia codificante SEQ ID NO:	Secuencia de proteína/SEQ ID NO:
IFN α 2	pSU-HisTEV_IFN 2 α	218	219	220/221	222
IFN α 2	PSU-IFN2 α XaHis	225	226	227/228	229
CalB	PSU-cCalB + sitio Xa	232	233	234/235	236
Nisina	pSU-Nisin + sitio Xa	237	238	239/240	241
SprP	PSU-SprPminLS	242	243	244/245	246
SprP	pSU-HisTEV SprP	247	248	249/250	251
SprP	PSU-SprPXaHis	252	253	254/255	256
SprP	PSU-SprP_ORF2	257	258	259/260	261
SprP	PSU-SprP_Sub	262	263	264/265	266
PlaB (proteína PAO1 sin nombre de Pseudomonas aeruginosa)	pSU-PlaB	267	268	269/270	271
PlaK (proteína PAO1 sin nombre de Pseudomonas aeruginosa)	pSU-PlaK	272	273	274/275	276

Péptido/proteína de interés	Construcción	Cebador directo	Cebador inverso	Secuencia de inserción del vector/secuencia codificante SEQ ID NO:	Secuencia de proteína/SEQ ID NO:
PlbF (proteína PAO1 sin nombre de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	pSU-PlbF	277	278	279/280	281
producto del gen tesA (proteína PAO1 de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	pSU-TesA	282	283	284/285	286
MBP	pSU-MBP	287	288	289/290	291
Vif	pSU-Vif	292	293	294/295	296
LipA	pSU-LipA	297	298	299/300	301
2xHCRF	pSU-2xHCRF	302	303	304/305	306

La construcción de IFN α 2 pSU-HisTEV_IFN α se clonó usando la siguiente estrategia: el gen sintético se amplificó con los oligonucleótidos indicados (SEQ ID NO: 218 y 219). El vector pSU se amplificó y linealizó por PCR con los oligonucleótidos de SEQ ID NO: 223 y 224. Se usaron productos de PCR extraídos con gel para la reacción de In-Fusion. Para la construcción pSU-IFN α 2XaHis se usó una estrategia similar solo que se usaron diferentes cebadores de oligonucleótidos (véase la tabla, y para la amplificación y linealización del vector: SEQ ID NO: 230 y 231). Todas las demás construcciones se clonaron de forma similar usando las secuencias indicadas en la tabla.

Para la linealización y amplificación de pSU-HCRF, se usaron los siguientes oligonucleótidos

pSU HlyA1_lin_rev: CATTTAATTACCTCTTAACCGTTAATG (SEQ ID NO: 307)

pSU_Cortico_lin_for: AGCGAAGAACCGCCG (SEQ ID NO: 308)

Para la linealización y amplificación de pSU-HisTEV SprP, se usaron los siguientes oligonucleótidos:

pSU HlyA1_lin_for: GGAAATTCTCTTGCAAAAAATGTATTA (SEQ ID NO: 309)

pSU_A1_lin_HisTEV_rev:

GCCCTGAAAATACAGGTTTTCTGGTGGTGGTGGTGGTGCATTTAATTACCTCTTAACCG

TTAATG (SEQ ID NO: 310)

Ejemplo 12: alargamiento N-terminal de proteínas de fusión de IFN α 2 por el dominio RTX de pSU-HlyA1

Los procedimientos de clonación se realizan con el kit de clonación Infusion (ClonTech) como se ha descrito antes para otros ejemplos, dando el plásmido pSU-GG_IFN α 2. La secuencia de nucleótidos codificante se expone en la SEQ ID NO: 315 y la secuencia de proteínas en la SEQ ID NO: 316.

Oligonucleótidos:

IFN α 2_lin_for: TGTGATCTGCCGACAGAC (SEQ ID NO: 311)

IFN α 2_lin_rev: CATTTAATTACCTCTTAACCGTTAATGAAAA (SEQ ID NO: 312)

GGfor2 α _for: AGAGGTAATTAATGGGAAATTCTCTTG (SEQ ID NO: 313)

GGfor2 α _rev: CTGCGGCAGATCACAATCAATATCAGCCAACTGAGTTTATC (SEQ ID NO: 314)

Todos los medios de crecimiento contenían kanamicina (30 μ g/ml) y ampicilina (100 μ g/ml). Para los experimentos de secreción se usó medio 2xYT complementado con CaCl $_2$ 5 mM. Se cultivaron cultivos de 50 ml de células que llevaban pK184-HlyBD y pSU-GG_IFN α 2 con una DO $_{600}$ de inicio de 0,1 a 37 °C y 160 rpm. La expresión se indujo con IPTG 1 mM a una DO $_{600}$ de 0,4-0,6 durante 6 h. Los cultivos se centrifugaron (20 min, 50.000 x g, 4 °C) y las muestras de líquido sobrenadante (16 μ l) y las células (DOeq = 0,08) se analizaron por SDS-PAGE y tinción con azul brillante Coomassie (CBB).

Como se muestra en la figura 20, GG_IFN α 2 es secretado en cantidades similares al IFN α 2. Estos resultados demuestran que también podría insertarse una proteína o péptido de interés dentro de HlyA1, si se desea.

Ejemplo 13: análisis de secreción con diferentes interferones

Las proteínas de fusión IFNA1-HlyA1, IFNA8-HlyA1, IFNA16-HlyA1 e IFNA21-HlyA1 se producen y secretan con el sistema de secreción de la invención (Figura 21) La identidad de las proteínas de fusión secretadas se confirmó por

análisis de transferencia Western con un anticuerpo contra HlyA1 (Figura 22).

Péptido/proteína de interés	proteína de tipo natural N.º de acceso, N.º de versión, fecha	Construcción	Cebador directo SEQ ID NO:	Cebador inverso SEQ ID NO:	Secuencia de inserción del vector/secuencia codificante SEQ ID NO:	Secuencia de proteína/ SEQ ID NO:
IFNalfa1 Humano	NM_024013 Versión: NM_024013.2 Gi: 345441760	PSU-IFNA1	317	318	325/326	333
IFNalfa8 Humano	NM_002170 Versión: NM_002170.3 Gi: 115583655	PSU-IFNA8	319	320	327/328	334
IFNalfa16 Humano	NM_002173 Versión: NM_002173.2 Gi: 141802732	PSU-IFNA16	321	322	329/330	335
IFNalfa21 Humano	NM_002175 Versión: NM_002175.2 Gi: 169791012	PSU-IFNA21	323	324	331/332	336

La clonación se llevó a cabo como se ha descrito antes.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<120> AGENTES Y PROCEDIMIENTOS PARA LA EXPRESIÓN Y SECRECIÓN DE PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

<130> P50xxx

<150> EP11186225

<151> 21-10-2011

<160> 338

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 522

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Fragmento 3' de HlyC + gap (hueco)

<400> 1

gaatataaac aaaccattag agattcttgg gcatgtatcc tggctatggg ccagttctcc 60

actacacaga aactggccag tatctttggt tgcaataaat gtattaccg caatacaggc 120

taaccaatat gttttattaa cccgggatga ttaccctgtc gcgtattgta gttgggctaa 180

tttaagttta gaaaatgaaa ttaaatatct taatgatgtt acctcattag ttgcagaaga 240

ctggacttca ggtgatcgta aatgggtcat tgactggatt gctcctttcg gggataacgg 300

tgccctgtac aaatatatgc gaaaaaaatt ccctgatgaa ctattcagag ccatcagggg 360

ggatcccaaa actcatgttg gtaaagtatc agaatttcat ggaggtaaaa ttgataaaca 420

gtagcgaat aaaattttta aacaatatca ccacgagtta ataactgaag taaaaagaaa 480

gtcagatttt aatttttcat taactgggta agaggtaatt aa 522

<210> 2

<211> 11

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de gap (huecos) entre los genes HlyC y HlyA

<400> 2

gaggtaatta a 11

<210> 3

<211> 14

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Fragmento 3' de HlyC + gap

<400> 3

taagaggtaa ttaa 14

<210> 4

<211> 15

<212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Fragmento 3' de HlyC + gap

 <400> 4
 ttaagaggta attaa 15

 10 <210> 5
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Fragmento 3' de HlyC + gap

 <400> 5
 20 ggtaagagg taattaa 17

 <210> 6
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial

 25 <220>
 <223> Fragmento 3' de HlyC + gap

 <400> 6
 30 ttaactgggt aagaggaat taa 23

 <210> 7
 <211> 32
 <212> ADN
 35 <213> Artificial

 <220>
 <223> Fragmento 3' de HlyC + gap

 40 <400> 7
 aatttttcat taactggta agaggaatt aa 32

 <210> 8
 <211> 41
 45 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Fragmento 3' de HlyC + gap

 50 <400> 8
 tcagatttta attttcatt aactggtaa gaggaatta a 41

 <210> 9
 55 <211> 62
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 60 <223> Fragmento 3' de HlyC + gap

 <400> 9
 ataactgaag taaaaagaaa gtcagatttt aatttttcat taactggta agaggaatt 60

 aa 62

ES 2 689 245 T3

	<210> 10	
	<211> 83	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
5	<220>	
	<223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
	<400> 10	
	aaacaatatc accacgagtt aataactgaa gtaaaaagaa agtcagattt taatttttca	60
10	ttaactgggtt aagaggtaat taa	83
	<210> 11	
	<211> 104	
	<212> ADN	
15	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
20	<400> 11	
	cagtttagcga ataaaattttt taaacaatat caccacgagt taataactga agtaaaaaga	60
	aagtcagattt ttaattttttc attaactgggt taagaggtaa ttaa	104
	<210> 12	
	<211> 159	
25	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
30	<400> 12	
	tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
	agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
	agatttttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaa	159
	<210> 13	
35	<211> 219	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
40	<223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
	<400> 13	
	cctgtacaaa tatatgcgaa aaaaattccc tgatgaacta ttcagagcca tcagggtgga	60
	tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	120
	agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	180
	agatttttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaa	219
45	<210> 14	
	<211> 279	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
50	<220>	
	<223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
	<400> 14	

ES 2 689 245 T3

	gacttcaggt gatcgtaa at ggttcattga ctggattgct cctttcgggg ataacggtgc	60
	cctgtacaaa tatatgcaa aaaaattccc tgatgaacta ttcagagcca tcagggtgga	120
	tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	180
	agcgaataaa attttttaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	240
	agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaa	279
5	<210> 15 <211> 339 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
	<400> 15 aagtttagaa aatgaaatta aatatcttaa tgatgttacc tcattagttg cagaagactg	60
	gacttcaggt gatcgtaa at ggttcattga ctggattgct cctttcgggg ataacggtgc	120
	cctgtacaaa tatatgcaa aaaaattccc tgatgaacta ttcagagcca tcagggtgga	180
	tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	240
	agcgaataaa attttttaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	300
	agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaa	339
15	<210> 16 <211> 399 <212> ADN <213> Artificial	
20	<220> <223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
	<400> 16 ccaatatggt ttattaaccc gggatgatta ccctgtcgcg tattgtagtt gggctaattt	60
	aagtttagaa aatgaaatta aatatcttaa tgatgttacc tcattagttg cagaagactg	120
	gacttcaggt gatcgtaa at ggttcattga ctggattgct cctttcgggg ataacggtgc	180
	cctgtacaaa tatatgcaa aaaaattccc tgatgaacta ttcagagcca tcagggtgga	240
	tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	300
	agcgaataaa attttttaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	360
	agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaa	399
25	<210> 17 <211> 459 <212> ADN <213> Artificial	
30	<220> <223> Fragmento 3' de HlyC + gap	
	<400> 17	

ES 2 689 245 T3

acacagaaac tggccagtat ctttgtttgc aataaatgta ttacccgcaa tacaggctaa 60
ccaatatgtt ttattaaccc gggatgatta ccctgtcgcg tattgtagtt gggctaattt 120
aagtttagaa aatgaaatta aatatcttaa tgatgttacc tcattagttg cagaagactg 180
gacttcagggt gatcgtaaata ggttcattga ctggattgct cctttcgggg ataacggtgc 240
cctgtacaaa tatatgcgaa aaaaattccc tgatgaacta ttcagagcca tcagggtgga 300
tcccaaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 360
agcgaataaa attttttaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 420
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaa 459

<210> 18
<211> 521
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Fragmento 3' de HlyC + gap

<400> 18
aatataaaca aaccattaga gattcttggg catgtatcct ggctatgggc cagttctcca 60
ctacacagaa actggccagt atctttgttt gcaataaatg tattaccgc aatacaggct 120
aaccaatatg ttttattaac ccgggatgat taccctgtcg cgtattgtag ttgggctaata 180
ttaagtttag aaaatgaaat taaatatctt aatgatgtta cctcattagt tgcagaagac 240
tggacttcag gtgatcgtaa atgggtcatt gactggattg ctcccttcgg ggataacggt 300
gccctgtaca aatatatgcg aaaaaattc cctgatgaac tattcagagc catcagggtg 360
gatcccaaaa ctcatgttgg taaagtatca gaatttcatg gaggtaaaat tgataaacag 420
ttagcgaata aaatttttta acaatatcac cagcagttaa taactgaagt aaaaagaaag 480
tcagatttta atttttcatt aactggttaa gaggtaat a 521

<210> 19
<211> 474
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Fragmento 3' de HlyC + gap

<400> 19
ggccagttct ccaactacaca gaaactggcc agtatctttg tttgcaataa atgtattacc 60
cgcaatacag gctaaccaat atgttttatt aaccgggat gattaccctg tcgcgtattg 120
tagttgggct aatttaagtt tagaaaatga aattaaatat cttaatgatg ttacctcatt 180
agttgcagaa gactggactt caggtgatcg taaatggttc attgactgga ttgctccttt 240
cggggataac ggtgccctgt acaaatatat gcgaaaaaaa ttccctgatg aactattcag 300
agccatcagg gtggatccca aaactcatgt tggtaaagta tcagaatttc atggaggtaa 360
aattgataaa cagtttagcga ataaaatttt taaacaatat caccacgagt taataactga 420
agtaaaaaga aagtcagatt ttaatttttc attaactgggt taagaggtaa ttaa 474

<210> 20

ES 2 689 245 T3

<211> 424
<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Fragmento 3' de HlyC + gap

<400> 20
atgtattacc cgcaatacag gctaaccaat atgttttatt aaccgaggat gattaccctg 60
tcgcgtattg tagttgggct aatttaagtt tagaaaatga aattaaatat cttaatgatg 120
ttacctcatt agttgcagaa gactggactt caggtgatcg taaatgggtc attgactgga 180
ttgctccttt cggggataac ggtgccctgt acaaataat gcgaaaaaaa ttccctgatg 240
aactattcag agccatcagg gtggatccca aaactcatgt tggtaaagta tcagaatttc 300
atggaggtaa aattgataaa cagttagcga ataaaatttt taaacaatat caccacgagt 360
taataactga agtaaaaaga aagtcagatt ttaatttttc attaactggt taagaggtaa 420
ttaa 424

10 <210> 21
<211> 324
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Fragmento 3' de HlyC + gap

<400> 21
aattaaatat cttaatgatg ttacctcatt agttgcagaa gactggactt caggtgatcg 60
taaatgggtc attgactgga ttgctccttt cggggataac ggtgccctgt acaaataat 120
gcgaaaaaaa ttccctgatg aactattcag agccatcagg gtggatccca aaactcatgt 180
tggtaaagta tcagaatttc atggaggtaa aattgataaa cagttagcga ataaaatttt 240
taaacaatat caccacgagt taataactga agtaaaaaga aagtcagatt ttaatttttc 300
attaactggt taagaggtaa ttaa 324

20 <210> 22
<211> 124
<212> ADN
<213> Artificial

25 <220>
<223> Fragmento 3' de HlyC + gap

<400> 22
atggaggtaa aattgataaa cagttagcga ataaaatttt taaacaatat caccacgagt 60
taataactga agtaaaaaga aagtcagatt ttaatttttc attaactggt taagaggtaa 120
ttaa 124

30 <210> 23
<211> 111
<212> ADN
<213> Artificial

35 <220>
<223> Fragmento 3' de HlyC + gap

40

ES 2 689 245 T3

	<400> 23		
	tgataaacag ttagcgaata aaatttttaa acaatatcac cacgagttaa taactgaagt	60	
	aaaaagaaag tcagatttta atttttcatt aactgggttaa gaggtaatta a	111	
5	<210> 24 <211> 86 <212> ADN <213> Artificial		
10	<220> <223> Fragmento 3' de HlyC + gap		
	<400> 24		
	tttaaacat atcaccacga gttaataact gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt	60	
	tcattaactg gttaagaggt aattaa	86	
15	<210> 25 <211> 61 <212> ADN <213> Artificial		
20	<220> <223> Fragmento 3' de HlyC + gap		
	<400> 25		
	taactgaagt aaaaagaaag tcagatttta atttttcatt aactgggttaa gaggtaatta	60	
25	a	61	
	<210> 26 <211> 36 <212> ADN <213> Artificial		
30	<220> <223> Fragmento 3' de HlyC + gap		
35	<400> 26		
	tttaatttt tcattaactg gttaagaggt aattaa	36	
	<210> 27 <211> 21 <212> ADN <213> Artificial		
40	<220> <223> Fragmento 3' de HlyC + gap		
45	<400> 27		
	aactgggttaa gaggtaatta a	21	
	<210> 28 <211> 10 <212> ADN <213> Artificial		
50	<220> <223> Fragmento 3' de la secuencia de gap entre los genes HlyC y HlyA		
55	<400> 28		
	aggttaattaa	10	
60	<210> 29 <211> 3072		

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

5

<400> 29
atgacaacaa taaccactgc acaaattaaa agcacactgc agtctgcaaa gcaatccgct 60
gcaaataaat tgcactcagc aggacaaagc acgaaagatg cattaaaaaa agcagcagag 120
caaaccgcga atgcgggaaa cagactcatt ttacttatcc ctaaagatta taaaggacag 180
ggttcaagcc ttaatgacct tgtcaggacg gcagatgaac tgggaattga agtccagtat 240
gatgaaaaga atggcacggc gattactaaa caggtgttcg gcacagcaga gaaactcatt 300
ggcctcaccg aacggggagt gactatcttt gcaccacaat tagacaaatt actgcaaaag 360
tatcaaaaag caggtaatat attaggtggc ggtgctgaaa atatcggtga taacttagga 420
aaggcaggcg gtatattgtc aacgtttcaa aatttcctgg gtactgcact ttcctcaatg 480
aaaatagacg aactgataaa gaaacaaaaa tctggtggca atgtcagttc ttctgagatg 540
gcagaagcga gtattgagct aatcaatcaa cttgtggata cagttgccag ccttaataat 600
aatgttaact cattttctca acaactcaat actctgggaa gtgtattatc caatacaaag 660
cacctgaacg gtgttggtaa taagttacag aatttaccta atcttgataa tatcggtgca 720
gggtagata ctgtatcggg tattttatct gcgatttcag caagcttcac tctgagcaat 780
gcagatgcag ataccagaac taaagctgca gcaggtgttg aattaacaac gaaagtactg 840
ggtaatgttg gaaaaggtat ttctcaatat attatcgac acgcgcgtgc acaggggtta 900
tctacatctg ctgctgctgc cggtttaatt gcttctgctg tgacactagc aattagtccc 960
ctctcattcc tgtccattgc cgataagttt aaacgtgcca ataaaataga ggagtattca 1020
caacgattca aaaaacttgg atacgatggt gacagtttac ttgctgcttt ccacaaagaa 1080
acaggggcta ttgatgcac attaacaacg ataagcactg tactggcttc agtatcttca 1140
ggtattagtg ctgctgcaac gacatctctg gttggtgcac cgtaagcgc gctggtaggc 1200
gctgttacgg ggataatttc aggtatcctt gaggcttcaa agcaggcaat gtttgaacat 1260
gttgccagta aaatggctga tgttattgct gaatgggaga aaaaacacgg caaaaattac 1320
tttgaaaatg gatatgatgc ccgccatgct gcatttttag aagataactt taaaatatta 1380
tctcagtata ataaagagta ttctgttgaa agatcagtc tcatcaccga gcaacattgg 1440
gatacgtgta taggtgagtt agctggtgtc accagaaatg gagacaaaac actcagtggg 1500
aaaagttata ttgactatta tgaagaagga aaacgtctgg agaaaaaacc ggatgaattc 1560
cagaagcaag tctttgaccc attgaaagga aatattgacc tttctgacag caaatcttct 1620
acgttattga aatttggttac gccattatta actcccgttg aggaaattcg tgaaaggagg 1680
cagtcgggaa aatatgaata tattaccgag ttattagtca aggtgttgta taaatggacg 1740
gtgaaggggg ttcaggacaa gggggctgta tatgattact ctaacctgat tcagcatgca 1800
tcagtcggta ataaccagta tcgggaaatc cgtattgagt cacacctggg agacggggat 1860
gataaggtct ttttatctgc cggctcagcc aatatctacg caggtaaagg acatgatgtt 1920
gtttattatg ataaaacaga cactgggttat ctgaccattg atggcacaaa agcaaccgaa 1980

10

ES 2 689 245 T3

gcgggtaatt acacggtaac acgtgtactt ggtggcgatg ttaagggtttt acaggaagtt 2040
gtgaaggagc aggaggtttc agtcggaaaa agaactgaaa aaacgcaata tcggagttat 2100
gaattcactc atatcaatgg taaaaattta acagagactg ataacttata ttccgtggaa 2160
gaacttattg ggaccacgcg tgccgacaag ttttttggca gtaaatttac tgatatcttc 2220
catggcgcgg atggtgatga ccttatagaa ggaaatgatg ggaatgaccg cttatatggt 2280
gataaaggta atgacacact gagtgggtga aacggagatg accagctcta tggcggatgat 2340
ggtaacgata agttgattgg gggagcaggt aataattacc tgaacggcgg agatggagat 2400
gatgagcttc aggttcaggg aaattctctt gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagggt 2460
aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca gatctgcttg atggtggaga gggggatgat 2520
ctcctgaaag gcggatatgg taatgatatt tatcgttatt tgtcaggata tggcatcat 2580
attattgatg atgatggggg gaaagaggat aaactcagtt tggctgatat tgatttcggg 2640
gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac ctcatcatgt ataaagctga aggtaatggt 2700
ctttccattg gtcataaaaa tggattaca ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcagggt 2760
gatatctcta atcaccagat agagcagatt tttgataaaa gtggccggat aatcacacct 2820
gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa cagcgttaata ataaggcaag ttatgtgtat 2880
gggaatgatg cattagccta tggaagtcag ggtgatctta atccattaat taatgaaatc 2940
agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct 3000
ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat ttttcatatg gacggaactc aataaccctg 3060
accacatcag ca 3072

5 <210> 30
<211> 126
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> fragmento de HlyA

<400> 30
ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga tgttaaagag 60
gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga 120
cggaac 126

15 <210> 31
<211> 3069
<212> ADN
<213> Artificial

20 <220>
<223> fragmento de HlyA

<400> 31

ES 2 689 245 T3

acaacaataa ccaactgcaca aattaaaagc acactgcagt ctgcaaagca atccgctgca	60
aataaattgc actcagcagg acaaagcacg aaagatgcat taaaaaaagc agcagagcaa	120
acccgcaatg cgggaaacag actcatttta cttatcccta aagattataa aggacagggt	180
tcaagcctta atgaccttgt caggacggca gatgaactgg gaattgaagt ccagtatgat	240
gaaaagaatg gcacggcgat tactaaacag gtgttcggca cagcagagaa actcattggc	300
ctcaccgaac ggggagtgcac tatctttgca ccacaattag acaaattact gcaaaagtat	360
caaaaagcag gtaatatatt aggtggcgggt gctgaaaata tcggtgataa cttaggaaaag	420
gcaggcggta tattgtcaac gtttcaaaat ttcttggtta ctgcactttc ctcaatgaaa	480
atagacgaac tgataaagaa aaaaaaatct ggtggcaatg tcagttcttc tgagatggca	540
gaagcagta ttgagctaata caatcaactt gtggatacag ttgccagcct taataataat	600
gttaactcat tttctcaaca actcaatact ctgggaagtg tattatccaa taaaaagcac	660
ctgaacgggtg ttggtataa gttacagaat ttacctaatac ttgataatat cgggtgcaggg	720
ttagatactg tatcgggtat tttatctgcg atttcagcaa gcttcattct gagcaatgca	780
gatgcagata ccagaactaa agctgcagca ggtgttgaat taacaacgaa agtactgggt	840
aatgttgaa aaggtatttc tcaatatatt atcgacagc gcgctgcaca ggggttatct	900
acatctgctg ctgctgccg ttttaattgct tctgctgtga cactagcaat tagtcccctc	960
tcattctctgt ccattgccga taagttttaa cgtgccata aaatagagga gtattcacia	1020
cgattcaaaa aacttgata cgatggtgac agtttacttg ctgctttcca caaagaaaca	1080
ggggctattg atgcatcatt aacaacgata agcactgtac tggcttcagt atcttcaggt	1140
attagtgtg ctgcaacgac atctctggtt ggtgcaccgg taagcgcgct ggtaggcgct	1200
gttacgggga taatttcagg tatccttgag gcttcaaagc aggcaatgtt tgaacatgtt	1260
gccagtaaaa tggctgatgt tattgctgaa tgggagaaaa aacacggcaa aaattacttt	1320
gaaaatggat atgatgcccg ccatgctgca tttttagaag ataacttta aatattatct	1380
cagtataata aagagtattc tgttgaaaga tcagtcctca ttaccagca acattgggat	1440
acgctgatag gtgagttagc tgggtgcacc agaatggag aaaaaaact cagtggtaaa	1500
agttatattg actattatga agaaggaaaa cgtctggaga aaaaaccgga tgaattccag	1560
aagcaagtct ttgaccatt gaaaggaaat attgacctt ctgacagcaa atcttctacg	1620
ttattgaaat ttgttacgcc attattaact cccggtgagg aaattcgtga aaggaggcag	1680
tccggaaaa atgaatatat taccgagtta ttagtcaagg gtgttgataa atggacgggtg	1740
aagggggttc aggacaaggg ggctgtatat gattactcta acctgattca gcatgcatca	1800
gtcggtaata accagtatcg ggaaatccgt attgagtcac acctgggaga cggggatgat	1860

ES 2 689 245 T3

aaggtctttt tatctgccgg ctcagccaat atctacgcag gtaaaggaca tgatgttgtt 1920
tattatgata aaacagacac tggttatctg accattgatg gcacaaaagc aaccgaagcg 1980
ggtaattaca cggtaacacg tgtacttggg ggcgatgtta aggttttaca ggaagttgtg 2040
aaggagcagg aggttttcagt cggaaaaaga actgaaaaaa cgcaatatcg gagttatgaa 2100
ttcactcata tcaatggtaa aaatttaaca gagactgata acttatattc cgtggaagaa 2160
cttattggga ccacgcgtgc cgacaagttt tttggcagta aatttactga tatcttccat 2220
ggcgcggatg gtgatgacct tatagaagga aatgatggga atgaccgctt atatggtgat 2280
aaaghtaag acacactgag tgggtgaaac ggagatgacc agctctatgg cggatgatgg 2340
aacgataagt tgattggggg agcaghtaat aattacctga acggcggaaga tggagatgat 2400
gagcttcagg ttcagggaaa ttctcttgca aaaaatgtat tattcgggtgg aaaaghtaat 2460
gacaagctgt acggcagtgga gggggcagat ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc 2520
ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt 2580
attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctcagtttgg ctgatattga tttccgggat 2640
gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg taatgttctt 2700
tccattgggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggg ttgaaaaaga gtcaggtgat 2760
atctctaata accagataga gcagattttt gataaaagtg gccggataat cacacctgat 2820
tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg 2880
aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaata cattaattaa tgaaatcagc 2940
aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta 3000
ttgcagttgt ccgghaatgc cagtgatttt tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc 3060
acatcagca 3069

<210> 32
<211> 852
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> fragmento de HlyA

<400> 32
catggcgcgg atggtgatga ccttatagaa ggaaatgatg ggaatgaccg cttatatggt 60
gataaaggta atgacacact gagtgggtgga aacggagatg accagctcta tggcgggtgat 120
ggtaacgata agttgattgg gggagcaggt aataattacc tgaacggcgg agatggagat 180
gatgagcttc aggttcaggg aaattctctt gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagggt 240
aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca gatctgcttg atggtggaga gggggatgat 300
ctcctgaaag gcggatatgg taatgatatt tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat 360

ES 2 689 245 T3

	attattgatg atgatggggg gaaagaggat aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg	420
	gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac ctcacatgt ataaagctga aggtaatgtt	480
	ctttccattg gtcataaaaa tggattaca ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggt	540
	gatatctcta atcaccagat agagcagatt tttgataaaa gtggccggat aatcacacct	600
	gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa cagcgtata ataaggcaag ttatgtgtat	660
	gggaatgatg cattagccta tggaagtcag ggtgatctta atccattaat taatgaaatc	720
	agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct	780
	ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat ttttcatatg gacggaactc aataaccctg	840
	accacatcag ca	852
5	<210> 33 <211> 708 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> fragmento de HlyA	
	<400> 33 gcaggtaata attacctgaa cggcggagat ggagatgatg agcttcaggt tcagggaaat	60
	tctcttgcaa aaaatgtatt attcgggtga aaaggtaatg acaagctgta cggcagtga	120
	ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc tgaaaggcgg atatggtaat	180
	gatattttatc gttatctgtc aggatatggt catcatatta ttgatgatga tggggggaaa	240
	gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg tggccttcaa gcgagaaggt	300
	aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt ccatttgtca taaaaatggt	360
	attacattca ggaactgggt tgaaaaagag tcaggtgata tctctaata caagatagag	420
	cagatttttg ataaaagtgg cgggataatc acacctgatt cccttaaaaa ggcacttgag	480
	tatcaacagc gtaataataa ggcaagtat gtgtatggga atgatgcatt agcctatgga	540
	agtcagggtg atcttaatcc attaatat gaaatcagca aaatcatttc agctgcaggt	600
	agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat tgcagttgtc cggtaatgcc	660
	agtgattttt catatggacg gaactcaata accctgacca catcagca	708
15	<210> 34 <211> 654 <212> ADN <213> Artificial	
20	<220> <223> fragmento de HlyA	
	<400> 34	

ES 2 689 245 T3

	ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc	60
	agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga gagggggatg atctcctgaa aggcggatat	120
	ggtaatgata tttatcgta tctgtcagga tatggtcatc atattattga tgatgatggg	180
	gggaaagagg ataaactcag tttggctgat attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga	240
	gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa	300
	aatggtatta cattcaggaa ctgggttgaa aaagagtcag tgatatctc taatcaccag	360
	atagagcaga tttttgataa aagtggccgg ataatacacac ctgattccct taaaaaggca	420
	cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc	480
	tatggaagtc aggggtgatct taatccatta attaataaaa tcagcaaaat catttcagct	540
	gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaaga actgcagctt ctttattgca gttgtccggt	600
	aatgccagtg atttttcata tggacggaac tcaataaccc tgaccacatc agca	654
5	<210> 35 <211> 600 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> fragmento de HlyA	
	<400> 35 tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat ggtggagagg gggatgatct cctgaaaggc	60
	ggatatggta atgatattta tcgttatctg tcaggatatg gtcatcatat tattgatgat	120
	gatgggggga aagaggataa actcagtttg gctgatattg atttccggga tgtggccttc	180
	aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat aaagctgaag gtaatgttct ttccattggt	240
	cataaaaatg gtattacatt caggaaactgg tttgaaaaag agtcaggatga tatctcta	300
	caccagatag agcagatttt tgataaaaagt ggccggataa tcacacctga ttcccttaa	360
	aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca	420
	ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaat ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt	480
	tcagctgcag gtagcttcga tgtaaagag gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg	540
	tccggtaatg ccagtgatth ttcatatgga cggaactcaa taaccctgac cacatcagca	600
15	<210> 36 <211> 549 <212> ADN <213> Artificial	
20	<220> <223> fragmento de HlyA	
	<400> 36 ctgaaaggcg gatattgtaa tgatatttat cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt	60

ES 2 689 245 T3

	attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctcagtttgg ctgatattga tttccgggat	120
	gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg taatgttctt	180
	tccattggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggg ttgaaaaaga gtcaggtgat	240
	atctctaatac accagataga gcagattttt gataaaagtg gccggataat cacacctgat	300
	tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg	360
	aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaatac cattaattaa tgaaatcagc	420
	aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta	480
	ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatfff tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc	540
	acatcagca	549
5	<210> 37 <211> 489 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> fragmento de HlyA	
	<400> 37 attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctcagtttgg ctgatattga tttccgggat	60
	gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg taatgttctt	120
	tccattggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggg ttgaaaaaga gtcaggtgat	180
	atctctaatac accagataga gcagattttt gataaaagtg gccggataat cacacctgat	240
	tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg	300
	aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaatac cattaattaa tgaaatcagc	360
	aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta	420
	ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatfff tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc	480
	acatcagca	489
15	<210> 38 <211> 450 <212> ADN <213> Artificial	
20	<220> <223> fragmento de HlyA	
	<400> 38 gctgatattg atttccggga tgtggccttc aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat	60
	aaagctgaag gtaatgttct ttccattggt cataaaaatg gtattacatt caggaaactgg	120
	tttgaaaaag agtcaggtga tatctctaata caccagatag agcagatttt tgataaaagt	180
	ggccggataa tcacacctga ttcccttaaa aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat	240
	aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaata	300
	ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga tgttaaagag	360
	gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg tccggtaatg ccagtgatff ttcatatgga	420
25	cggaactcaa taaccctgac cacatcagca	450

ES 2 689 245 T3

5 <210> 39
 <211> 180
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> fragmento de HlyA

 10 <400> 39
 ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaat ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt 60
 tcagctgcag gtagcttcga tgttaaagag gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg 120
 tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga cggaactcaa taaccctgac cacatcagca 180

 15 <210> 40
 <211> 150
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> fragmento de HlyA

 20 <400> 40
 ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga tgttaaagag 60
 gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga 120
 cggaactcaa taaccctgac cacatcagca 150

 25 <210> 41
 <211> 1024
 <212> PRT
 <213> Artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia artificial

 <400> 41
 Met Thr Thr Ile Thr Thr Ala Gln Ile Lys Ser Thr Leu Gln Ser Ala
 1 5 10 15

 Lys Gln Ser Ala Ala Asn Lys Leu His Ser Ala Gly Gln Ser Thr Lys
 20 25 30

 Asp Ala Leu Lys Lys Ala Ala Glu Gln Thr Arg Asn Ala Gly Asn Arg
 35 40 45

ES 2 689 245 T3

Leu Ile Leu Leu Ile Pro Lys Asp Tyr Lys Gly Gln Gly Ser Ser Leu
 50 55 60

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

Asp Glu Lys Asn Gly Thr Ala Ile Thr Lys Gln Val Phe Gly Thr Ala
 85 90 95

Glu Lys Leu Ile Gly Leu Thr Glu Arg Gly Val Thr Ile Phe Ala Pro
 100 105 110

Gln Leu Asp Lys Leu Leu Gln Lys Tyr Gln Lys Ala Gly Asn Ile Leu
 115 120 125

Gly Gly Gly Ala Glu Asn Ile Gly Asp Asn Leu Gly Lys Ala Gly Gly
 130 135 140

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

Lys Ile Asp Glu Leu Ile Lys Lys Gln Lys Ser Gly Gly Asn Val Ser
 165 170 175

Ser Ser Glu Met Ala Glu Ala Ser Ile Glu Leu Ile Asn Gln Leu Val
 180 185 190

Asp Thr Val Ala Ser Leu Asn Asn Asn Val Asn Ser Phe Ser Gln Gln
 195 200 205

Leu Asn Thr Leu Gly Ser Val Leu Ser Asn Thr Lys His Leu Asn Gly
 210 215 220

Val Gly Asn Lys Leu Gln Asn Leu Pro Asn Leu Asp Asn Ile Gly Ala
 225 230 235 240

Gly Leu Asp Thr Val Ser Gly Ile Leu Ser Ala Ile Ser Ala Ser Phe
 245 250 255

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

Val Glu Leu Thr Thr Lys Val Leu Gly Asn Val Gly Lys Gly Ile Ser
 275 280 285

Gln Tyr Ile Ile Ala Gln Arg Ala Ala Gln Gly Leu Ser Thr Ser Ala

ES 2 689 245 T3

290	295	300
Ala Ala Ala Gly Leu Ile Ala Ser Ala Val Thr Leu Ala Ile Ser Pro		
305	310	315 320
Leu Ser Phe Leu Ser Ile Ala Asp Lys Phe Lys Arg Ala Asn Lys Ile		
	325 330	335
Glu Glu Tyr Ser Gln Arg Phe Lys Lys Leu Gly Tyr Asp Gly Asp Ser		
	340 345	350
Leu Leu Ala Ala Phe His Lys Glu Thr Gly Ala Ile Asp Ala Ser Leu		
	355 360	365
Thr Thr Ile Ser Thr Val Leu Ala Ser Val Ser Ser Gly Ile Ser Ala		
	370 375	380
Ala Ala Thr Thr Ser Leu Val Gly Ala Pro Val Ser Ala Leu Val Gly		
385	390 395	400
Ala Val Thr Gly Ile Ile Ser Gly Ile Leu Glu Ala Ser Lys Gln Ala		
	405 410	415
Met Phe Glu His Val Ala Ser Lys Met Ala Asp Val Ile Ala Glu Trp		
	420 425	430
Glu Lys Lys His Gly Lys Asn Tyr Phe Glu Asn Gly Tyr Asp Ala Arg		
	435 440	445
His Ala Ala Phe Leu Glu Asp Asn Phe Lys Ile Leu Ser Gln Tyr Asn		
	450 455	460
Lys Glu Tyr Ser Val Glu Arg Ser Val Leu Ile Thr Gln Gln His Trp		
465	470 475	480
Asp Thr Leu Ile Gly Glu Leu Ala Gly Val Thr Arg Asn Gly Asp Lys		
	485 490	495
Thr Leu Ser Gly Lys Ser Tyr Ile Asp Tyr Tyr Glu Glu Gly Lys Arg		
	500 505	510
Leu Glu Lys Lys Pro Asp Glu Phe Gln Lys Gln Val Phe Asp Pro Leu		
	515 520	525
Lys Gly Asn Ile Asp Leu Ser Asp Ser Lys Ser Ser Thr Leu Leu Lys		
	530 535	540

ES 2 689 245 T3

Phe Val Thr Pro Leu Leu Thr Pro Gly Glu Glu Ile Arg Glu Arg Arg
 545 550 555 560

Gln Ser Gly Lys Tyr Glu Tyr Ile Thr Glu Leu Leu Val Lys Gly Val
 565 570 575

Asp Lys Trp Thr Val Lys Gly Val Gln Asp Lys Gly Ala Val Tyr Asp
 580 585 590

Tyr Ser Asn Leu Ile Gln His Ala Ser Val Gly Asn Asn Gln Tyr Arg
 595 600 605

Glu Ile Arg Ile Glu Ser His Leu Gly Asp Gly Asp Asp Lys Val Phe
 610 615 620

Leu Ser Ala Gly Ser Ala Asn Ile Tyr Ala Gly Lys Gly His Asp Val
 625 630 635 640

Val Tyr Tyr Asp Lys Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Gly Thr
 645 650 655

Lys Ala Thr Glu Ala Gly Asn Tyr Thr Val Thr Arg Val Leu Gly Gly
 660 665 670

Asp Val Lys Val Leu Gln Glu Val Val Lys Glu Gln Glu Val Ser Val
 675 680 685

Gly Lys Arg Thr Glu Lys Thr Gln Tyr Arg Ser Tyr Glu Phe Thr His
 690 695 700

Ile Asn Gly Lys Asn Leu Thr Glu Thr Asp Asn Leu Tyr Ser Val Glu
 705 710 715 720

Glu Leu Ile Gly Thr Thr Arg Ala Asp Lys Phe Phe Gly Ser Lys Phe
 725 730 735

Thr Asp Ile Phe His Gly Ala Asp Gly Asp Asp Leu Ile Glu Gly Asn
 740 745 750

Asp Gly Asn Asp Arg Leu Tyr Gly Asp Lys Gly Asn Asp Thr Leu Ser
 755 760 765

Gly Gly Asn Gly Asp Asp Gln Leu Tyr Gly Gly Asp Gly Asn Asp Lys
 770 775 780

Leu Ile Gly Gly Ala Gly Asn Asn Tyr Leu Asn Gly Gly Asp Gly Asp
 785 790 795 800

ES 2 689 245 T3

Asp Glu Leu Gln Val Gln Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe
 805 810 815
 Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu
 820 825 830
 Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn
 835 840 845
 Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp
 850 855 860
 Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg
 865 870 875 880
 Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala
 885 890 895
 Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg
 900 905 910
 Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu
 915 920 925
 Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys
 930 935 940
 Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr
 945 950 955 960
 Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu
 965 970 975
 Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val
 980 985 990
 Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala
 995 1000 1005
 Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser
 1010 1015 1020

Ala

<210> 42

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> fragmento de HlyA

<400> 42

ES 2 689 245 T3

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

Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly
20 25 30

Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn
35 40

<210> 43

<211> 1023

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> fragmento de HlyA

<400> 43

Thr Thr Ile Thr Thr Ala Gln Ile Lys Ser Thr Leu Gln Ser Ala Lys
1 5 10 15

Gln Ser Ala Ala Asn Lys Leu His Ser Ala Gly Gln Ser Thr Lys Asp
20 25 30

Ala Leu Lys Lys Ala Ala Glu Gln Thr Arg Asn Ala Gly Asn Arg Leu
35 40 45

Ile Leu Leu Ile Pro Lys Asp Tyr Lys Gly Gln Gly Ser Ser Leu Asn
50 55 60

Asp Leu Val Arg Thr Ala Asp Glu Leu Gly Ile Glu Val Gln Tyr Asp
65 70 75 80

Glu Lys Asn Gly Thr Ala Ile Thr Lys Gln Val Phe Gly Thr Ala Glu
85 90 95

Lys Leu Ile Gly Leu Thr Glu Arg Gly Val Thr Ile Phe Ala Pro Gln
100 105 110

Leu Asp Lys Leu Leu Gln Lys Tyr Gln Lys Ala Gly Asn Ile Leu Gly
115 120 125

Gly Gly Ala Glu Asn Ile Gly Asp Asn Leu Gly Lys Ala Gly Gly Ile

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Ala Thr Thr Ser Leu Val Gly Ala Pro Val Ser Ala Leu Val Gly Ala
385 390 395 400

Val Thr Gly Ile Ile Ser Gly Ile Leu Glu Ala Ser Lys Gln Ala Met
405 410 415

Phe Glu His Val Ala Ser Lys Met Ala Asp Val Ile Ala Glu Trp Glu
420 425 430

Lys Lys His Gly Lys Asn Tyr Phe Glu Asn Gly Tyr Asp Ala Arg His
435 440 445

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

Glu Tyr Ser Val Glu Arg Ser Val Leu Ile Thr Gln Gln His Trp Asp
465 470 475 480

Thr Leu Ile Gly Glu Leu Ala Gly Val Thr Arg Asn Gly Asp Lys Thr
485 490 495

Leu Ser Gly Lys Ser Tyr Ile Asp Tyr Tyr Glu Glu Gly Lys Arg Leu
500 505 510

Glu Lys Lys Pro Asp Glu Phe Gln Lys Gln Val Phe Asp Pro Leu Lys
515 520 525

Gly Asn Ile Asp Leu Ser Asp Ser Lys Ser Ser Thr Leu Leu Lys Phe
530 535 540

Val Thr Pro Leu Leu Thr Pro Gly Glu Glu Ile Arg Glu Arg Arg Gln
545 550 555 560

Ser Gly Lys Tyr Glu Tyr Ile Thr Glu Leu Leu Val Lys Gly Val Asp
565 570 575

Lys Trp Thr Val Lys Gly Val Gln Asp Lys Gly Ala Val Tyr Asp Tyr
580 585 590

Ser Asn Leu Ile Gln His Ala Ser Val Gly Asn Asn Gln Tyr Arg Glu
595 600 605

Ile Arg Ile Glu Ser His Leu Gly Asp Gly Asp Asp Lys Val Phe Leu
610 615 620

Ser Ala Gly Ser Ala Asn Ile Tyr Ala Gly Lys Gly His Asp Val Val
625 630 635 640

ES 2 689 245 T3

Tyr Tyr Asp Lys Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Gly Thr Lys
 645 650 655
 Ala Thr Glu Ala Gly Asn Tyr Thr Val Thr Arg Val Leu Gly Gly Asp
 660 665 670
 Val Lys Val Leu Gln Glu Val Val Lys Glu Gln Glu Val Ser Val Gly
 675 680 685
 Lys Arg Thr Glu Lys Thr Gln Tyr Arg Ser Tyr Glu Phe Thr His Ile
 690 695 700
 Asn Gly Lys Asn Leu Thr Glu Thr Asp Asn Leu Tyr Ser Val Glu Glu
 705 710 715 720
 Leu Ile Gly Thr Thr Arg Ala Asp Lys Phe Phe Gly Ser Lys Phe Thr
 725 730 735
 Asp Ile Phe His Gly Ala Asp Gly Asp Asp Leu Ile Glu Gly Asn Asp
 740 745 750
 Gly Asn Asp Arg Leu Tyr Gly Asp Lys Gly Asn Asp Thr Leu Ser Gly
 755 760 765
 Gly Asn Gly Asp Asp Gln Leu Tyr Gly Gly Asp Gly Asn Asp Lys Leu
 770 775 780
 Ile Gly Gly Ala Gly Asn Asn Tyr Leu Asn Gly Gly Asp Gly Asp Asp
 785 790 795 800
 Glu Leu Gln Val Gln Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly
 805 810 815
 Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu
 820 825 830
 Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp
 835 840 845
 Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp
 850 855 860
 Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp
 865 870 875 880
 Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu
 885 890 895

ES 2 689 245 T3

Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn
900 905 910

Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln
915 920 925

Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys
930 935 940

Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly
945 950 955 960

Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile
965 970 975

Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys
980 985 990

Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser
995 1000 1005

Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
1010 1015 1020

<210> 44

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> fragmento de HlyA

<400> 44

His Gly Ala Asp Gly Asp Asp Leu Ile Glu Gly Asn Asp Gly Asn Asp
1 5 10 15

Arg Leu Tyr Gly Asp Lys Gly Asn Asp Thr Leu Ser Gly Gly Asn Gly
20 25 30

Asp Asp Gln Leu Tyr Gly Gly Asp Gly Asn Asp Lys Leu Ile Gly Gly
35 40 45

Ala Gly Asn Asn Tyr Leu Asn Gly Gly Asp Gly Asp Asp Glu Leu Gln
50 55 60

Val Gln Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly
65 70 75 80

ES 2 689 245 T3

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

<210> 45
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> fragmento de HlyA

<400> 45

ES 2 689 245 T3

Ala Gly Asn Asn Tyr Leu Asn Gly Gly Asp Gly Asp Asp Glu Leu Gln
1 5 10 15

Val Gln Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly
20 25 30

Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly
35 40 45

Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg
50 55 60

Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys
65 70 75 80

Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe
85 90 95

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

Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu
115 120 125

Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp
130 135 140

Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu
145 150 155 160

Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala
165 170 175

Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile
180 185 190

Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg
195 200 205

Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser
210 215 220

Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
225 230 235

<210> 46
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> fragmento de HlyA

<400> 46

ES 2 689 245 T3

Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp
1 5 10 15

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

Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu
35 40 45

Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp
50 55 60

Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg
65 70 75 80

Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser
85 90 95

Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu
100 105 110

Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser
115 120 125

Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln
130 135 140

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

Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys
165 170 175

Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala
180 185 190

Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly
195 200 205

Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
210 215

<210> 47

<211> 200

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> fragmento de HlyA

<400> 47

ES 2 689 245 T3

Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp
1 5 10 15

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

Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu
35 40 45

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

Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly
65 70 75 80

His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly
85 90 95

Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg
100 105 110

Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg
115 120 125

Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly
130 135 140

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

Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser
165 170 175

Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn
180 185 190

Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
195 200

<210> 48

<211> 183

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> fragmento de HlyA

<400> 48

ES 2 689 245 T3

Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr
1 5 10 15

Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser
20 25 30

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

Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His
50 55 60

Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp
65 70 75 80

Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile
85 90 95

Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn
100 105 110

Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser
115 120 125

Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser
130 135 140

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

Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser
165 170 175

Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
180

<210> 49

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> fragmento de HlyA

<400> 49

ES 2 689 245 T3

Met Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp
1 5 10 15

Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile
20 25 30

Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly
35 40 45

Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn
50 55 60

His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro
65 70 75 80

Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala
85 90 95

Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp
100 105 110

Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly
115 120 125

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

Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu
145 150 155 160

Thr Thr Ser Ala

<210> 50

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> fragmento de HlyA

<400> 50

Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp
1 5 10 15

Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys

ES 2 689 245 T3

20

25

30

Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile
35 40 45

Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile
50 55 60

Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn
65 70 75 80

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

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

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

Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile
130 135 140

Thr Leu Thr Thr Ser Ala
145 150

<210> 51
<211> 60
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> fragmento de HlyA

<400> 51
Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile
1 5 10 15

Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg
20 25 30

Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser
35 40 45

Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
50 55 60

<210> 52
<211> 50
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> fragmento de HlyA

<400> 52

ES 2 689 245 T3

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

Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly
20 25 30

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

Ser Ala
50

5
<210> 53
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Secuencia artificial

15
<400> 53
tatattaatt taaatgatag caatcttact g 31

20
<210> 54
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25
<220>
<223> Secuencia artificial

30
<400> 54
ttaattacct cttaccagtg taatg 25

35
<210> 55
<211> 40
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40
<220>
<223> Secuencia artificial

45
<400> 55
ttaagaggta attaatggg aaattctctt gcaaaaaatg 40

50
<210> 56
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 56
atttaaatta atatattatg ctgatgtggt cag 33

<210> 57
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 57
 ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtatta 27

 5 <210> 58
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Secuencia artificial

 <400> 58
 catttaatta cctcttaacc agttaatg 28

 15 <210> 59
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia artificial

 <400> 59
 agaggttaatt aaatgtgtga tctgccgcag actc 34

 25 <210> 60
 <211> 46
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia artificial

 <400> 60
 tgcaagagaa ttctcttct tacttcttaa actttctgc aagttt 46

 35 <210> 61
 <211> 58
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Secuencia artificial

 45 <400> 61
 tgcaagagaa ttccacggc catcaatttc ctacttctt aaacttctt gcaagttt 58

 50 <210> 62
 <211> 6960
 <212> ADN
 <213> Artificial

 55 <220>
 <223> Vector pSU que incluye HlyA de longitud completa

 <400> 62

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa ttcgagctcc caaaactcat gttggtaaag tadcagaatt tcatggaggt	60
aaaattgata aacagttagc gaataaaaatt tttaacaat atcaccacga gttaataact	120
gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcattaactg gttaagaggt aattaaatga	180
caacaataac cactgcacaa attaaaagca cactgcagtc tgcaaagcaa tccgctgcaa	240
ataaattgca ctcagcagga caaagcacga aagatgcatt aaaaaagca gcagagcaaa	300
cccgcaatgc gggaaacaga ctcatTTTtac ttatccctaa agattataaa ggacagggtt	360
caagccttaa tgacctgtc aggacggcag atgaactggg aattgaagtc cagtatgatg	420
aaaagaatgg cacggcgatt actaaacagg tgttcggcac agcagagaaa ctcatTggcc	480
tcaccgaacg gggagtgact atctttgcac cacaattaga caaattactg caaaagtatc	540
aaaaagcagg taatatatta ggtggcggtg ctgaaaatat cggtgataac ttaggaaagg	600
caggcggtat attgtcaacg tttcaaaatt tcttgggtac tgcactttcc tcaatgaaaa	660
tagacgaact gataaagaaa caaaaatctg gtggcaatgt cagttcttct gagatggcag	720
aagcgagtat tgagctaata atcaacttg tggatacagt tgccagcctt aataataatg	780
ttaactcatt ttctcaacaa ctcaatactc tgggaagtgt attatccaat acaaagcacc	840
tgaacggtgt tggtataaag ttacagaatt tacctaactc tgataatatc ggtgcagggt	900
tagatactgt atcgggtatt ttatctgcga tttcagcaag cttcattctg agcaatgcag	960
atgcagatac cagaactaaa gctgcagcag gtgttgaatt aacaacgaaa gtactgggta	1020
atgttggaag aggtatttct caatatatta tcgcacagcg cgctgcacag gggttatcta	1080
catctgctgc tgctgccggt ttaattgctt ctgctgtgac actagcaatt agtcccctct	1140
cattcctgtc cattgccgat aagtttaaac gtgccaataa aatagaggag tattcacaac	1200
gattcaaaaa acttggtatc gatggtgaca gtttacttgc tgctttccac aaagaaacag	1260
gggctattga tgcattatta acaacgataa gcaactgtact ggcttcagta tcttcaggta	1320
ttagtgctgc tgcaacgaca tctctggttg gtgcaccggt aagcgcgctg gtaggcgctg	1380
ttacggggat aatttcaggt atccttgagg cttcaaagca ggcaatgttt gaacatgttg	1440

ES 2 689 245 T3

ccagtaaaat ggctgatgtt attgctgaat gggagaaaaa acacggcaaa aattactttg 1500
 aaaatggata tgatgccgc catgtgcat ttttagaaga taactttaaa atattatctc 1560
 agtataataa agagtattct gttgaaagat cagtcccat taccagcaa cattgggata 1620
 cgctgatagg tgagttagct ggtgtcacca gaaatggaga caaaacactc agtggtaaaa 1680
 gttatattga ctattatgaa gaaggaaaac gtctggagaa aaaaccggat gaattccaga 1740
 agcaagtctt tgaccattg aaaggaaata ttgacctttc tgacagcaaa tcttctacgt 1800
 tattgaaatt tgttacgcc ttattaactc ccggtgagga aattcgtgaa aggaggcagt 1860
 ccggaataa tgaatatatt accgagttat tagtcaaggg tgttgataaa tggacggtga 1920
 aggggggttca ggacaagggg gctgtatatg attactctaa cctgattcag catgcatcag 1980
 tcggtataa ccagtatcgg gaaatccgta ttgagtcaca cctgggagac ggggatgata 2040
 aggtcttttt atctgccggc tcagccaata tctacgcagg taaaggacat gatgttgttt 2100
 attatgataa aacagacact ggttatctga ccattgatgg cacaaaagca accgaagcgg 2160
 gtaattacac ggtaaacacgt gtacttggtg gcgatgttaa ggttttacag gaagttgtga 2220
 aggagcagga ggtttcagtc ggaaaaagaa ctgaaaaaac gcaatatcgg agttatgaat 2280
 tcactcatat caatggtaaa aatttaacag agactgataa cttatatcc gtggaagaac 2340
 ttattgggac cacgcgtgcc gacaagtttt ttggcagtaa atttactgat atcttccatg 2400
 gcgcggatgg tgatgacctt atagaaggaa atgatgggaa tgaccgctta tatggtgata 2460
 aaggtaatga cacttgagt ggtggaaacg gagatgacca gctctatggc ggtgatggta 2520
 acgataagtt gattggggga gcaggaata attacctgaa cggcggagat ggagatgatg 2580
 agcttcaggt tcagggaaat tctctgcaa aaaatgtatt attcggtgga aaaggtaatg 2640
 acaagctgta cggcagtgag ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc 2700
 tgaaaggcgg atatggtaat gatatttctc gttatctgtc aggatatggt catcatatta 2760
 ttgatgatga tggggggaaa gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg 2820
 tggccttcaa gcgagaaggt aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt 2880
 ccattggtca taaaaatggt attacattca ggaactggtt tgaaaaagag tcaggtgata 2940
 tctctaata ccagatagag cagatttttg ataaaagtgg ccggataatc acacctgatt 3000
 cccttaaaaa ggcacttgag tatcaacagc gtaataataa ggcaagttat gtgtatggga 3060
 atgatgcatt agcctatgga agtcagggtg atcttaatcc attaatat gaaatcagca 3120
 aaatcatttc agctgcaggt agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat 3180
 tgcagttgtc cggtaatgcc agtgattttt catatggacg gaactcaata accctgacca 3240
 catcagcata atatattaat ttaaagata gcaatcttac tgggctgtgc cacataagat 3300
 tgctattttt tttggagtca taatggattc ttgtcataaa attgattatg ggttatacgc 3360

ES 2 689 245 T3

cctggagatt ttagcccaat accataacgt ctctgttaac ccggaagaaa ttaaacaatag	3420
at ttgataca gacgggacag gtctgggatt aacgtcatgg ttgcttgctg cgaaatcttt	3480
agaactaaag gtaaaacagg taaaaaaaac aattgatcga tgataagctg tcaaacaatga	3540
gaattacaac ttatatcgta tggggctgac ttcaggtgct acatttgaag agataaattg	3600
caactgaaatc ctgcaggcat gcaagcttgg cactggccgt cgtttttacaa cgtcgtgact	3660
gggaaaaccc tggcgttacc caacttaatc gccttgacgc acatccccct ttgccagct	3720
ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg	3780
gcgaatgccg ttaacggatt cttaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata	3840
ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcaactttc ggggaaatgt	3900
gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacatcca aatatgtatc cgctcatgag	3960
acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca	4020
tttccgtgtc gcccttattc ccttttttgc ggcatthtgc cttcctgttt ttgctcacc	4080
agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat	4140
cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgcgccgaag aacgttttcc	4200
aatgatgagc actttttaaag ttctgctatg tggcgcggtg ttatcccgtg ttgacgccgg	4260
gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc	4320
agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat	4380
aacatgagt gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga	4440
gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc	4500
ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc	4560
aacaacgctg cgcaaaactat taactggcga actacttact cttagcttccc ggcaacaatt	4620
aatagactgg atggagggcg ataaagtgtc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc	4680
tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggctctcgc gtatcattgc	4740
agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca	4800
ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca	4860
ttggttaactg tcagaccaag ttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt	4920
ttaattttaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta	4980
acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg	5040
agatcccttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc	5100
ggtggtttgt ttgccgcatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag	5160
cagagcgcag ataccaaata ctgtccttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa	5220

ES 2 689 245 T3

gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatac ctgttaccag tggctgctgc 5280
cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 5340
gcagcggctg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgaccta 5400
caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag 5460
aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaaca ggagagcgca cgaggagct 5520
tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg ttccgccacc tctgacttga 5580
gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcgagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5640
ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt 5700
atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg 5760
cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcctgatgcg 5820
gtattttctc cttacgcatac tgtgcggtat ttcacaccgc atatggtgca ctctcagtac 5880
aatctgctct gatgccgcat agttaagcca gtatacactc cgctatcgct acgtgactgg 5940
gtcatggctg cgccccgaca cccgccaaca cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg 6000
ctcccgcat ccgcttacag acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg 6060
ttttcacogt catcacgaa acgcgcgagg cagctgcggg aaagctcatc agcgtggtcg 6120
tgaagcgatt cacagatgtc tgcctgttca tccgcgtcca gctcgttgag tttctccaga 6180
agcgttaatg tctggcttct gataaagcgg gccatgttaa gggcggtttt ttcctgtttg 6240
gtcactgatg cctccgtgta agggggattt ctgttcattg gggtaatgat accgatgaaa 6300
cgagagagga tgctcacgat acgggttact gatgatgaac atgcccgggt actggaacgt 6360
tgtgagggta aacaactggc ggtatggatg cggcgggacc agagaaaaat cactcagggt 6420
caatgccagc gcttcgttaa tacagatgta ggtgttcac agggtagcca gcagcatcct 6480
gcgatgcaga tccggaacat aatggtgcag ggcgctgact tccgcgtttc cagactttac 6540
gaaacacgga aaccgaagac cattcatggt gttgctcagg tcgcagacgt tttgcagcag 6600
cagtcgcttc acgttcgctc gcgtatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaaccc 6660
cgccagccta gccgggtcct caacgacagg agcacgatca tgcgcacccg tggccaggac 6720
ccaacgctgc ccgcggttaa cggccaatac gaaaacggcc tctccccgcg cgttggccga 6780
ttcattaatg cagctggcac gacaggtttc ccgactggaa agcgggcagt gagcgcaacg 6840
caattaatgt gagttagctc actcattagg caccacaggc tttacacttt atgcttccgg 6900
ctcgtatggt gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac agctatgaca 6960

<210> 63
<211> 4545
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector pSU que incluye un fragmento de HlyC + gap + HlyA1
<400> 63

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa ttcgagctcc caaaactcat gttggtaaag tatcagaatt tcatggaggt	60
aaaattgata aacagttagc gaataaaaatt tttaacaat atcaccacga gttaataact	120
gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcattaactg gttaagaggt aattaaatgg	180
gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca	240
gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa ggcggatatg	300
gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggcatca tattattgat gatgatggg	360
ggaaaagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag	420
aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa	480
atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga	540
tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac	600
ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct	660
atggaagtca gggatgatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg	720
caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggt	780
atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataatata	840
ttaatttaaa tgatagcaat cttactgggc tgtgccacat aagattgcta ttttttttg	900
agtcataatg gattcttgct ataaaattga ttatgggtta tacgccctgg agatttttagc	960
ccaataccat aacgtctctg ttaaccggga agaaattaaa catagatttg atacagacgg	1020
gacaggtctg ggattaacgt catggttgct tgctgcgaaa tctttagaac taaaggtaaa	1080
acaggtaaaa aaaacaattg atcgatgata agctgtcaaa catgagaatt acaacttata	1140
tcgtatgggg ctgacttcag gtgctacatt tgaagagata aattgcactg aaatcctgca	1200
ggcatgcaag cttggcactg gccgtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg	1260
ttacccaact taatgcctt gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag	1320
aggcccgcac cgatcgccct tccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tgccgttaac	1380
ggattcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttatagggtta atgtcatgat	1440
aataatgggt tcttagacgt cagggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaacccttat	1500
ttgtttatct ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	1560
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct	1620
tattcccttt tttgcccgtt tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctgggtgaa	1680
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtggtt tacatcgaac tggatctcaa	1740

ES 2 689 245 T3

cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	1800
taaagtctctg ctatgtggcg cggattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg	1860
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	1920
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgc gccataacca tgagtataa	1980
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	2040
gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc	2100
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa	2160
actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga	2220
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc	2280
tgataaatct ggagccgggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	2340
tggttaagccc tcccgatatc tagttatcta cagcagggg agtcaggcaa ctatggatga	2400
acgaaataga cagatcgctg agatagggtc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga	2460
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catTTTTaTt ttaaaaggat	2520
ctaggtgaag atcctTTTTg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agTTTTcgTt	2580
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cTTTTttct	2640
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc	2700
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	2760
aaatactgtc cttctagtgt agccgtagtt agggcaccac ttcaagaact ctgtagcacc	2820
gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc	2880
gtgtcttacc ggggtggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	2940
aacggggggTt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	3000
cctacagcgt gagctatgag aaagcgcac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta	3060
tccggtaagc ggcagggctg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc	3120
ctggtatctt tatagtctcg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatTTTTgtg	3180
atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt	3240
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt	3300
ggataaacgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgcgcagcc gaacgaccga	3360
gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgcctg atgcggtatt ttctccttac	3420
gcctctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc	3480
cgcatagtta agccagtata cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc	3540
cgcaccccg ccaaccccg tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct	3600
tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcattgtgc agaggTTTTc accgtcatca	3660

ES 2 689 245 T3

ccgaaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag 3720
atgtctgcct gttcatccgc gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg 3780
cttctgataa agcgggccat gttaagggcg gttttttcct gtttggtcac tgatgcctcc 3840
gtgtaagggg gatttctggt catgggggta atgataccga tgaaacgaga gaggatgctc 3900
acgatacggg ttactgatga tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaaaaaa 3960
ctggcgggat ggatgcggcg ggaccagaga aaaatcactc aggggtcaatg ccagcgcttc 4020
gttaatacag atgtaggtgt tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg 4080
aacataatgg tgcagggcg tgacttccgc gtttccagac tttacgaaac acggaaccg 4140
aagaccattc atgttggtgc tcaggtcgca gacgttttgc agcagcagtc gcttcacggt 4200
cgctcgcgta tcggtgattc attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg 4260
gtcctcaacg acaggagcac gatcatgcgc acccggtggc aggacccaac gctgcccgc 4320
gttaacggcc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct 4380
ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgcgca caacgcaatt aatgtgagtt 4440
agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttggtg 4500
gaattgtgag cggataaaaa tttcacacag gaaacagcta tgaca 4545

<210> 64
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 64
agaggaatt aatgctacc ttccggtcg 30

<210> 65
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 65
tgcaagagaa ttccggggg tgacgatg 28

<210> 66
<211> 1770
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 66

ES 2 689 245 T3

tcccaaaact catgttgga aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
 agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
 agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgctaccttc cgggttcggac 180
 cctgcctttt cgcagcccaa gtccgtgctc gatgcgggtc tgacctgcca ggggtgcttcg 240
 ccatcctcgg tctccaaacc catccttctc gtccccggaa ccggcaccac aggtccacag 300
 tcgttcgact cgaactggat cccctctctc gcgcagctgg gttacacacc ctgctggatc 360
 tcacccccgc cgttcatgct caacgacacc cagggtcaaca cggagtacat ggtcaacgcc 420
 atcaccacgc tctacgctgg ttccggcaac aacaagcttc ccgtgctcac ctgggtcccag 480
 ggtggtctgg ttgcacagtg gggctctgacc ttcttcccca gtatcaggtc caaggctgat 540
 cgacttatgg cctttgcgcc cgactacaag ggcaccgtcc tcgccggccc tctcgatgca 600
 ctccgcggtta gtgcaccctc cgtatggcag caaaccaccg gttcggcact cactaccgca 660
 ctccgaaacg cagggtggtct gaccagatc gtgcccacca ccaacctcta ctccggcacc 720
 gacgagatcg ttcagcctca ggtgtccaac tcgccactcg actcatccta cctcttcaac 780
 ggaaagaacg tccaggcaca ggctgtgtgt gggccgctgt tcgtcatcga ccatgcaggc 840
 tcgctcacct cgcagttctc ctacgtcgtc ggtcgatccg ccctgcgctc caccacgggc 900
 caggctcgta gtgcagacta tggcattacg gactgcaacc ctcttccgc caatgatctg 960
 actcccgagc aaaaggctgc cgccgctgcg ctctggcgcc cggccgctgc agccatcgtg 1020
 gcgggtccaa agcagaactg cgagcccgcac ctcatgccct acgcccgcct ctttgagta 1080
 ggcaaaagga cctgctccgg catcgtcacc cccggaaatt ctcttgcaaa aaatgtatta 1140
 ttccggtggaa aaggtaatga caagctgtac ggcagtgagg ggcagatct gcttgatggt 1200
 ggagaggggg atgatctcct gaaaggcgga tatggtaatg atatttatcg ttatctgtca 1260
 ggatatggtc atcatattat tgatgatgat ggggggaaag aggataaact cagtttggt 1320
 gatattgatt tccgggatgt ggccttcaag cgagaaggta atgacctcat catgtataaa 1380
 gctgaaggta atgttctttc cattggtcat aaaaatggta ttacattcag gaactggttt 1440
 gaaaaagagt cagggtgatat ctctaatac cagatagagc agatttttga taaaagtggc 1500
 cggataatca cacctgattc ccttaaaaag gcacttgagt atcaacagcg taataataag 1560
 gcaagttatg tgtatgggaa tgatgcatta gcctatggaa gtcagggtga tcttaatcca 1620
 ttaattaatg aaatcagcaa aatcatttca gctgcaggta gcttcgatgt taaagaggaa 1680
 agaactgcag cttctttatt gcagttgtcc ggtaatgcca gtgatttttc atatggacgg 1740
 aactcaataa ccctgaccac atcagcataa 1770

<210> 67
 <211> 1611
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 67

ES 2 689 245 T3

atgctacctt ccggttcgga cctgccttt tcgcagccca agtcggtgct cgatgcgggt 60
ctgacctgcc aggggtgcttc gccatcctcg gtctccaaac ccaccttct cgtccccgga 120
accggcacca caggtccaca gtcgttcgac tcgaactgga tccccctctc tgcgcagctg 180
ggttacacac cctgctggat ctcacccccg ccgttcatgc tcaacgacac ccaggtcaac 240
acggagtaca tggtaaacgc catcaccacg ctctacgctg gttcgggcaa caacaagctt 300
cccgtgctca cctgggtccca ggggtggtctg gttgcacagt ggggtctgac cttcttcccc 360
agtatcaggt ccaagggtcga tcgacttatg gcctttgcgc ccgactacaa gggcaccgtc 420
ctcgccggcc ctctcgatgc actcgcggtt agtgcaccct ccgtatggca gcaaaccacc 480
ggttcggcac tcaactaccg actccgaaac gcaggtggtc tgaccagat cgtgcccacc 540
accaacctct actcggcgac cgacgagatc gttcagcctc aggtgtccaa ctcgccactc 600
gactcatcct acctcttcaa cggaaagaac gtccaggcac aggtgtgtg tgggcccgtg 660
ttcgtcatcg accatgcagg ctcgctcacc tcgcagttct cctacgtcgt cggtcgatcc 720
gccctgcgct ccaccacggg ccaggctcgt agtgcagact atggcattac ggactgcaac 780
cctcttcccg ccaatgatct gactcccag caaaaggctc ccgcggtgc gtcctggtg 840
ccggcggtg cagccatcgt ggcgggtcca aagcagaact gcgagcccga cctcatgccc 900
tacgcccgc cctttgcagt aggcaaaagg acctgctccg gcacgtcac ccccggaat 960
tctcttgcga aaaatgtatt attcgggtga aaaggtaatg acaagctgta cggcagtga 1020
ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc tgaaaggcgg atatggtaat 1080
gatatttata gttatctgtc aggatatggt catcatatta ttgatgatga tggggggaaa 1140
gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg tggccttcaa gcgagaaggt 1200
aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt ccattggtca taaaaatggt 1260
attacattca ggaactggtt tgaaaaagag tcaggtgata tctctaata ccagatagag 1320
cagatttttg ataaaagtgg ccggataatc acacctgatt cccttaaaaa ggcacttgag 1380
tatcaacagc gtaataataa ggcaagttat gtgtatggga atgatgcatt agcctatgga 1440
agtcagggtg atcttaatcc attaatat gaaatcagca aaatcatttc agctgcaggt 1500
agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat tgcagttgtc cggtaatgcc 1560
agtgattttt catatggacg gaactcaata accctgacca catcagcata a 1611

<210> 68
<211> 536
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 68

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly
465 470 475 480

Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile
485 490 495

Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser
500 505 510

Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn
515 520 525

Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
530 535

<210> 69
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 69
agaggttaatt aaatggatgc ggaatttcgc catgatag 38

<210> 70
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 70
tgcaagagaa ttccaccca cgccgcccac 30

<210> 71
<211> 939
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 71
tccccaaact catgttggtta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaatt ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggatgcgga atttcgccat 180
gatagcggct atgaagtgc tcatcagaaa ctggtgtttt ttgcggaaga tgtgggcagc 240
aacaaaggcg cgattatttg cctgatggtg ggcggcgtgg tgggaaattc tcttgcaaaa 300

ES 2 689 245 T3

aatgtattat tcggtggaag aggtaatgac aagctgtacg gcagtgaggg ggcagatctg 360
 cttgatgggtg gagaggggga tgatctcctg aaaggcggat atggtaatga tatttatcgt 420
 tatctgtcag gatatgggtca tcatattatt gatgatgatg gggggaaaga ggataaactc 480
 agtttggtctg atattgattt ccgggatgtg gccttcaagc gagaaggtaa tgacctcatc 540
 atgtataaag ctgaaggtaa tgttctttcc attggtcata aaaatggat tacattcagg 600
 aactggtttg aaaaagagtc aggtgatatc tctaatacacc agatagagca gatttttgat 660
 aaaagtggcc ggataatcac acctgattcc cttaaaaagg cacttgagta tcaacagcgt 720
 aataataagg caagttatgt gtatgggaat gatgcattag cctatggaag tcagggtgat 780
 cttaatccat taattaatga aatcagcaaa atcatctcag ctgcaggtag cttcgatgtt 840
 aaagaggaaa gaactgcagc ttctttattg cagttgtccg gtaatgccag tgatttttca 900
 tatggacgga actcaataac cctgaccaca tcagcataa 939

<210> 72
 <211> 780
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 72
 atggatgcgg aatttcgccg tgatagcggc tatgaagtgc atcatcagaa actgggtgtt 60
 tttgcggaag atgtgggcag caacaaaggc gcgattattg gcctgatggg gggcggcgtg 120
 gtgggaaatt ctcttgcaaa aaatgtatta ttcggtggaa aaggtaatga caagctgtac 180
 ggcagtgagg ggcagatct gcttgatggg ggagaggggg atgatctcct gaaaggcggg 240
 tatggtaatg atatttatcg ttatctgtca ggatattggtc atcatattat tgatgatgat 300
 ggggggaaag aggataaact cagtttggtg gatattgatt tccgggatgt ggccttcaag 360
 cgagaaggta atgacctcat catgtataaa gctgaaggta atgttctttc cattgggtcat 420
 aaaaatggta ttacattcag gaactggttt gaaaaagagt cagggtgatat ctctaatac 480
 cagatagagc agatttttga taaaagtggc cggataatca cacctgattc ccttaaaaag 540
 gcacttgagt atcaacagcg taataataag gcaagttatg tgtatgggaa tgatgcatta 600
 gcctatggaa gtcagggtga tcttaatcca ttaattaatg aaatcagcaa aatcatttca 660
 gctgcaggta gcttcgatgt taaagaggaa agaactgcag cttctttatt gcagttgtcc 720
 ggtaatgccg gtgatttttc atatggacgg aactcaataa ccctgaccac atcagcataa 780

<210> 73
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 73

ES 2 689 245 T3

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

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile
 20 25 30

Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn
 35 40 45

Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly
 50 55 60

Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly
 65 70 75 80

Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile
 85 90 95

Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile
 100 105 110

Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met
 115 120 125

Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile
 130 135 140

Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His
 145 150 155 160

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

Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser
 180 185 190

Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu
 195 200 205

Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser
 210 215 220

Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser
 225 230 235 240

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

Thr Ser Ala

5 <210> 74
 <211> 945
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia artificial

<400> 74

tcccaaaact catgttgga aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggatgcgga atttcgccat	180
gatagcggct atgaagtga tcatcagaaa ctggtgtttt ttgcggaaga tgtgggcagc	240
aacaaaggcg cgattattgg cctgatggtg ggcggcgtgg tgatcgcgga aaattctctt	300
gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaaggt aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca	360
gatctgcttg atggtggaga ggggatgat ctccctgaaag gcggatatgg taatgatatt	420
tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat	480
aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac	540
ctcatcatgt ataaagctga aggtaatgtt ctttccattg gtcataaaaa tggattatac	600
ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcagggt gatattctcta atcaccagat agagcagatt	660
tttgataaaa gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa	720
cagcgtaata ataaggcaag ttatgtgtat gggaatgatg cattagccta tggaagtcag	780
ggtgatctta atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc	840
gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat	900
ttttcatatg gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa	945

5

<210> 75

<211> 786

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 75

ES 2 689 245 T3

```

atggatgcgg aatttcgcc tgaatagcggc tatgaagtgc atcatcagaa actggtgttt      60
tttgcggaag atgtgggcag caacaaaggc gcgattattg gcctgatggg gggcggcgtg      120
gtgatcgcgg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag      180
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa      240
ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat      300
gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc      360
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt      420
ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaag aagagtcagg tgatatctct      480
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt      540
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat      600
gcattagcct atggaagtca gggtagctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc      660
atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag      720
ttgtccggta atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca      780
gcataa                                           786

```

<210> 76
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 76
 Met Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln
 1 5 10 15

 Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile
 20 25 30

 Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala Gly Asn Ser Leu Ala
 35 40 45

 Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser
 50 55 60

 Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys
 65 70 75 80

 Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His
 85 90 95

ES 2 689 245 T3

His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala
 100 105 110
 Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu
 115 120 125
 Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn
 130 135 140
 Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser
 145 150 155 160
 Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr
 165 170 175
 Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys
 180 185 190
 Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly
 195 200 205
 Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala
 210 215 220
 Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln
 225 230 235 240
 Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr
 245 250 255
 Leu Thr Thr Ser Ala
 260

5 <210> 77
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia artificial
 15 <400> 77
 agaggttaatt aaatgggcag cagccatcat catc 34
 20 <210> 78
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia artificial
 <400> 78
 tgcaagagaa ttccgtcta cttcggcgc ctgag 35
 30 <210> 79
 <211> 1032
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

5 <400> 79
tcccaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa attttttaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgggcagcag ccatcatcat 180
catcatcacc tgcaggtaga taacaaattc aacaaagaaa tggcgagtgc ggggtggggag 240
atcgtttatt tacctaactt aaacccggat caactgtgcg cttcatcca tagtttacat 300
gatgacccaa gccaaagcgc taacttgcta gcagaagcta aaaagctaaa tgatgctcag 360
gcgccgaaag tagacggaaa ttctcttgca aaaaatgtat tattcgggtgg aaaaggtaat 420
gacaagctgt acggcagtg gggggcagat ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc 480
ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt 540
attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctcagtttgg ctgatattga tttccgggat 600
gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg taatgttctt 660
tccattgggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggg ttgaaaaaga gtcaggtgat 720
atctctaatac accagataga gcagattttt gataaaagtg gccggataat cacacctgat 780
tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg 840
aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaatac cattaattaa tgaaatcagc 900
aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta 960
ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatattt tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc 1020
acatcagcat aa 1032

<210> 80

<211> 873

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

15 <400> 80
atgggcagca gccatcatca tcatcatcac ctgcaggtag ataacaatt caacaaagaa 60
atggcgagtg cgggtgggga gatcgtttat ttacctaact taaacccgga tcaactgtgc 120

ES 2 689 245 T3

```
gccttcatcc atagtttaca tgatgaccca agccaaagcg ctaacttgct agcagaagct 180
aaaaagctaa atgatgctca ggcgccgaaa gtagacggaa attctcttgc aaaaaatgta 240
ttattcgggtg gaaaaggtaa tgacaagctg tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat 300
ggtggagagg gggatgatct cctgaaaggc ggatatggta atgatattta tcgttatctg 360
tcaggatatg gtcatcatat tattgatgat gatgggggga aagaggataa actcagtttg 420
gctgatattg atttcggga tgtggccttc aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat 480
aaagctgaag gtaatgttct ttccattggg cataaaaatg gtattacatt caggaaactgg 540
tttgaaaaag agtcagggtga tatctctaata caccagatag agcagatttt tgataaaagt 600
ggccgggataa tcacacctga ttcccttaaa aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat 660
aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaat 720
ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga tgttaaagag 780
gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga 840
cggaactcaa taaccctgac cacatcagca taa 873
```

<210> 81
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 81
 Met Gly Ser Ser His His His His His Leu Gln Val Asp Asn Lys
 1 5 10 15
 Phe Asn Lys Glu Met Ala Ser Ala Gly Gly Glu Ile Val Tyr Leu Pro
 20 25 30
 Asn Leu Asn Pro Asp Gln Leu Cys Ala Phe Ile His Ser Leu His Asp
 35 40 45
 Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn
 50 55 60
 Asp Ala Gln Ala Pro Lys Val Asp Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val
 65 70 75 80
 Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala
 85 90 95
 Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr

ES 2 689 245 T3

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

Ser Ala
290

<210> 82
<211> 35
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 82
agaggttaatt aaatgcatgg cgaaggtacc ttac 35

<210> 83
<211> 28
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 83

ES 2 689 245 T3

tgcaagagaa ttccagacg gcggcggg 28

<210> 84
<211> 936
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 84
tccccaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatataacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgcattggcg aggtaccttt 180
acgagtgatc tgagcaaaca gatggaagaa gaagcgggtgc gtctgttcat tgaatggctg 240
aaaaacggcg gtccgagctc tggcgccccg ccgcccgtctg gaaattctct tgcaaaaaat 300
gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt 360
gatgtggag agggggatga tctcctgaaa ggccgatatg gtaatgatat ttatcgttat 420
ctgtcaggat atggatcatca tattattgat gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt 480
ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg 540
tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa atggtattac attcaggaac 600
tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa 660
agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat 720
aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct atggaagtca gggatgatctt 780
aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa 840
gaggaaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggta atgccagtga tttttcatat 900
ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataa 936

<210> 85
<211> 777
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 85

ES 2 689 245 T3

```

atgcatggcg aaggtacctt tacgagtgat ctgagcaaac agatggaaga agaagcgggtg      60
cgtctgttca ttgaatggct gaaaaacggc ggtccgagct ctggcgcccc gccgcgctct      120
ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc      180
agtgaggggg cagatctgct tgatgggtga gagggggatg atctcctgaa aggcggatat      240
ggtaatgata tttatcgtaa tctgtcagga tatggtcatc atattattga tgatgatggg      300
gggaaagagg ataaactcag tttggctgat attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga      360
gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa      420
aatggtatta cattcaggaa ctggtttgaa aaagagtcag gtgatatctc taatcaccag      480
atagagcaga tttttgataa aagtggccgg ataatacacac ctgattccct taaaaaggca      540
cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc      600
tatggaagtc agggatgatc taatccatta attaataaaa tcagcaaaaat catttcagct      660
gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga actgcagctt ctttattgca gttgtccggt      720
aatgccagtg atttttcata tggacggaac tcaataaccc tgaccacatc agcataa      777

```

<210> 86
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 86
 Met His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val
 35 40 45
 Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala
 50 55 60
 Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr
 65 70 75 80
 Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile
 85 90 95
 Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp
 100 105 110

ES 2 689 245 T3

Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr
 115 120 125
 Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr
 130 135 140
 Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln
 145 150 155 160
 Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser
 165 170 175
 Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr
 180 185 190
 Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn
 195 200 205
 Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe
 210 215 220
 Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly
 225 230 235 240
 Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr
 245 250 255

Ser Ala

<210> 87

<211> 35

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 87

agaggaatt aaatgtatac cagcctgatt cattc 35

<210> 88

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 88

tgcaagagaa ttccaaacc agttccacag gctcgc 36

<210> 89

<211> 927

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 89

ES 2 689 245 T3

tcccaaaact	catgttggtg	aagtatcaga	atttcatgga	ggtaaaattg	ataaacagtt	60
agcgaataaa	atttttaaac	aatatcacca	cgagttaata	actgaagtaa	aaagaaagtc	120
agattttaat	ttttcattaa	ctggttaaga	ggtaattaaa	tgtataccag	cctgattcat	180
tctctgatcg	aagaaagtca	gaaccagcaa	gagaaaaacg	aacaagaact	gctggaactg	240
gataaatggg	cgagcctgtg	gaactggttt	ggaaattctc	ttgcaaaaaa	tgtattattc	300
gggtgaaaag	gtaatgacaa	gctgtacggc	agtgaggggg	cagatctgct	tgatggtgga	360
gaggggggatg	atctcctgaa	aggcggatat	ggtaatgata	tttatcgta	tctgtcagga	420
tatggtcatc	atattattga	tgatgatggg	gggaaagagg	ataaactcag	tttggctgat	480
attgattttcc	gggatgtggc	cttcaagcga	gaaggtaatg	acctcatcat	gtataaagct	540
gaaggtaatg	ttctttccat	tggtcataaa	aatggtatta	cattcaggaa	ctggtttgaa	600
aaagagtcatg	gtgatattctc	taatcaccag	atagagcaga	tttttgataa	aagtggccgg	660
ataatcacac	ctgattccct	taaaaaggca	cttgagtatc	aacagcgtaa	taataaggca	720
agttatgtgt	atgggaatga	tgcattagcc	tatggaagtc	agggtagct	taatccatta	780
attaatgaaa	tcagcaaaat	catttcagct	gcaggtagct	tcgatgttaa	agaggaaaga	840
actgcagctt	ctttattgca	gttgtccggt	aatgccagtg	atttttcata	tggacggaac	900
tcaataaacc	tgaccacatc	agcataa				927

<210> 90
 <211> 768
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

atgtatacca	gcctgattca	ttctctgatc	gaagaaagtc	agaaccagca	agagaaaaac	60
gaacaagaac	tgctggaact	ggataaatgg	gcgagcctgt	ggaactggtt	tggaaattct	120
cttgcaaaaa	atgtattatt	cggtggaaaa	ggtaatgaca	agctgtacgg	cagtgagggg	180
gcagatctgc	ttgatggtgg	agaggggggat	gatctcctga	aaggcggata	tggtaatgat	240
atttatcggt	atctgtcagg	atatggtcat	catattattg	atgatgatgg	ggggaaagag	300
gataaactca	gtttggctga	tattgatttc	cggtgatgtg	ccttcaagcg	agaaggtaat	360
gacctcatca	tgtataaagc	tgaaggtaat	gttctttcca	ttggtcataa	aatggtatt	420
acattcagga	actggtttga	aaaagagtca	ggtgatattc	ctaataacca	gatagagcag	480
atttttgata	aaagtggccg	gataatcaca	cctgattccc	ttaaaaaggc	acttgagtat	540
caacagcgta	ataataaggc	aagttatgtg	tatgggaatg	atgcattagc	ctatggaagt	600
cagggtagtc	ttaatccatt	aattaatgaa	atcagcaaaa	tcatttcagc	tgcaggtagc	660
ttcgatgtta	aagaggaaag	aactgcagct	tctttattgc	agttgtccgg	taatgccagt	720
gatttttcat	atggacggaa	ctcaataaacc	ctgaccacat	cagcataa		768

<210> 91
 <211> 255
 <212> PRT

ES 2 689 245 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

5

<400> 91

Met Tyr Thr Ser Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln
1 5 10 15

Gln Glu Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser
20 25 30

Leu Trp Asn Trp Phe Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly
35 40 45

Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu
50 55 60

Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp
65 70 75 80

Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp
85 90 95

Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp
100 105 110

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

Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn
130 135 140

Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln
145 150 155 160

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

Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly
180 185 190

Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile
195 200 205

Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys
210 215 220

Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser
225 230 235 240

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

10

<210> 92

<211> 29

<212> ADN

ES 2 689 245 T3

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia artificial	
5	<400> 92	
	agaggttaatt aaatgtgcgg caacctgag	29
	<210> 93	
10	<211> 915	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Secuencia artificial	
	<400> 93	
	tcccaaaaact catgtttggtta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
	agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
	agatttttaatt ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgtgcggcaa cctgagcacc	180
	tgtatgctgg gtacctatac gcaggatttt aataaattcc atacctttcc gcagacggcg	240
	attggcgtgg gtgccccggg aaattctctt gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaaggt	300
	aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca gatctgcttg atggtggaga gggggatgat	360
	ctcctgaaag gcggatatgg taatgatatt tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat	420
	attattgatg atgatggggg gaaagaggat aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg	480
	gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac ctcatcatgt ataaagctga aggtaatggt	540
	ctttccattg gtcataaaaa tggattaca ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggt	600
	gatatctcta atcaccagat agagcagatt tttgataaaa gtggccggat aatcacacct	660
	gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa cagcgttaata ataaggcaag ttatgtgtat	720
	gggaatgatg cattagccta tggaagtcag ggtgatctta atccattaat taatgaaatc	780
	agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct	840
	ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat ttttcatatg gacggaactc aataaccctg	900
20	accacatcag cataa	915
	<210> 94	
	<211> 756	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia artificial	
30	<400> 94	

ES 2 689 245 T3

```

atgtgcggca acctgagcac ctgtatgctg ggtacctata cgcaggattt taataaatc 60
catacctttc cgcagacggc gattggcgtg ggtgccccgg gaaattctct tgcaaaaaat 120
gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt 180
gatggtggag aggggggatga tctcctgaaa ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat 240
ctgtcaggat atggtcatca tattattgat gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt 300
ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg 360
tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa atggtattac attcaggaac 420
tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa 480
agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat 540
aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct atggaagtca gggatgatctt 600
aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa 660
gaggaaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggta atgccagtga tttttcatat 720
ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataa 756

```

<210> 95
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 95

ES 2 689 245 T3

Met Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp
1 5 10 15

Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala
20 25 30

Pro Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn
35 40 45

Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu
50 55 60

Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr
65 70 75 80

Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu
85 90 95

Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys
100 105 110

Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu
115 120 125

Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys
130 135 140

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

Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr
165 170 175

Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu
180 185 190

Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser
195 200 205

Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr
210 215 220

Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr
225 230 235 240

Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
245 250

5 <210> 96
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia artificial

<400> 96

ES 2 689 245 T3

	agaggttaatt aaatgtgcag caacctgtct acc	33
5	<210> 97 <211> 30 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Secuencia artificial	
	<400> 97 tgcaagagaa ttcccgcg taccgtgcc	30
15	<210> 98 <211> 915 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Secuencia artificial	
	<400> 98 tccccaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
	agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
	agatttttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgtgcagcaa cctgtctacc	180
	tgtgtgctgg gcaaaactgag tcaggaactg cataaaactgc agacctatcc gcgtaccaat	240
	acgggcagcg gtacgccggg aaattctctt gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagg	300
	aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca gatctgcttg atggtggaga gggggatgat	360
	ctcctgaaag gcggatatgg taatgatatt tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat	420
	attattgatg atgatggggg gaaagaggat aaactcagtt tggctgatat tgatttcgg	480
	gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac ctcatcatgt ataaagctga aggtaatgtt	540
	ctttccattg gtcataaaaa tggattaca ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcagg	600
	gatattctcta atcaccagat agagcagatt tttgataaaa gtggccggat aatcacacct	660
	gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa cagcgtata ataaggcaag ttatgtgtat	720
	gggaatgatg cattagccta tggaagtcag ggtgatctta atccattaat taatgaaatc	780
	agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct	840
	ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat ttttcatatg gacggaactc aataaccctg	900
25	accacatcag cataa	915
30	<210> 99 <211> 756 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Secuencia artificial	
35	<400> 99	

ES 2 689 245 T3

```

atgtgcagca acctgtctac ctgtgtgctg ggcaaactga gtcaggaact gcataaaactg      60
cagacctatc cgcgtaccaa tacgggcagc ggtacgccgg gaaattctct tgcaaaaaat      120
gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt      180
gatggtggag aggggggatga tctcctgaaa ggccgatatg gtaatgatat ttatcgttat      240
ctgtcaggat atggtcatca tattattgat gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt      300
ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg      360
tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa atggtattac attcaggaac      420
tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa      480
agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat      540
aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct atggaagtca gggatgatctt      600
aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa      660
gaggaaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggtg atgccagtga tttttcatat      720
ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataa      756

```

<210> 100
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 100
 Met Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu
 1 5 10 15
 Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr
 20 25 30
 Pro Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn
 35 40 45

ES 2 689 245 T3

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

<210> 101
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 101
 agaggaatt aaatgagcga agaaccgccg att 33

<210> 102
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

ES 2 689 245 T3

	<400> 102	
	tgcaagagaa ttccgataa ttccatcag ttacggtg ctg	43
5	<210> 103	
	<211> 942	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Secuencia artificial	
	<400> 103	
	tcccaaaact catgttgga aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
	agcgaataaa atttttaaac aatataacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
	agattttaat ttttcattaa ctgggtaaga ggtaattaaa tgagcgaaga accgccgatt	180
	tctctggatc tgacctttca tctgctgcgt gaagtgcctg aaatggcacg tgcagaacag	240
	ctggcacagc aggcgcacag caaccgtaaa ctgatggaaa ttatcggaat ttctcttgca	300
	aaaaatgtat tattcgggtg aaaaggtaat gacaagctgt acggcagtga gggggcagat	360
	ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat	420
	cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt attgatgatg atggggggaa agaggataaa	480
	ctcagtttgg ctgatattga tttccgggat gtggccttca agcgagaagg taatgacctc	540
	atcatgtata aagctgaagg taatgttctt tccattggct ataaaaatgg tattacattc	600
	aggaactggt ttgaaaaaga gtcaggtgat atctctaata accagataga gcagattttt	660
	gataaaaagt gccggataat cacacctgat tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag	720
	cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt	780
	gatcttaata cattaattaa tgaaatcagc aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat	840
	gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta ttgcagttgt ccggtaaatgc cagtgatatt	900
	tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc acatcagcat aa	942
15	<210> 104	
	<211> 783	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia artificial	
	<400> 104	

ES 2 689 245 T3

```

atgagcgaag aaccgccgat ttctctggat ctgacctttc atctgctgcg tgaagtgctg      60
gaaatggcac gtgcagaaca gctggcacag caggcgacaca gcaaccgtaa actgatggaa      120
attatcggaa attctcttgc aaaaaatgta ttattcgggtg gaaaaggtaa tgacaagctg      180
tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat ggtggagagg gggatgatct cctgaaaggg      240
ggatatggta atgatattta tcgttatctg tcaggatatg gtcatcatat tattgatgat      300
gatgggggga aagaggataa actcagtttg gctgatattg atttccggga tgtggccttc      360
aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat aaagctgaag gtaatgttct ttccattggg      420
cataaaaatg gtattacatt caggaactgg ttgaaaaag agtcaggatga tatctctaata      480
caccagatag agcagatttt tgataaaaagt ggccggataa tcacacctga ttcccttaaa      540
aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca      600
ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaata ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt      660
tcagctgcag gtagcttcga tggttaaagag gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg      720
tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga cggaactcaa taaccctgac cacatcagca      780
taa                                                                 783

```

<210> 105
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 105
 Met Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu
 1 5 10 15

Arg Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala
 20 25 30

His Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile Gly Asn Ser Leu Ala Lys
 35 40 45

Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu
 50 55 60

Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly
 65 70 75 80

Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His

ES 2 689 245 T3

	85		90		95
Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp	100		105		110
Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile	115		120		125
Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly	130		135		140
Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn	145		150		155
His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro	165		170		175
Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala	180		185		190
Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp	195		200		205
Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly	210		215		220
Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu	225		230		235
Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu	245		250		255
Thr Thr Ser Ala	260				

<210> 106
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 106
 agaggttaatt aaatgagcga agaaccgccg att 33

<210> 107
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 107
 cggcggttct tcgctgataa ttccatcag ttacggttg ctgt 44

<210> 108
 <211> 15

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Secuencia artificial

 <400> 108
 agcgaagaac cgccg 15

 10 <210> 109
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Secuencia artificial

 <400> 109
 catttaatta cctcttaacc agttaatg 28

 20 <210> 110
 <211> 1065
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Secuencia artificial

 <400> 110
 tccccaaaact catgtttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
 agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
 agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgagcgaaga accgccgatt 180
 tctctggatc tgacottttca tctgctgcgt gaagtgcgtg aaatggcacg tgcagaacag 240
 ctggcacagc aggcgcacag caaccgtaaa ctgatggaaa ttatcagcga agaaccgccg 300
 atttctctgg atctgacctt tcatctgctg cgtgaagtgc tggaaatggc acgtgcagaa 360
 cagctggcac agcaggcgca cagcaaccgt aaactgatgg aaattatcgg aaattctctt 420
 gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagg taaatgacaagc tgtacggcag tgagggggca 480
 gatctgcttg atgggtggaga gggggatgat ctctgaaag gcggatatgg taatgatatt 540
 tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat 600
 30 aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac 660
 ctcatcatgt ataaagctga aggtaatggt ctttccattg gtcataaaaa tggatttaca 720
 ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggat gatattctcta atcaccagat agagcagatt 780
 tttgataaaa gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa 840
 cagcgttaata ataaggcaag ttatgtgtat gggaatgatg cattagccta tggaaagtcag 900
 ggtgatctta atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc 960
 gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat 1020
 ttttcatatg gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa 1065

 35 <210> 111
 <211> 906
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

5

<400> 111

atgagcgaag aaccgccgat ttctctggat ctgaccttct atctgctgctg tgaagtgctg	60
gaaatggcac gtgcagaaca gctggcacag caggcgcaca gcaaccgtaa actgatggaa	120
attatcagcg aagaaccgcc gatttctctg gatctgacct ttcattctgct gcgtgaagtg	180
ctggaaatgg cacgtgcaga acagctggca cagcaggcgc acagcaaccg taaactgatg	240
gaaattatcg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag	300
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa	360
ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat	420
gatgatgggg ggaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc	480
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt	540
ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct	600
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt	660
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat	720
gcattagcct atggaagtca gggatgatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc	780
atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag	840
ttgtccggta atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca	900
gcataa	906

<210> 112

<211> 301

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia artificial

15

<400> 112

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu
245 250 255

Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu
260 265 270

Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe
275 280 285

Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
290 295 300

<210> 113
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 113
agaggaattt aatgcagga cccatatgta aaagaag 37

<210> 114
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 114
tgcaagagaa ttccacggc catcaatacc tcgaaacagc atctg 45

<210> 115
<211> 1245
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 115
tccccaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgcaggaccc atatgtaaaa 180
gaagcagaaa accttaagaa atattttaat gcaggtcatt cagatgtagc ggataatgga 240
actcttttct taggcatttt gaagaattgg aaagaggaga gtgacagaaa aataatgcag 300
agccaaattg tctcctttta cttcaaactt tttaaaaact ttaaagatga ccagagcatc 360
caaaagagtg tggagaccat caaggaagac atgaatgtca agtttttcaa tagcaacaaa 420

ES 2 689 245 T3

aagaaacgag atgacttcga aaagctgact aattattcgg taactgactt gaatgtccaa 480
cgaaagcaa tacatgaact catccaagt atggctgaac tgcgccagc agctaaaaca 540
gggaagcgaa aaaggagtca gatgctgttt cgaggatttg atggccgtgg aaattctctt 600
gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaaggt aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca 660
gatctgcttg atggtggaga gggggatgat ctctgaaag gcggatatgg taatgatatt 720
tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat 780
aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac 840
ctcatcatgt ataaagctga aggtaatgtt ctttccattg gtcataaaaa tggattatca 900
ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggt gatattctta atcaccagat agagcagatt 960
tttgataaaa gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa 1020
cagcgtaata ataaggcaag ttatgtgtat gggaaatgat cattagccta tggaaatcag 1080
ggtgatctta atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc 1140
gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat 1200
ttttcatatg gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa 1245

<210> 116
<211> 1086
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 116
atgcaggacc catatgtaaa agaagcagaa aacctaaga aatattttta tgcaggtcat 60
tcagatgtag cggataatgg aactcttttc ttaggcattt tgaagaattg gaaagaggag 120
agtgacagaa aaataatgca gagccaaatt gtctcctttt acttcaaact ttttaaaac 180
tttaaatgatg accagagcat ccaaaagagt gtggagacca tcaaggaaga catgaatgtc 240
aagtttttca atagcaacaa aaagaaacga gatgacttcg aaaagctgac taattattcg 300
gtaactgact tgaatgtcca acgcaaagca atacatgaac tcatccaagt gatggctgaa 360
ctgtcgccag cagctaaaac agggaagcga aaaaggagtc agatgctgtt tcgaggattt 420
gatggccgtg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag 480
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa 540
ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat 600
gatgatgggg ggaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc 660
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt 720

ES 2 689 245 T3

```

ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct      780
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt      840
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat      900
gcattagcct atggaagtca gggatgatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc      960
atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaaagaa ctgcagcttc tttattgcag     1020
ttgtccggta atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca     1080
gcataa                                     1086

```

<210> 117
 <211> 361
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 117
 Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe
 1 5 10 15

 Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly
 20 25 30

 Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser
 35 40 45

 Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp
 50 55 60

 Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val
 65 70 75 80

 Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu
 85 90 95

 Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His
 100 105 110

 Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly
 115 120 125

 Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Ile Asp Gly Arg Gly
 130 135 140

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

ES 2 689 245 T3

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

<210> 118
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 118
 agaggaatt aaatgcacgg cacagtcatt gaaa 34

<210> 119
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

	<400> 119		
	tgcaagagaa ttccacggc catcaatgca gcgactcctt ttcc	44	
5	<210> 120		
	<211> 1230		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Secuencia artificial		
	<400> 120		
	tcccaaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60	
	agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120	
	agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgcacggcac agtcattgaa	180	
	agcctagaaa gtctgaataa ctattttaac tcaagtggca tagatgtgga agaaaagagt	240	
	ctcttcttgg atatctggag gaactggcaa aaggatggtg acatgaaaat cctgcagagc	300	
	cagattatct ctttctacct cagactcttt gaagtcttga aagacaatca ggccatcagc	360	
	aacaacataa gcgtcattga atcacacctg attactacct tcttcagcaa cagcaaggcg	420	
	aaaaaggatg cattcatgag tattgccaaag tttgaggtca acaaccaca ggtccagcgc	480	
	caagcattca atgagctcat ccgagtggtc caccagctgt tgccggaatc cagcctcagg	540	
	aagcggaaaa ggagtcgctg cattgatggc cgtggaaatt ctcttgcaa aaatgtatta	600	
	ttcgggtggaa aaggtaatga caagctgtac ggagtgagg gggcagatct gcttgatggt	660	
	ggagaggggg atgatctcct gaaaggcgga tatggtaatg atatttatcg ttatctgtca	720	
	ggatatggtc atcatattat tgatgatgat ggggggaaag aggataaact cagtttggt	780	
	gatattgatt tccgggatgt ggccttcaag cgagaaggta atgacctcat catgtataaa	840	
	gctgaaggta atgttctttc cattggatcat aaaaatggta ttacattcag gaactggttt	900	
	gaaaaagagt caggtgatat ctctaatac cagatagagc agatttttga taaaagtggc	960	
	cggataatca cacctgattc ccttaaaaag gcacttgagt atcaacagcg taataataag	1020	
	gcaagttatg tgtatgggaa tgatgcatta gcctatggaa gtcagggtga tcttaatcca	1080	
	ttaattaatg aaatcagcaa aatcatttca gctgcaggta gcttcgatgt taaagaggaa	1140	
	agaactgcag cttctttatt gcagttgtcc ggtaatgcc gtgatttttc atatggacgg	1200	
15	aactcaataa ccctgaccac atcagcataa	1230	
	<210> 121		
	<211> 1071		
	<212> ADN		
20	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia artificial		
25	<400> 121		

ES 2 689 245 T3

```

atgcacggca cagtcattga aagcctagaa agtctgaata actatthttaa ctcaagtggc      60
atagatgtgg aagaaaagag tctcttcttg gatattctgga ggaactggca aaaggatggt      120
gacatgaaaa tcctgcagag ccagattatc tctttctacc tcagactctt tgaagtcttg      180
aaagacaatc aggccatcag caacaacata agcgtcattg aatcacacct gattactacc      240
ttcttcagca acagcaaggc gaaaaaggat gcattcatga gtattgccaa gtttgaggtc      300
aacaacccac aggtccagcg ccaagcattc aatgagctca tccgagtggc ccaccagctg      360
ttgccggaat ccagcctcag gaagcggaaa aggagtcgct gcattgatgg ccgtggaaaat      420
tctcttgcaa aaaatgtatt attcgggtgga aaaggtaatg acaagctgta cggcagtgag      480
ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc tgaaaggcgg atatggtaat      540
gatatttatt gttatctgtc aggatatggt catcatatta ttgatgatga tggggggaaa      600
gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg tggccttcaa gcgagaaggt      660
aatgacctca tcatgtataa agctgaaggc aatgttcttt ccattggtca taaaaatggt      720
attacattca ggaactgggt tgaaaaagag tcaggtgata tctctaatac ccagatagag      780
cagatthttg ataaaagtgg ccggataatc acacctgatt cccttaaaaa ggcacttgag      840
tatcaacagc gtaataataa ggcaagtatt gtgtatggga atgatgcatt agcctatgga      900
agtcagggtg atcttaatcc attaatatt gaaatcagca aaatcatttc agctgcaggc      960
agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat tgcagttgtc cggtaatgcc     1020
agtgatthtt catatggacg gaactcaata accctgacca catcagcata a                1071

```

<210> 122
 <211> 356
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 122
 Met His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe
 1 5 10 15

ES 2 689 245 T3

Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile
 20 25 30
 Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln
 35 40 45
 Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln
 50 55 60
 Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr
 65 70 75 80
 Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala
 85 90 95
 Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu
 100 105 110
 Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys
 115 120 125
 Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ile Asp Gly Arg Gly Asn Ser Leu Ala Lys
 130 135 140
 Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu
 145 150 155 160
 Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly
 165 170 175
 Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His
 180 185 190
 Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp
 195 200 205
 Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile
 210 215 220
 Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly
 225 230 235 240
 Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn
 245 250 255
 His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro
 260 265 270

ES 2 689 245 T3

Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala
275 280 285

Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp
290 295 300

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

Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu
325 330 335

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

Thr Thr Ser Ala
355

5 <210> 123
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia artificial

<400> 123
agaggttaatt aaatgtgtga tctgccgcag actc 34

15 <210> 124
<211> 58
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Secuencia artificial

<400> 124
tgcaagagaa ttccacggc catcaatttc ctacttctt aaactttctt gcaagttt 58

25 <210> 125
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Secuencia artificial

<400> 125
tcccaaaact catgttggtg aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60

35 agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120

ES 2 689 245 T3

agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgtgtgatct gccgcagact 180
cactctctgg gttctcgtcg tactctgatg ctgctggctc agatgcgtcg tatctctctt 240
ttctcctgct tgaaggaccg tcatgacttt ggatttcccc aggaggagt tggcaaccag 300
ttccaaaagg ctgaaaccat ccctgtcctc catgagatga tccagcagat cttcaatctc 360
ttcagcaciaa aggactcatc tgctgcttgg gatgagaccc tcctagacaa attctacact 420
gaactctacc agcagctgaa tgacctggaa gcctgtgtga tacagggggg ggggggtgaca 480
gagactcccc tgatgaagga ggactccatt ctggctgtga ggaaatactt ccaaagaatc 540
actctctatc tgaagagaa gaaatacagc ccttgtgcct gggagggttg cagagcagaa 600
atcatgagat ctttttcttt gtcaacaaac ttgcaggaaa gtttaagaag taaggaaatt 660
gatggccgtg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag 720
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa 780
ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat 840
gatgatgggg ggaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc 900
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt 960
ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaag aagagtcagg tgatatctct 1020
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt 1080
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat 1140
gcattagcct atggaagtca ggggtgatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc 1200
atctcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag 1260
ttgtccggta atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca 1320
gcataa 1326

<210> 126
<211> 1167
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 126
atgtgtgatc tgccgcagac tcactctctg ggttctcgtc gtactctgat gctgctggct 60
cagatgcgtc gtatctctct tttctcctgc ttgaaggacc gtcactgactt tggatttccc 120
caggaggagt ttggcaacca gttccaaaag gctgaaacca tccctgtcct ccatgagatg 180
atccagcaga tcttcaatct cttcagcaca aaggactcat ctgctgcttg ggatgagacc 240
ctcctagaca aattctacac tgaactctac cagcagctga atgacctgga agcctgtgtg 300
atacaggggg tgggggtgac agagactccc ctgatgaagg aggactccat tctggctgtg 360

ES 2 689 245 T3

```

aggaaataact tccaaagaat cactctctat ctgaaagaga agaaatacag cccttgtgcc      420
tgggaggttg tcagagcaga aatcatgaga tctttttctt tgtcaacaaa cttgcaggaa      480
agtttaagaa gtaaggaaat tgatggccgt ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc      540
ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga      600
gaggggggatg atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgta tctgtcagga      660
tatggtcatac atattattga tgatgatggg gggaaagagg ataaactcag tttggctgat      720
attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct      780
gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa aatggtatta cattcaggaa ctggtttgaa      840
aaagagtcag gtgatatctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg      900
ataatcacac ctgattccct taaaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca      960
agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc aggggtgatct taatccatta    1020
attaatgaaa tcagcaaaat catttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga    1080
actgcagctt ctttattgca gttgtccggt aatgccagtg atttttcata tggacggaac    1140
tcaataaccc tgaccacatc agcataa                                     1167

```

<210> 127
 <211> 388
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 127
 Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu
 1 5 10 15

 Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys
 20 25 30

 Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

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

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

 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

ES 2 689 245 T3

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

<210> 128
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia artificial
 <400> 128
 10 agaggttaatt aaatgagtac aaaagatttt aacttggatt t 41
 <210> 129
 <211> 41
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia artificial
 <400> 129
 20 tgcaagagaa ttctctttgc ttacgtgaat actacaatga c 41
 <210> 130
 <211> 987
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia artificial
 30
 <400> 130
 tcccaaaact catgtttgga aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
 agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
 agatttttaaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgagtacaaa agatttttaac 180
 ttggattttgg tatctgtttc gaagaaagat tcaggtgcat caccacgcat tacaagtatt 240
 tcgctatgta caccgggttg taaaacagga gctctgatgg gttgtaacat gaaaacagca 300
 acttgtcatt gtagtattca cgtaagcaaa ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc 360
 ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga 420
 gaggggggatg atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgta tctgtcagga 480
 tatggtcatc atattattga tgatgatggg gggaaagagg ataaactcag tttggctgat 540
 attgatattcc gggatgtggc cttcaagcga gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct 600
 gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa aatgggtatta cattcaggaa ctggtttgaa 660
 aaagagtcag gtgatattctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg 720
 ataatcacac ctgattccct taaaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca 780
 agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc aggggtgatct taatccatta 840
 attaatgaaa tcagcaaaat catttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga 900
 actgcagctt ctttattgca gttgtccggt aatgccagtg atttttcata tggacggaac 960
 tcaataaacc tgaccacatc agcataa 987
 35
 <210> 131
 <211> 828
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

5

<400> 131

atgagtacaa aagatttttaa cttggatttg gtatctgttt cgaagaaaga ttcaggtgca	60
tcaccacgca ttacaagtat ttcgctatgt acacccggtt gtaaaacagg agctctgatg	120
ggttgtaaca tgaaaacagc aacttgatcat tgtagtattc acgtaagcaa aggaaattct	180
cttgcaaaaa atgtattatt cgggtgaaaa ggtaatgaca agctgtacgg cagtgaaggg	240
gcagatctgc ttgatgggtg agagggggat gatctcctga aaggcggata tggtaatgat	300
atztatcggt atctgtcagg atatggatcat catattattg atgatgatgg ggggaaagag	360
gataaactca gtttggtctga tattgatttc cgggatgtgg ccttcaagcg agaagtaat	420
gacctcatca tgtataaagc tgaaggaat gttctttcca ttggtcataa aaatggtatt	480
acattcagga actggtttga aaaagagtca ggtgatattc ctaatcacca gatagagcag	540
atttttgata aaagtggccg gataatcaca cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat	600
caacagcgta ataataaggc aagttatgtg tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt	660
cagggtgatc ttaatccatt aattaatgaa atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc	720
ttcgatgtta aagaggaaag aactgcagct tctttattgc agttgtccgg taatgccagt	780
gatttttcat atggacggaa ctcaataacc ctgaccacat cagcataa	828

<210> 132

<211> 275

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia artificial

15

<400> 132

ES 2 689 245 T3

Met Ser Thr Lys Asp Phe Asn Leu Asp Leu Val Ser Val Ser Lys Lys
1 5 10 15

Asp Ser Gly Ala Ser Pro Arg Ile Thr Ser Ile Ser Leu Cys Thr Pro
20 25 30

Gly Cys Lys Thr Gly Ala Leu Met Gly Cys Asn Met Lys Thr Ala Thr
35 40 45

Cys His Cys Ser Ile His Val Ser Lys Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn
50 55 60

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

Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly
85 90 95

Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile
100 105 110

Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile
115 120 125

Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met
130 135 140

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

Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His
165 170 175

Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp
180 185 190

Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser
195 200 205

Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu
210 215 220

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

Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser
245 250 255

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

Thr Ser Ala
275

ES 2 689 245 T3

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

5 <220>
 <223> Secuencia artificial

10 <400> 133
 agaggtaatt aaatgaaaaa tctaaaatct cctcaaaaag tagag 45
 <210> 134
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia artificial

20 <400> 134
 tgcaagagaa ttccatttt ctggtggagg tagt 34
 <210> 135
 <211> 1440
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia artificial

30 <400> 135
 tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
 agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
 agatttttaatt ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgaaaaatct aaaatctcct 180
 caaaaagtag aggtcgacat catagatgac aactttatcc tgaggtggaa caggagcgat 240
 gagtctgtcg ggaatgtgac tttttcattc gattatcaaa aaactgggat ggataattgg 300
 ataaaattgt ctgggtgtca gaatattact agtaccaaag gcaacttttc ttcactcaag 360
 ctgaatgttt atgaagaaat taaattgcgt ataagagcag aaaaagaaaa cacttcttca 420
 tggatatgagg ttgactcatt tacaccattt cgcaaagctc agatttgtcc tccagaagta 480
 catttagaag ctgaagataa ggcaatagtg atacacatct ctctggaac aaaagatagt 540

ES 2 689 245 T3

gttatgtggg ctttggatgg ttttaagcttt acatatagct tacttatctg gaaaaactct 600
tcaggtgtag aagaaaggat tgaaaatatt tattccagac ataaaattta taaactctca 660
ccagagacta cttattgtct aaaagttaa gcagcactac ttacgtcatg gaaaattggt 720
gtctatagtc cagtacattg tataaagacc acagttgaaa atgaactacc tccaccagaa 780
aatggaaatt ctcttgcaaa aaatgtatta ttcggtggaa aaggtaatga caagctgtac 840
ggcagtgagg gggcagatct gcttgatggt ggagaggggg atgatctcct gaaaggcgga 900
tatggtaatg atatttatcg ttatctgtca ggatatggtc atcatattat tgatgatgat 960
ggggggaaaag aggataaact cagtttggt gatattgatt tccgggatgt ggccttcaag 1020
cgagaaggta atgacctcat catgtataaa gctgaaggta atgttctttc cattggtcat 1080
aaaaatggtt ttacattcag gaactggttt gaaaaagagt caggtgatat ctctaatac 1140
cagatagagc agatttttga taaaagtggc cggataatca cacctgattc ccttaaaaag 1200
gcacttgagt atcaacagcg taataataag gcaagttatg tgtatgggaa tgatgcatta 1260
gcctatggaa gtcaggggtg tcttaatcca ttaattaatg aaatcagcaa aatcatttca 1320
gctgcaggta gcttcgatgt taaagaggaa agaactgcag cttctttatt gcagttgtcc 1380
ggtaatgcca gtgatttttc atatggacgg aactcaataa ccctgaccac atcagcataa 1440

<210> 136
<211> 1281
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 136
atgaaaaatc taaaatctcc tcaaaaagta gaggtcgaca tcatagatga caactttatc 60
ctgaggtgga acaggagcga tgagtctgtc gggaatgtga ctttttcatt cgattatcaa 120
aaaactggga tggataattg gataaaattg tctgggtgtc agaattattac tagtaccaa 180
tgcaactttt cttcactcaa gctgaatggt tatgaagaaa tttaaattgcg tataagagca 240
gaaaaagaaa acacttcttc atgggtatgag gttgactcat ttacaccatt tcgcaaagct 300
cagattgggtc ctccagaagt acatttagaa gctgaagata aggcaatagt gatacacatc 360
tctcctggaa caaaagatag tggtatgtgg gctttggatg gtttaagctt tacatatagc 420
ttacttatct ggaaaaactc ttacaggtga gaagaaagga ttgaaaatat ttattccaga 480
cataaaattt ataaactctc accagagact acttattgtc taaaagttaa agcagcacta 540
cttacgtcat ggaaaattgg tgtctatagt ccagtacatt gtataaagac cacagttgaa 600
aatgaactac ctccaccaga aaatggaaat tctcttgcaa aaaatgtatt attcgggtgga 660

ES 2 689 245 T3

```

aaagtaatg acaagctgta cggcagtgag ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg      720
gatgatctcc tgaaaggcgg atatggtaat gatattttatc gttatctgtc aggatatggg      780
catcatatta ttgatgatga tggggggaaa gaggataaac tcagtttggc tgatattgat      840
ttccgggatg tggccttcaa gcgagaaggt aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt      900
aatgttcttt ccattgggtca taaaaatggg attacattca ggaactgggt tgaaaaagag      960
tcaggtgata tctctaatac ccagatagag cagatttttg ataaaagtgg ccggataatc     1020
acacctgatt cccttaaaaa ggcacttgag tatcaacagc gtaataataa ggcaagttaa     1080
gtgtatggga atgatgcatt agcctatgga agtcaggggtg atcttaatcc attaattaat     1140
gaaatcagca aaatcatttc agctgcaggt agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca     1200
gcttctttat tgcagttgtc cggtaatgcc agtgattttt catatggacg gaactcaata     1260
accctgacca catcagcata a                                           1281

```

<210> 137
 <211> 426
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 137
 Met Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp
 1 5 10 15

 Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn
 20 25 30

 Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile
 35 40 45

 Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser
 50 55 60

 Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala
 65 70 75 80

 Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro
 85 90 95

 Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu Glu Ala Glu
 100 105 110

 Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val
 115 120 125

ES 2 689 245 T3

Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Leu Ile Trp
130 135 140

Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg
145 150 155 160

His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val
165 170 175

Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr Ser Pro Val
180 185 190

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

Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp
210 215 220

Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly
225 230 235 240

Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu
245 250 255

Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp
260 265 270

Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg
275 280 285

Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser
290 295 300

Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu
305 310 315 320

Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser
325 330 335

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

Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala
355 360 365

Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys

ES 2 689 245 T3

370

375

380

Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala
385 390 395 400

Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly
405 410 415

Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
420 425

<210> 138
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 138
agaggttaatt aaatggaaaa tgaactacct ccaccag 37

<210> 139
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 139
tgcaagagaa ttctcttag aggtattcc tggttt 37

<210> 140
<211> 1452
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 140
tcccaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaatt ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggaaaatga actacctcca 180
ccagaaaata tagaagtcag tgtccaaaat cagaactatg ttcttaaatg ggattatata 240
tatgcaaaca tgacctttca agttcagtggt ctccacgcct ttttaaaaag gaatcctgga 300
aaccatttgt ataaatggaa acaaatacct gactgtgaaa atgtcaaaac taccagtggt 360
gtcttttcctc aaaacgtttt caaaaaagga atttaccttc tccgcgtaca agcatctgat 420
ggaaataaca catctttttg gtctgaagag ataaagtttg atactgaaat acaagctttc 480

ES 2 689 245 T3

ctacttcctc cagtctttaa cattagatcc cttagtgtatt cattccatat ctatatcggt 540
gctccaaaac agtctggaaa cacgcctgtg atccaggatt atccactgat ttatgaaatt 600
atTTTTtggg aaaacacttc aaatgctgag agaaaaatta tcgagaaaaa aactgatgtt 660
acagttccta atttgaaacc actgactgta tattgtgtga aagccagagc acacaccatg 720
gatgaaaagc tgaataaaag cagtgttttt agtgacgctg tatgtgagaa aacaaaacca 780
ggaaatacct ctaaaggaaa ttctcttgca aaaaatgtat tattcgggtg aaaaggtaat 840
gacaagctgt acggcagtg gggggcagat ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc 900
ctgaaaggcg gatattgtaa tgatatttat cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt 960
attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctcagtttggt ctgatattga tttccgggat 1020
gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg taatgttctt 1080
tccattgggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactgggt ttgaaaaaga gtcaggtgat 1140
atctctaata accagataga gcagattttt gataaaagtg gccggataat cacacctgat 1200
tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg 1260
aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaata catttaattaa tgaaatcagc 1320
aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta 1380
ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgtttt tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc 1440
acatcagcat aa 1452

<210> 141
<211> 1293
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 141
atggaaaatg aactacctcc accagaaaat atagaagtca gtgtccaaaa tcagaactat 60
gttcttaaat gggattatac atatgcaaac atgacctttc aagttcagtg gctccacgcc 120
tttttaaaaa ggaatcctgg aaaccatttg tataaatgga aacaaatacc tgactgtgaa 180
aatgtcaaaa ctaccctagtg tgtctttcct caaaacgttt tccaaaaagg aatttacctt 240
ctccgcgtac aagcatctga tggaaataac acatcttttt ggtctgaaga gataaagttt 300
gatactgaaa tacaagcttt cctacttcct ccagtcttta acattagatc ccttagtgat 360
tcattccata tctatatcgg tgctccaaaa cagtctggaa acacgcctgt gatccaggat 420
tatccactga tttatgaaat ttttttttgg gaaaacactt caaatgctga gagaaaaatt 480
atcgagaaaa aaactgatgt tacagttcct aatttgaaac cactgactgt atattgtgtg 540

ES 2 689 245 T3

```

aaagccagag cacacacccat ggatgaaaag ctgaataaaa gcagtgtttt tagtgacgct      600
gtatgtgaga aaacaaaacc aggaaatacc tctaaaggaa attctcttgc aaaaaatgta      660
ttattcgggtg gaaaaggtaa tgacaagctg tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat      720
ggtggagagg gggatgatct cctgaaaggc ggatatggta atgatattta tcgttatctg      780
tcaggatatg gtcatcatat tattgatgat gatgggggga aagaggataa actcagtttg      840
gctgatattg atttcggga tgtggccttc aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat      900
aaagtgaag gtaatgttct ttccattggg cataaaaatg gtattacatt caggaaactgg      960
tttgaaaaag agtcagggtga tatctctaata caccagatag agcagatttt tgataaaagt     1020
ggccgggataa tcacacctga ttcccttaaa aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat     1080
aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaata     1140
ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga tgttaaagag     1200
gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga     1260
cggaactcaa taaccctgac cacatcagca taa                                     1293

```

<210> 142
 <211> 430
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 142
 Met Glu Asn Glu Leu Pro Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln
 1 5 10 15
 Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys Trp Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr
 20 25 30
 Phe Gln Val Gln Trp Leu His Ala Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn
 35 40 45
 His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln Ile Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr
 50 55 60
 Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln Asn Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu
 65 70 75 80
 Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp Gly Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu
 85 90 95
 Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu Ile Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val
 100 105 110

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

355

360

365

Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn
370 375 380

Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu
385 390 395 400

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

Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
420 425 430

<210> 143

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 143

agaggaatt aaatggcatt tgatggcact tggaaagtag ac 42

<210> 144

<211> 51

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 144

tgcaagagaa ttccacggc catcaattc ctcttaaag atccgcttg c 51

<210> 145

<211> 1224

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 145

tccccaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60

agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120

agatttttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggcatttga tggcacttgg 180

aaagtagacc ggaatgagaa ctatgaaaag ttcatggaga aaatgggcat taacgtggtg 240

aagaggaagc ttggagctca tgacaacttg aaactgacga tcacacagga aggaaataaa 300

ttcacagtca aagaatcaag caacttccga aacattgatg ttgtgtttga actcggcgtc 360

ES 2 689 245 T3

gactttgcct atagtctagc agatggaaca gaactcactg ggacctggac catggaggga 420
aataaacttg ttggaaaatt caaacgtgta gacaatggaa aggagctgat tgctgtccga 480
gagatttctg gtaacgaact aatccaaacc tacacatatg aaggagtgga ggccaagcgg 540
atctttaaga aggaaattga tggccgtgga aattctcttg caaaaaatgt attattcggc 600
ggaaaaggta atgacaagct gtacggcagt gagggggcag atctgcttga tgggtggagag 660
ggggatgatc tcctgaaagg cggatatggt aatgatattt atcgttatct gtcaggatat 720
ggtcatcata ttattgatga tgatgggggg aaagaggata aactcagttt ggctgatatt 780
gatttccggg atgtggcctt caagcgagaa ggtaatgacc tcatcatgta taaagctgaa 840
ggtaatgttc tttccattgg tcataaaaat ggtattacat tcaggaactg gtttgaaaaa 900
gagtcagggtg atatctctaa tcaccagata gagcagattt ttgataaaaag tggccggata 960
atcacacctg attcccttaa aaaggcactt gagtatcaac agcgtaataa taaggcaagt 1020
tatgtgtatg ggaatgatgc attagcctat ggaagtcagg gtgatcttaa tccattaatt 1080
aatgaaatca gcaaaatcat ttcagctgca ggtagcttcg atgttaaaga ggaaagaact 1140
gcagcttctt tattgcagtt gtccggaat gccagtgatt tttcatatgg acggaactca 1200
ataaccctga ccacatcagc ataa 1224

<210> 146
<211> 1065
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 146
atggcatttg atggcacttg gaaagtagac cggaatgaga actatgaaaa gttcatggag 60
aaaatgggca ttaacgtggt gaagaggaag cttggagctc atgacaactt gaaactgacg 120
atcacacagg aaggaaataa attcacagtc aaagaatcaa gcaacttccg aaacattgat 180
gttgtgtttg aactcggcgt cgactttgcc tatagtctag cagatggaac agaactcact 240
gggacctgga ccatggaggg aaataaactt gttggaaaat tcaaactgtg agacaatgga 300
aaggagctga ttgctgtccg agagatttct ggtaacgaac taatccaaac ctacacatat 360
gaaggagtgg aggccaagcg gatctttaag aaggaaattg atggccgtgg aaattctctt 420
gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagggt aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca 480
gatctgcttg atggtggaga gggggatgat ctctgaaag gcggatatgg taatgatatt 540
tatcggtatc tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat 600
aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac 660

ES 2 689 245 T3

ctcatcatgt ataaagctga aggtaatggt ctttccattg gtcataaaaa tggattaca 720
 ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggt gatattctcta atcaccagat agagcagatt 780
 tttgataaaa gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa 840
 cagcgtaata ataaggcaag ttatgtgtat gggaatgatg cattagccta tggaagtcag 900
 ggtgatctta atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc 960
 gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat 1020
 ttttcatatg gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa 1065

<210> 147
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 147
 Met Ala Phe Asp Gly Thr Trp Lys Val Asp Arg Asn Glu Asn Tyr Glu
 1 5 10 15
 Lys Phe Met Glu Lys Met Gly Ile Asn Val Val Lys Arg Lys Leu Gly
 20 25 30
 Ala His Asp Asn Leu Lys Leu Thr Ile Thr Gln Glu Gly Asn Lys Phe
 35 40 45
 Thr Val Lys Glu Ser Ser Asn Phe Arg Asn Ile Asp Val Val Phe Glu
 50 55 60
 Leu Gly Val Asp Phe Ala Tyr Ser Leu Ala Asp Gly Thr Glu Leu Thr
 65 70 75 80
 Gly Thr Trp Thr Met Glu Gly Asn Lys Leu Val Gly Lys Phe Lys Arg
 85 90 95
 Val Asp Asn Gly Lys Glu Leu Ile Ala Val Arg Glu Ile Ser Gly Asn
 100 105 110
 Glu Leu Ile Gln Thr Tyr Thr Tyr Glu Gly Val Glu Ala Lys Arg Ile
 115 120 125
 Phe Lys Lys Glu Ile Asp Gly Arg Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val
 130 135 140
 Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala
 145 150 155 160

ES 2 689 245 T3

Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr
165 170 175

Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile
180 185 190

Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp
195 200 205

Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr
210 215 220

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

Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln
245 250 255

Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser
260 265 270

Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr
275 280 285

Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn
290 295 300

Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe
305 310 315 320

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

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

Ser Ala

<210> 148

<211> 354

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 148

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser
260 265 270

Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr
275 280 285

Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn
290 295 300

Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe
305 310 315 320

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

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

Ser Ala

<210> 149

<211> 354

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 149

Met Ala Phe Asp Gly Thr Trp Lys Val Asp Arg Asn Glu Asn Tyr Glu
1 5 10 15

Lys Phe Met Glu Lys Met Gly Ile Asn Val Val Lys Arg Lys Leu Gly
20 25 30

Ala His Asp Asn Leu Lys Leu Thr Ile Thr Gln Glu Gly Asn Lys Phe
35 40 45

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

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

Gly Thr Trp Thr Met Glu Gly Asn Lys Leu Val Gly Lys Phe Lys Arg
85 90 95

ES 2 689 245 T3

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

Glu Leu Ile Gln Thr Tyr Thr Tyr Glu Val Val Glu Ala Lys Arg Ile
115 120 125

Phe Lys Lys Glu Ile Asp Gly Arg Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val
130 135 140

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

Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr
165 170 175

Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile
180 185 190

Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp
195 200 205

Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr
210 215 220

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

Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln
245 250 255

Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser
260 265 270

Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr
275 280 285

Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn
290 295 300

Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe
305 310 315 320

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

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

Ser Ala

5 <210> 150
<211> 354
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia artificial

ES 2 689 245 T3

<400> 150

Met Ala Phe Asp Gly Thr Trp Lys Val Asp Arg Asn Glu Asn Tyr Glu
1 5 10 15

Lys Phe Met Glu Lys Met Gly Ile Asn Val Val Lys Arg Lys Leu Gly
20 25 30

Ala His Asp Asn Leu Lys Leu Thr Ile Thr Gln Glu Gly Asn Lys Phe
35 40 45

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

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

Val Thr Trp Thr Met Glu Gly Asn Lys Leu Val Gly Lys Phe Lys Arg
85 90 95

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

Glu Leu Ile Gln Thr Tyr Thr Tyr Glu Val Val Glu Ala Lys Arg Ile
115 120 125

Phe Lys Lys Glu Ile Asp Gly Arg Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val
130 135 140

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

Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr
165 170 175

Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile
180 185 190

ES 2 689 245 T3

Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp
 195 200 205
 Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr
 210 215 220
 Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln
 245 250 255
 Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser
 260 265 270
 Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr
 275 280 285
 Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn
 290 295 300
 Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe
 305 310 315 320
 Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly
 325 330 335
 Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr
 340 345 350

Ser Ala

<210> 151

<211> 28

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de unión al péptido de Alzheimer

<400> 151

tgcaagagaa ttcccgggg caccacg 28

<210> 152

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 152

agaggttaatt aaatggcatt tgatggcact tggaaagtag ac 42

<210> 153

<211> 51

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

5 <400> 153
tgcaagagaa ttccacggc catcaattc cttctaaag atccgcttg c 51

10 <210> 154
<211> 816
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia artificial

15 <400> 154
tccccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaatataa tgggaaattc tcttgcaaaa 180
aatgtattat tcggtggaaa aggtaatgac aagctgtacg gcagtgaggg ggcagatctg 240
cttgatggtg gagaggggga tgatctcctg aaaggcggat atggtaatga tatttatcgt 300
tatctgtcag gatatggtca tcatattatt gatgatgatg gggggaaga ggataaactc 360
agtttggtg atattgattt ccgggatgtg gccttcaagc gagaaggtaa tgacctcatc 420
atgtataaag ctgaaggtaa tgttctttcc attggtcata aaaatggtat tacattcagg 480
aactggtttg aaaaagagtc aggtgatatc tctaatacacc agatagagca gatttttgat 540
aaaagtggcc ggataatcac acctgattcc cttaaaaagg cacttgagta tcaacagcgt 600
aataataagg caagttatgt gtatgggaat gatgcattag cctatggaag tcagggtgat 660
cttaatccat taattaatga aatcagcaaa atcatttcag ctgcaggtag cttcgatgtt 720
aaaggagaaa gaactgcagc ttctttattg cagttgtccg gtaatgccag tgatttttca 780
tatggacgga actcaataac cctgaccaca tcagca 816

20 <210> 155
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> AGAGGTAATTAATGGATGCGGAATTCGCCATGATAG

30 <400> 155
agaggttaatt aaatggatgc ggaatttcgc catgatag 38

30 <210> 156
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> TGCAAGAGAATTTCCCGCGATCACCACGCCG

40 <400> 156
tgcaagagaa ttccccgca tcaccacgcc g 31

40 <210> 157
<211> 1024
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 282, N°. 43, pág. 31477\22631483

5

<400> 157

Met Thr Thr Ile Thr Thr Ala Gln Ile Lys Ser Thr Leu Gln Ser Ala
1 5 10 15

Lys Gln Ser Ala Ala Asn Lys Leu His Ser Ala Gly Gln Ser Thr Lys
20 25 30

Asp Ala Leu Lys Lys Ala Ala Glu Gln Thr Arg Asn Ala Gly Asn Arg
35 40 45

Leu Ile Leu Leu Ile Pro Lys Asp Tyr Lys Gly Gln Gly Ser Ser Leu
50 55 60

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

Asp Glu Lys Asn Gly Thr Ala Ile Thr Lys Gln Val Phe Gly Thr Ala
85 90 95

Glu Lys Leu Ile Gly Leu Thr Glu Arg Gly Val Thr Ile Phe Ala Pro
100 105 110

Gln Leu Asp Lys Leu Leu Gln Lys Tyr Gln Lys Ala Gly Asn Ile Leu
115 120 125

Gly Gly Gly Ala Glu Asn Ile Gly Asp Asn Leu Gly Lys Ala Gly Gly
130 135 140

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Ala Val Thr Gly Ile Ile Ser Gly Ile Leu Glu Ala Ser Lys Gln Ala
405 410 415

Met Phe Glu His Val Ala Ser Lys Met Ala Asp Val Ile Ala Glu Trp
420 425 430

Glu Lys Lys His Gly Lys Asn Tyr Phe Glu Asn Gly Tyr Asp Ala Arg
435 440 445

His Ala Ala Phe Leu Glu Asp Asn Phe Lys Ile Leu Ser Gln Tyr Asn
450 455 460

Lys Glu Tyr Ser Val Glu Arg Ser Val Leu Ile Thr Gln Gln His Trp
465 470 475 480

Asp Thr Leu Ile Gly Glu Leu Ala Gly Val Thr Arg Asn Gly Asp Lys
485 490 495

Thr Leu Ser Gly Lys Ser Tyr Ile Asp Tyr Tyr Glu Glu Gly Lys Arg
500 505 510

Leu Glu Lys Lys Pro Asp Glu Phe Gln Lys Gln Val Phe Asp Pro Leu
515 520 525

Lys Gly Asn Ile Asp Leu Ser Asp Ser Lys Ser Ser Thr Leu Leu Lys
530 535 540

Phe Val Thr Pro Leu Leu Thr Pro Gly Glu Glu Ile Arg Glu Arg Arg
545 550 555 560

Gln Ser Gly Lys Tyr Glu Tyr Ile Thr Glu Leu Leu Val Lys Gly Val
565 570 575

Asp Lys Trp Thr Val Lys Gly Val Gln Asp Lys Gly Ala Val Tyr Asp
580 585 590

Tyr Ser Asn Leu Ile Gln His Ala Ser Val Gly Asn Asn Gln Tyr Arg
595 600 605

Glu Ile Arg Ile Glu Ser His Leu Gly Asp Gly Asp Asp Lys Val Phe
610 615 620

Leu Ser Ala Gly Ser Ala Asn Ile Tyr Ala Gly Lys Gly His Asp Val
625 630 635 640

Val Tyr Tyr Asp Lys Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Gly Thr
645 650 655

ES 2 689 245 T3

Lys Ala Thr Glu Ala Gly Asn Tyr Thr Val Thr Arg Val Leu Gly Gly
 660 665 670
 Asp Val Lys Val Leu Gln Glu Val Val Lys Glu Gln Glu Val Ser Val
 675 680 685
 Gly Lys Arg Thr Glu Lys Thr Gln Tyr Arg Ser Tyr Glu Phe Thr His
 690 695 700
 Ile Asn Gly Lys Asn Leu Thr Glu Thr Asp Asn Leu Tyr Ser Val Glu
 705 710 715 720
 Glu Leu Ile Gly Thr Thr Arg Ala Asp Lys Phe Phe Gly Ser Lys Phe
 725 730 735
 Thr Asp Ile Phe His Gly Ala Asp Gly Asp Asp Leu Ile Glu Gly Asn
 740 745 750
 Asp Gly Asn Asp Arg Leu Tyr Gly Asp Lys Gly Asn Asp Thr Leu Ser
 755 760 765
 Gly Gly Asn Gly Asp Asp Gln Leu Tyr Gly Gly Asp Gly Asn Asp Lys
 770 775 780
 Leu Ile Gly Gly Ala Gly Asn Asn Tyr Leu Asn Gly Gly Asp Gly Asp
 785 790 795 800
 Asp Glu Leu Gln Val Gln Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe
 805 810 815
 Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu
 820 825 830
 Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn
 835 840 845
 Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp
 850 855 860
 Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg
 865 870 875 880
 Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala
 885 890 895
 Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg

ES 2 689 245 T3

900	905	910
Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu 915 920 925		
Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys 930 935 940		
Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr 945 950 955 960		
Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu 965 970 975		
Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val 980 985 990		
Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala 995 1000 1005		
Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser 1010 1015 1020		

Ala

<210> 158
<211> 513
<212> ADN
<213> Escherichia coli

<400> 158	
atgaatataa acaaaccatt agagattctt gggcatgtat cctggctatg ggccagttct	60
ccactacaca gaaactggcc agtatctttg ttgcaataa atgtattacc cgcaatacag	120
gctaaccaat atgttttatt aaccgggat gattaccctg tcgctgattg tagttgggct	180
aatttaagtt tagaaaatga aattaaatat cttaatgatg ttacctcatt agttgcagaa	240
gactggactt caggtgatcg taaatgggtc attgactgga ttgctccttt cggggataac	300
ggtgccctgt acaaatatat gcgaaaaaaa ttccctgatg aactattcag agccatcagg	360
gtggatccca aaactcatgt tggtaaagta tcagaatttc atggaggtaa aattgataaa	420
cagttagcga ataaaatttt taaacaatat caccacgagt taataactga agtaaaaaga	480
aagtcagatt ttaatttttc attactgggt taa	513

<210> 159
<211> 524
<212> ADN
<213> Escherichia coli

<400> 159

ES 2 689 245 T3

```

atgaatataa acaaaccatt agagattctt gggcatgtat cctggctatg ggccagttct      60
ccactacaca gaaactggcc agtatctttg tttgcaataa atgtattacc cgcaatacac      120
gctaaccaat atgctttatt aatccgggat gattaccctg tcgcgtattg tagttgggct      180
aatttaagtt tggaaaatga aattaaatat cttaatgatg ttacctcatt agttgcagaa      240
gactggactt caggtgatcg taaatggttc attgactgga ttgctccttt cggggataac      300
ggtgccctgt acaaatatat gcgaaaaaaa ttccctgatg aactattcag agccatcagg      360
gtggatccca aaactcatgt tggtaaagta tcagaatttc atggaggtaa aattgataaa      420
cagttagcga ataaaatfff taaacaatat caccacgagt taataactga agtaaaaaga      480
aagtcagatt ttaatfffft attaactggt taagaggtaa ttaa                        524

```

<210> 160
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de alargamiento del cebador para clonar en el vector pSU HlyA1
 <400> 160
 agaggttaatt aaatg 15

<210> 161
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de alargamiento del cebador para clonar en el vector pSU HlyA1
 <400> 161
 tgcaagagaa ttcc 15

<210> 162
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido
 <400> 162
 gctcgaattc gtaatcatg 19

<210> 163
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

<400> 163
 attaaatggg aaattctctt gc 22

<210> 164
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

5 <400> 164
 gtaattaaat gggaaattct ctg 24

10 <210> 165
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Cebador oligonucleotido

<400> 165
 ggtaagagg taattaaatg gg 22

20 <210> 166
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Cebador oligonucleotido

<400> 166
 ttaactggtt aagaggtaat taaatg 26

30 <210> 167
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Cebador oligonucleotido

40 <400> 167
 aatttttcat taactggta agag 24

45 <210> 168
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

50 <400> 168
 tcagatttta atttttcatt aactgg 26

55 <210> 169
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

60 <400> 169
 ataactgaag taaaaagaaa gtca 24

65 <210> 170
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

5 <400> 170
 aaacaatatc accacgagtt a 21

<210> 171
 <211> 25
 10 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

15 <400> 171
 cagttagcga ataaaat taaac 25

<210> 172
 <211> 24
 20 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

25 <400> 172
 atgattacga attcgagctc ccaa 24

<210> 173
 <211> 14
 30 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

<400> 173
 ccaacgcgcg ggga 14

40 <210> 174
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Cebador oligonucleotido

<400> 174
 50 caggaaacag ctatgacatt attacgaatt cgagcatgg 39

<210> 175
 <211> 39
 55 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleotido

60 <400> 175
 ccatgctcga attcgtaata atgcatagc tgttcctg 39

<210> 176
 <211> 4386
 65 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

<223> Vector de expresión de pSU modificado

5 <400> 176

tgattacgaa ttcgagcatg ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc ggtggaaaag	60
gtaatgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatgggtgga gagggggatg	120
atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgtta tctgtcagga tatggtcac	180
atattattga tgatgatggg gggaaagagg ataaactcag tttggctgat attgatttcc	240
gggatgtggc cttcaagcga gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct gaaggtaatg	300
ttctttccat tggtcataaa aatggtatta cattcaggaa ctggtttgaa aaagagtcag	360
gtgatatctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg ataatacacac	420
ctgattccct taaaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca agttatgtgt	480
atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc aggggatctt taatccatta attaatgaaa	540
tcagcaaaat catttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga actgcagctt	600
ctttattgca gttgtccggt aatgccagtg atttttcata tggacggaac tcaataaccc	660
tgaccacatc agcataatat attaatTTAA atgatagcaa tcttactggg ctgtgccaca	720
taagattgct attttttttg gagtcataat ggattcttgt cataaaattg attatgggtt	780
atacgccctg gagatTTTAG cccaatacca taacgtctct gttaaccggg aagaaattaa	840
acatagattt gatacagacg ggacaggtct gggattaacg tcatggttgc ttgctgcgaa	900

ES 2 689 245 T3

atctttagaa ctaaaggtaa aacaggtaaa aaaaacaatt gatcgatgat aagctgtcaa	960
acatgagaat tacaacttat atcgtatggg gctgacttca ggtgctacat ttgaagagat	1020
aaattgcact gaaatcctgc aggcattgcaa gcttggcact ggccgtcgtt ttacaacgtc	1080
gtgactggga aaaccctggc gttacccaac ttaatcgctt tgcagcacat ccccttttcg	1140
ccagctggcg taatagcgaa gaggcccgca ccgatcgccc ttcccaacag ttgcgcagcc	1200
tgaatggcga atgccgttaa cggattcttg aagacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt	1260
tttatagggt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg	1320
aaatgtgcgc ggaaccccta tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct	1380
catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat	1440
tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc	1500
tcaccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cagcagtggtg	1560
ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg	1620
ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga	1680
cgccgggcaa gagcaactcg gtccgcgcac acactattct cagaatgact tgggtgagta	1740
ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc	1800
tgccataacc atgagtgata aactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc	1860
gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg	1920
ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc	1980
aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaaacta ctactctag cttcccggca	2040
acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct	2100
tccggctggc tggttttatt ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctccggtat	2160
cattgcagca ctggggccag atggttaagc ctcccgatc gtagttatct acacgacggg	2220
gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagatagggt cctcactgat	2280
taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact	2340
tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgaccaaact	2400
cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc	2460
ttcttgagat cttttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct	2520
accagcgggt gtttggttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggttaactgg	2580
cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca	2640
cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc	2700
tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgagc tcaagacgat agttaccgga	2760

ES 2 689 245 T3

```

taaggcgcag cggtcgggct gaacggggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac 2820
gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga 2880
agggagaaaag gcggacaggt atccggtaaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag 2940
ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg 3000
acttgagcgt cgatTTTTgt gatgctcgtc aggggggagg agcctatgga aaaacgccag 3060
caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc 3120
tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc tttgagttag ctgataccgc 3180
tcgccgcagc cgaacgaccg agcgacagcg gtcagttagc gaggaagcgg aagagcgccct 3240
gatgcggtat tttctcctta cgcactctgt cggattttca caccgcatat ggtgcactct 3300
cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt aagccagtat acaactccgct atcgctacgt 3360
gactgggtca tggctgcgcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct 3420
tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt 3480
cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgaggcagc tgcggtaaag ctcatcagcg 3540
tggtcgtgaa gcgattcaca gatgtctgcc tgttcatccg cgtccagctc gttgagtttc 3600
tccagaagcg ttaatgtctg gcttctgata aagcgggcca tgtaagggc ggttttttcc 3660
tgtttggtca ctgatgcctc cgtgtaaggg ggatttctgt tcatgggggt aatgataccg 3720
atgaaacgag agaggatgct cacgatacgg gttactgatg atgaacatgc ccggttactg 3780
gaacgttggt agggtaaaca actggcggtg tggatgcggc gggaccagag aaaaatcact 3840
caggggtcaat gccagcgctt cgtaataaca gatgtagggt ttccacaggg tagccagcag 3900
catcctgcga tgcagatccg gaacataatg gtgcagggcg ctgacttccg cgtttccaga 3960
ctttacgaaa cacggaaacc gaagaccatt catgttggtg ctcaggtcgc agacgttttg 4020
cagcagcagt cgcttcacgt tcgctcgcgt atcggtgatt cattctgcta accagtaagg 4080
caaccccgcc agcctagccg ggtcctcaac gacaggagca cgatcatgcg caccctggc 4140
caggacccaa cgctgcccgc cgtaacggc caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt 4200
ggccgattca ttaatgcagc tggcacgaca ggtttcccga ctggaaagcg ggcagtgagc 4260
gcaacgcaat taatgtgagt tagctcactc attaggcacc ccaggcttta cactttatgc 4320
ttccggctcg tatgttgtgt ggaattgtga gcggataaca atttcacaca ggaaacagct 4380
atgaca 4386

```

<210> 177
 <211> 4386
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado
 <400> 177

ES 2 689 245 T3

ttattacgaa ttcgagcatg ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc ggtggaaaag	60
gtaattgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatgggtgga gagggggatg	120
atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgtta tctgtcagga tatggtcatc	180
atattattga tgatgatggg gggaaagagg ataaactcag tttggctgat attgatttcc	240
gggatgtggc cttcaagcga gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct gaaggtaatg	300
ttctttccat tggtcataaa aatgggtatta cattcaggaa ctggtttgaa aaagagtcag	360
gtgatatctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg ataatcacac	420
ctgattccct taaaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca agttatgtgt	480
atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc aggggatctt taatccatta attaatgaaa	540
tcagcaaaat catcttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga actgcagctt	600
ctttattgca gttgtccggt aatgccagtg atttttcata tggacggaac tcaataaccc	660
tgaccacatc agcataatat attaatttaa atgatagcaa tcttactggg ctgtgccaca	720
taagattgct attttttttg gagtcataat ggattcttgt cataaaattg attatgggtt	780
atacgccctg gagatttttag cccaatacca taacgtctct gttaaccggg aagaaattaa	840
acatagattt gatacagacg ggacaggtct gggattaacg tcatgggtgc ttgctgcgaa	900
atctttagaa ctaaaggtaa aacaggtaaa aaaaacaatt gatcgatgat aagctgtcaa	960
acatgagaat tacaacttat atcgtatggg gctgacttca ggtgctacat ttgaagagat	1020
aaattgcact gaaatcctgc aggcattgca gcttggcact ggccgtcgtt ttacaacgtc	1080
gtgactggga aaaccctggc gttacccaac ttaatcgctt tgcagcacat cccctttcg	1140
ccagctggcg taatagcgaa gaggccgca ccgatcgccc ttccaacag ttgcgcagcc	1200
tgaatggcga atgccgttaa cggattcttg aagacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt	1260
tttatagggt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg tcagggtggca cttttcgggg	1320
aaatgtgcgc ggaacccta tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct	1380
catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat	1440
tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcgga ttttgcttc ctgtttttgc	1500
tcaccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg	1560
ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg	1620
ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga	1680
cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat acactattct cagaatgact tggttgagta	1740
ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc	1800

ES 2 689 245 T3

tgccataacc atgagtgata acactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc	1860
gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg	1920
ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc	1980
aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaaacta cttactctag cttcccgca	2040
acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcgccct	2100
tccgctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat	2160
cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctccgtatc gtagttatct acacgacggg	2220
gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat	2280
taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact	2340
tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgacccaaat	2400
cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc	2460
ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct	2520
accagcgggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg	2580
cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca	2640
cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc	2700
tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac tcaagacgat agttaccgga	2760
taaggcgag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac	2820
gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga	2880
aggagaaaag gcggacaggt atccggttaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag	2940
ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtogggttcc gccacctctg	3000
acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcg agcctatgga aaaacgccag	3060
caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc	3120
tgcgttatcc cctgattctg tggataaacg tattaccgcc tttgagttag ctgataccgc	3180
tcgcgcgagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagttagc gaggaagcgg aagagcgccct	3240
gatcggtat tttctcctta cgcctctgtg cgggtatttca caccgcatat ggtgcactct	3300
cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt aagccagtat aactccgct atcgctacgt	3360
gactgggtca tggctgcgcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct	3420
tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt	3480
cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgaggcagc tgcggtaaag ctcatcagcg	3540
tggctcgtgaa gcgattcaca gatgtctgcc tgttcatccg cgtccagctc gttgagtttc	3600
tccagaagcg ttaatgtctg gcttctgata aagcgggcca tgttaagggc ggttttttcc	3660
tgtttggtca ctgatgcctc cgtgtaaggg ggatttctgt tcatgggggt aatgataccg	3720

ES 2 689 245 T3

atgaaacgag agaggatgct cacgatacgg gttactgatg atgaacatgc ccggttactg 3780
gaacgttgtg agggtaaaca actggcggta tggatgcggc gggaccagag aaaaatcact 3840
cagggtcaat gccagcgctt cgttaataca gatgtagggtg ttccacaggg tagccagcag 3900
catcctgcga tgcagatccg gaacataatg gtgcagggcg ctgacttccg cgtttccaga 3960
ctttacgaaa cacggaaacc gaagaccatt catgttggtg ctcaggctgc agacgttttg 4020
cagcagcagt cgcttcacgt tcgctcgcgt atcgggtgatt cattctgcta accagtaagg 4080
caaccccgcc agcctagccg ggtcctcaac gacaggagca cgatcatgcg caccctgggc 4140
caggacccaa cgctgcccgc cgttaacggc caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt 4200
ggccgattca ttaatgcagc tggcacgaca ggtttcccgga ctggaaagcg ggcagtgcgc 4260
gcaacgcaat taatgtgagt tagctcactc attaggcacc ccaggcttta cactttatgc 4320
ttccggctcg tatgttgtgt ggaattgtga gcggataaca atttcacaca ggaaacagct 4380
atgaca 4386

<210> 178
<211> 4391
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 178
tgattacgaa ttcgagcatt aaatgggaaa ttctcttgca aaaaatgtat tattcggtgg 60
aaaaggtaat gacaagctgt acggcagtgga gggggcagat ctgcttgatg gtggagaggg 120
ggatgatctc ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat cgttatctgt caggatatgg 180
tcatcatatt attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctcagtttggt ctgatattga 240
tttccgggat gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg 300
taatgttctt tccattgggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggt ttgaaaaaga 360
gtcaggtgat atctctaata accagataga gcagatTTTT gataaaagtg gccggataat 420
cacacctgat tcccttaaaa aggcaactga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta 480
tgtgtatggg aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaata cattaattaa 540
tgaaatcagc aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaagagg aaagaactgc 600
agcttcttta ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatttt tcatatggac ggaactcaat 660
aacctgacc acatcagcat aatatattaa tttaaatgat agcaatctta ctgggctgtg 720
ccacataaga ttgctatttt ttttgagtc ataattgatt cttgtcataa aattgattat 780
gggttatatc ccctggagat tttagcccaa taccataacg tctctgttaa cccggaagaa 840

ES 2 689 245 T3

attaaacata gatttgatac agacgggaca ggtctgggat taacgtcatg gttgcttgct	900
gcgaaatcct tagaactaaa ggtaaacag gtaaaaaaa caattgatcg atgataagct	960
gtcaaacatg agaattacaa cttatatcgt atggggctga cttcagggtgc tacatttgaa	1020
gagataaatt gcactgaaat cctgcaggca tgcaagcttg gcactggcgg tcgtttttaca	1080
acgtcgtgac tgggaaaacc ctggcgttac ccaacttaat cgccttgacg cacatcccc	1140
tttcgccagc tggcgtaata gcgaagaggc ccgcaccgat cgcccttccc aacagttgcg	1200
cagcctgaat ggcgaaatgcc gttaacggat tcttgaagac gaaagggcct cgtgatacgc	1260
ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt	1320
cggggaaatg tgccggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacatto aaatatgtat	1380
ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg	1440
agtattcaac atttcctgtg cgcccttatt cccttttttg cggcattttg ccttcctggt	1500
tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt gggcgacga	1560
gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa	1620
gaacgttttc caatgatgag cactttttaa gtctctgtat gtggcgcggt attatcccgt	1680
attgacgccg ggcaagagca actcggctgc cgcatacact attctcagaa tgacttggtt	1740
gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag agaattatgc	1800
agtgtgccca taaccatgag tgataaacact gcggccaact tacttctgac aacgatcgga	1860
ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgac aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat	1920
cgttggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct	1980
gtagcaatgg caacaacggt gcgcaaaact ttaactggcg aactacttac tctagcttcc	2040
cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact tctgcgctcg	2100
gcccttccgg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc	2160
ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg	2220
acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca	2280
ctgattaagc attggttaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta	2340
aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc	2400
aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttcac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa	2460
ggatcttctt gagatccctt tttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaacca	2520
ccgtaccag cggtggtttg ttgcccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta	2580
actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgtccttc tagtgtagcc gtagttaggc	2640
caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaata cctgttacca	2700
gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta	2760

ES 2 689 245 T3

```

ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg ggggggttcgt gcacacagcc cagcttgag 2820
cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt 2880
cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc 2940
acgaggggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtccgtgctgg gtttcgccac 3000
ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac 3060
gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc tcacatgttc 3120
tttcctgcgt tatccctga ttctgtggat aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat 3180
accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc agcgagtcag tgagcgagga agcggaaagag 3240
cgcctgatgc ggtattttct ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg catatggtgc 3300
actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agtatacact ccgctatcgc 3360
tacgtgactg ggtcatggct gcgccccgac acccgccaac acccgctgac gcgccctgac 3420
gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc gggagctgca 3480
tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag gcagctgctg taaagctcat 3540
cagcgtggtc gtaagcgat tcacagatgt ctgcctgttc atccgcgtcc agctcgttga 3600
gtttctccag aagcgtaat gtctggcttc tgataaagcg ggccatgtta agggcggttt 3660
tttcctgttt ggtcactgat gcctccgtgt aagggggatt tctgttcatg ggggtaatga 3720
taccgatgaa acgagagagg atgctcacga tacgggttac tgatgatgaa catgcccggt 3780
tactggaacg ttgtgagggg aaacaactgg cggtatggat gcggcgggac cagagaaaaa 3840
tcactcaggg tcaatgccag cgcttcgtta atacagatgt aggtgttcca cagggtagcc 3900
agcagcatcc tgcgatgcag atccggaaca taatggtgca ggcgcgtgac ttccgcgttt 3960
ccagacttta cgaaacacgg aaaccgaaga ccattcatgt tgttgctcag gtcgcagacg 4020
ttttgcagca gcagtcgctt cacgttcgct cgcgtatcgg tgattcattc tgctaaccag 4080
taaggcaacc ccgccagcct agccgggtcc tcaacgacag gagcacgatc atgcgcaccc 4140
gtggccagga cccaacgctg cccgccgtta acggccaata cgcaaaccgc ctctccccgc 4200
gcgttggccg attcattaat gcagctggca cgacagggtt cccgactgga aagcgggcag 4260
tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct cactcattag gcacccagc ctttacactt 4320
tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcgga taacaatttc acacaggaaa 4380
cagctatgac a 4391

```

<210> 179
 <211> 4394
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado
 <400> 179

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa	ttcgagcgtg	attaaatggg	aaattctctt	gcaaaaaatg	tattattcgg	60
tggaaaaggt	aatgacaagc	tgtacggcag	tgagggggca	gatctgcttg	atggtggaga	120
gggggatgat	ctcctgaaag	gcggatatgg	taatgatatt	tatcgttatc	tgtcaggata	180
tggtcatcat	attattgatg	atgatggggg	gaaagaggat	aaactcagtt	tggctgatat	240
tgatttccgg	gatgtggcct	tcaagcgaga	aggtaatgac	ctcatcatgt	ataaagctga	300
aggtaatggt	ctttccattg	gtcataaaaa	tgttattaca	ttcaggaact	ggtttgaaaa	360
agagtcaggt	gatatctcta	atcaccagat	agagcagatt	tttgataaaa	gtggccggat	420
aatcacacct	gattccctta	aaaaggcact	tgagtatcaa	cagcgtaata	ataaggcaag	480
ttatgtgtat	gggaatgatg	cattagccta	tggaaagtcag	ggtgatctta	atccattaat	540
taatgaaatc	agcaaaatca	tttcagctgc	aggtagcttc	gatgttaaag	aggaaagaac	600
tgcagcttct	ttattgcagt	tgtccggtaa	tgccagtgat	ttttcatatg	gacggaactc	660
aataaccctg	accacatcag	cataatatat	taatttaaata	gatagcaatc	ttactgggct	720
gtgccacata	agattgctat	tttttttgga	gtcataatgg	attcttgtca	taaaattgat	780
tatgggttat	acgccctgga	gatttttagcc	caataccata	acgtctctgt	taacccgga	840
gaaattaaac	atagatttga	tacagacggg	acaggtctgg	gattaacgtc	atggttgctt	900
gctgcgaaat	ctttagaact	aaaggtaaaa	caggtaaaaa	aaacaattga	tcgatgataa	960
gctgtcaaac	atgagaatta	caacttatat	cgtatggggc	tgacttcagg	tgctacattt	1020
gaagagataa	attgcactga	aatcctgcag	gcatgcaagc	ttggcactgg	ccgtcgtttt	1080
acaacgtcgt	gactgggaaa	accctggcgt	tacccaactt	aatcgccttg	cagcacatcc	1140
ccctttcgcc	agctggcgta	atagcgaaga	ggcccgcacc	gatcgccctt	cccaacagtt	1200
gcgcagcctg	aatggcgaat	gccgttaacg	gattcttgaa	gacgaaaggg	cctcgtgata	1260
cgcctatttt	tatagggttaa	tgtcatgata	ataatggttt	cttagacgtc	aggtggcact	1320
tttcggggaa	atgtgcgcgg	aaccctattt	tgtttatttt	tctaaataca	ttcaaataatg	1380
tatccgctca	tgagacaata	accctgataa	atgcttcaat	aatattgaaa	aaggaagagt	1440
atgagtattc	aacattttccg	tgtcgccctt	attccctttt	ttgcggcatt	ttgccttcct	1500
gtttttgctc	accagaaaac	gctggtgaaa	gtaaaagatg	ctgaagatca	gttggttgca	1560
cgagtgggtt	acatogaact	ggatctcaac	agcggtaaga	tccttgagag	ttttcgcccc	1620
gaagaacgtt	ttccaatgat	gagcactttt	aaagttctgc	tatgtggcgc	ggtattatcc	1680
cgtattgacg	ccgggcaaga	gcaactcggg	cggcgcatat	actattctca	gaatgacttg	1740
gttgagtact	caccagtcac	agaaaagcat	cttacgggatg	gcatgacagt	aagagaatta	1800

ES 2 689 245 T3

tgcagtgtctg ccataacccat gaggatgataac actgaggcca acttacttct gacaacgatac	1860
ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgccctt	1920
gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg	1980
cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct	2040
tcccggcaac aattaataga ctggatggag gaggataaag ttgcaggacc acttctgcgc	2100
tgggcccctc cggttggtg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct	2160
cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac	2220
acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc	2280
tcactgatta agcatttgta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat	2340
ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg	2400
acaaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccg agaaaagatc	2460
aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaa	2520
ccaccgctac cagcggtggt ttgtttgccc gatcaagagc taccaactct tttccgaag	2580
gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtga gccgtagtta	2640
ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta	2700
ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggaactc aagacgatag	2760
ttaccggata aggcgcagcg gtccgggtga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg	2820
gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg	2880
cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag	2940
cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggatcttt atagtcctgt cgggtttcgc	3000
cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa	3060
aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg	3120
ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgaact	3180
gataccgctc gcgcagccg aacgaccgag cgcagcaggt cagtgaagca ggaagcggaa	3240
gagcgctga tgggtatatt tctccttacg catctgtgag gtatttcaca ccgcatatgg	3300
tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagtaa gccagtatac actccgctat	3360
cgctacgtga ctgggtcatg gctgcgcccc gacaccgccc aacaccgct gacgcgccct	3420
gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct	3480
gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagctg cggtaaagct	3540
catcagcgtg gtcgtgaagc gattcacaga tgtctgcctg ttcatccgag tccagctcgt	3600
tgagtttctc cagaagcgtt aatgtctggc ttctgataaa gcggggccatg ttaagggcgg	3660

ES 2 689 245 T3

```

ttttttcctg tttggtcact gatgcctccg tgtaaggggg atttctgttc atgggggtaa 3720
tgataccgat gaaacgagag aggatgctca cgatacgggt tactgatgat gaacatgccc 3780
ggttactgga acgttgtgag ggtaaacaaac tggcgggtatg gatgcggcgcg gaccagagaa 3840
aaatcactca ggggtcaatgc cagcgcttcg ttaatacaga tgtaggtgtt ccacagggta 3900
gccagcagca tcctgcgatg cagatccgga acataatggg gcagggcgct gacttccgcg 3960
tttcagact ttacgaaaca cggaaccga agaccattca tgttggtgct caggctcgag 4020
acgttttgca gcagcagtcg cttcacgttc gctcgcgtat cgggtgattca ttctgctaac 4080
cagtaaggca accccgccag cctagccggg tcctcaacga caggagcacg atcatgcgca 4140
cccggtggca ggacccaacg ctgcccgcg ttaacggcca atacgcaaac cgcctctccc 4200
cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg 4260
cagtgcgcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggctttaca 4320
ctttatgctt ccggctcgta tgttggtggtg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg 4380
aaacagctat gaca 4394

```

<210> 180
<211> 4397
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado

```

<400> 180
tgattacgaa ttcgagcgag gtaattaaat gggaaattct cttgcaaaaa atgtattatt 60
cgggtgaaaa ggtaatgaca agctgtacgg cagtgcgggg gcagatctgc ttgatggtgg 120
agagggggat gatctcctga aaggcggata tggtaatgat atttatcggt atctgtcagg 180
atatggtcat catattattg atgatgatgg ggggaaagag gataaactca gtttggtgta 240
tattgatctt cgggatgtgg ccttcaagcg agaaggtaat gacctcatca tgtataaagc 300
tgaaggtaat gttctttcca ttggtcataa aaatgggtatt acattcagga actggtttga 360
aaaagagtca ggtgatattc ctaatcacca gatagagcag atttttgata aaagtggccg 420
gataatcaca cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat caacagcgta ataataaggc 480
aagttatgtg tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt caggggtgatc ttaatccatt 540
aattaatgaa atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc ttcgatgtta aagaggaaag 600
aactgcagct tctttattgc agttgtccgg taatgccagt gatttttcat atggacggaa 660
ctcaataacc ctgaccacat cagcataata tattaattta aatgatagca atcttactgg 720
gctgtgccac ataagattgc tatttttttt ggagtcataa tggattcttg tcataaaatt 780
gattatgggt tatacgccct ggagatttta gcccaatacc ataacgtctc tgttaaccgg 840

```

ES 2 689 245 T3

gaagaaatta aacatagatt tgatacagac gggacaggtc tgggattaac gtcattggtg	900
cttgctgcga aatctttaga actaaaggta aaacaggtaa aaaaaacaat tgatcgatga	960
taagctgtca aacatgagaa ttacaactta tatcgtatgg ggctgacttc aggtgctaca	1020
tttgaagaga taaattgcac tgaaatcctg caggcatgca agcttggcac tggccgtcgt	1080
tttacaacgt cgtgactggg aaaaccctgg cgttacccaa cttaatcgcc ttgcagcaca	1140
tccccctttc gccagctggc gtaatagcga agaggcccgcc accgatcgcc cttcccaaca	1200
gttgccgcgc ctgaatggcg aatgccgtta acggattctt gaagacgaaa gggcctcgtg	1260
atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc	1320
acttttcggg gaaatgtgcg cggaaccctt atttgtttat ttttctaaat acattcaaat	1380
atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaagggaag	1440
agtatgagta ttcaacatth ccgtgtcgcc cttattccct tttttgcgcc attttgcctt	1500
cctgtttttg ctcaccaga aacgctggtg aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt	1560
gcacgagtgg gttacatcga actggatctc aacagcggta agatccttga gagttttcgc	1620
cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta	1680
tcccgtattg acgcccggca agagcaactc ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac	1740
ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa	1800
ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg	1860
atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc	1920
cttgatcggt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg	1980
atgcctgtag caatggcaac aacgttgccg aaactattaa ctggcggaact acttactcta	2040
gcttccccgc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg	2100
cgcctcgccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg	2160
tctcgcggtg tcattgcagc actggggcca gatggttaagc cctcccgtat cgtagttatc	2220
tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt	2280
gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt	2340
gattttaaac ttcatthtta atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc	2400
atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag	2460
atcaaaggat cttcttgaga tcctthtttt ctgcccgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa	2520
aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctthttccg	2580
aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg tccttctagt gtagccgtag	2640
ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaactcctg	2700

ES 2 689 245 T3

```

ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga 2760
tagttaccgg ataaggcgca gcggctcggg tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc 2820
ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc 2880
acgcttcccc aaggggagaaa ggccggacagg tatccggtaa gcggcagggg cggaacagga 2940
gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggatatc tttatagtcc tgtcgggttt 3000
cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt cagggggggc gagcctatgg 3060
aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac 3120
atgttctttc ctgcgttatc ccctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga 3180
gctgataccg ctgcgcgagc ccgaacgacc gagcgacgag agtcagttag cgaggaaagc 3240
gaagagcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata 3300
tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt taagccagta tacactccgc 3360
tatcgctacg tgactgggtc atggctgcgc cccgacaccc gccaacaccc gctgacgcgc 3420
cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc gtctccggga 3480
gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat caccgaaacg cgcgaggcag ctgcggtaaa 3540
gctcatcagc gtggtcgtga agcgattcac agatgtctgc ctgttcatcc gcgtccagct 3600
cgttgagtgt cttccagaagc gttaatgtct ggcttctgat aaagcgggcc atgttaaggg 3660
cggttttttc ctgtttggtc actgatgcct ccgtgtaagg gggatttctg ttcattgggg 3720
taatgatacc gatgaaacga gagaggatgc tcacgatacg ggttactgat gatgaacatg 3780
cccggttact ggaacgttgt gagggtaaac aactggcggg atggatgcgg cgggaccaga 3840
gaaaaatcac tcagggtcaa tgccagcgct tcgttaatac agatgtaggt gttccacagg 3900
gtagccagca gcatcctgcg atgcagatcc ggaacataat ggtgcagggc gctgacttcc 3960
gcgtttccag actttacgaa acacggaaac cgaagaccat tcatgttggt gctcaggtcg 4020
cagacgtttt gcagcagcag tcgcttcacg ttcgctcgcg tatcgggtgat tcattctgct 4080
aaccagtaag gcaaccccg cagcctagcc gggtcctcaa cgacaggagc acgatcatgc 4140
gcacccgtgg ccaggaccca acgctgcccg ccgttaacgg ccaatacgca aaccgcctct 4200
ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 4260
gggcagttag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac ccaggcttt 4320
acactttatg cttccggctc gtatgttggtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 4380
aggaaacagc tatgaca 4397

```

<210> 181
 <211> 4403
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 181

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa	ttcgagcggg	taagaggtaa	ttaaatggga	aattctcttg	caaaaaatgt	60
attattcggg	ggaaaaggta	atgacaagct	gtacggcagt	gagggggcag	atctgcttga	120
tggtggagag	ggggatgatc	tcctgaaagg	cggatatggg	aatgatattt	atcgttatct	180
gtcaggatat	ggcatcata	ttattgatga	tgatgggggg	aaagaggata	aactcagttt	240
ggctgatatt	gatttccggg	atgtggcctt	caagcgagaa	ggtaatgacc	tcatcatgta	300
taaagctgaa	ggtaatgttc	tttcatttgg	tcataaaaaat	ggtattacat	tcaggaaactg	360
gtttgaaaaa	gagtcagggt	atatctctaa	tcaccagata	gagcagattt	ttgataaaaag	420
tggccggata	atcacacctg	attcccttaa	aaaggcactt	gagtatcaac	agcgtaataa	480
taaggcaagt	tatgtgtatg	ggaatgatgc	attagcctat	ggaagtcagg	gtgatcttaa	540
tccattaatt	aatgaaatca	gcaaaatcat	ttcagctgca	ggtagcttcg	atgttaaaga	600
ggaaagaact	gcagcttctt	tattgcagtt	gtccggtaat	gccagtgatt	tttcatatgg	660
acggaactca	ataaccctga	ccacatcagc	ataatatatt	aatttaaagt	atagcaatct	720
tactgggctg	tgccacataa	gattgctatt	ttttttggag	tcataatgga	ttcttgtcat	780
aaaattgatt	atgggttata	cgccctggag	attttagccc	aataccataa	cgtctctggt	840
aaccggaag	aaattaaaca	tagatttgat	acagacggga	caggctctggg	attaacgtca	900
tggttgcttg	ctgcgaaatc	tttagaacta	aaggtaaaac	aggtaaaaaa	aacaattgat	960
cgatgataag	ctgtcaaaca	tgagaattac	aacttatatc	gtatggggct	gacttcagggt	1020
gctacatttg	aagagataaa	ttgcactgaa	atcctgcagg	catgcaagct	tggcactggc	1080
cgtcgtttta	caacgtcgtg	actgggaaaa	ccctggcggt	acccaactta	atcgccctgc	1140
agcacatccc	cctttcgcca	gctggcgtaa	tagcgaagag	gcccgaccg	atcgcccttc	1200
ccaacagttg	cgcagcctga	atggcgaaatg	ccgttaacgg	attcttgaag	acgaaagggc	1260
ctcgtgatac	gcctatTTTT	ataggttaat	gtcatgataa	taatggtttc	ttagacgtca	1320
gggtggcactt	ttcggggaaa	tgtgcgcgga	accctatatt	gtttatTTTT	ctaaatacat	1380
tcaaatatgt	atccgctcat	gagacaataa	ccctgataaa	tgcttcaata	atattgaaaa	1440
aggaagagta	tgagtattca	acatttccgt	gtcgccctta	ttccctTTTT	tgcggcattt	1500
tgccttcctg	tttttgctca	cccagaaacg	ctggtgaaag	taaaagatgc	tgaagatcag	1560
ttgggtgcac	gagtgggtta	catcgaaactg	gatctcaaca	gcggtaagat	ccttgagagt	1620
tttcgccccg	aagaacgttt	tccaatgatg	agcactttta	aagttctgct	atgtggcgcg	1680
gtattatccc	gtattgacgc	cgggcaagag	caactcggtc	gccgcataca	ctattctcag	1740

ES 2 689 245 T3

aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca gaaaagcatc ttacggatgg catgacagta	1800
agagaattat gcagtgcctgc cataaccatg agtgataaca ctgcggccaa cttacttctg	1860
acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc gcttttttgc acaacatggg ggatcatgta	1920
actcgccttg atcgttggga accggagctg aatgaagcca taccaaacga cgagcgtgac	1980
accacgatgc ctgtagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac tattaactgg cgaactactt	2040
actctagctt cccggcaaca attaatagac tggatggagg cggataaagt tgcaggacca	2100
cttctgcgct cggcccttcc ggctggctgg tttattgctg ataaatctgg agccgggtgag	2160
cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc ccgtatcgta	2220
gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca gatcgctgag	2280
ataggtgcct cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc aagtttactc atatatactt	2340
tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat cctttttgat	2400
aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgtg	2460
gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa	2520
acaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgcgg atcaagagct accaactctt	2580
tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgtcct tctagtgtag	2640
ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcacgcg ctacatacct cgctctgcta	2700
atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca	2760
agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggggttc gtgcacacag	2820
cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa	2880
agcgcacgcg ttcccggaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg caggggtcgga	2940
acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc	3000
gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc	3060
ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt	3120
gctcacatgt tctttcctgc gttatccctt gattctgtgg ataaccgtat taccgccttt	3180
gagtgagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcgagtc agtgagcgag	3240
gaagcgggaag agcgcctgat gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac	3300
cgcataatgt gactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag ccagtataca	3360
ctccgctatc gctacgtgac tgggtcatgg ctgcgccccg acaccgccca acaccgctg	3420
acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccg catccgtta cagacaagct gtgaccgtct	3480
ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg aggcagctgc	3540
ggtaaagctc atcagcgtgg tcgtgaagcg attcacagat gtctgcctgt tcatccgcgt	3600
ccagctcgtt gagtttctcc agaagcgtta atgtctggct tctgataaag cgggccatgt	3660

ES 2 689 245 T3

```

taagggcggt tttttcctgt ttggctactg atgcctccgt gtaaggggga tttctgttca 3720
tgggggtaat gataccgatg aaacgagaga ggatgctcac gatacgggtt actgatgatg 3780
aacatgcccc gttactggaa cgttgtgagg gtaaacaact ggcggtatgg atgcggcggg 3840
accagagaaa aatcactcag ggtcaatgcc agcgcttcgt taatacagat gtaggtgttc 3900
cacagggtag ccagcagcat cctgcgatgc agatccggaa cataatggtg cagggcgctg 3960
acttccgcgt ttccagactt tacgaaacac ggaaccgaa gaccattcat gttgttgctc 4020
aggctcgaga cgttttgtag cagcagtcgc ttcacgttcg ctgcgctatc ggtgattcat 4080
tctgctaacc agtaaggcaa ccccgccagc ctagccgggt cctcaacgac aggagcacga 4140
tcatgcgcac ccgtggccag gacccaacgc tgcccgcgt taacggccaa tacgcaaacc 4200
gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt ttcccactg 4260
gaaagcgggc agtgagcgca acgcaattaa tgtgagttag ctcaactcatt aggcacccca 4320
ggctttacac tttatgcttc cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg gataacaatt 4380
tcacacagga aacagctatg aca 4403

```

<210> 182
 <211> 4409
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

```

<400> 182
tgattacgaa ttcgagctta actggttaag aggtaattaa atgggaaatt ctcttgcaaa 60
aaatgtatta ttcggtggaa aaggtaatga caagctgtac ggcaagttagg gggcagatct 120
gcttgatggg ggagaggggg atgatctcct gaaaggcgga tatggtaatg atatttatcg 180
ttatctgtca ggatatggtc atcatattat tgatgatgat ggggggaaaag aggataaact 240
cagtttggct gatattgatt tccgggatgt ggccttcaag cgagaaggta atgacctcat 300
catgtataaa gctgaaggta atgttctttc cattggtcat aaaaatggta ttacattcag 360
gaactggttt gaaaaagagt caggatgat ctctaatac cagatagagc agatttttga 420
taaaagtggc cggataatca cacctgattc ccttaaaaag gcacttgagt atcaacagcg 480
taataataag gcaagttatg tgtatgggaa tgatgcatta gcctatggaa gtcaggggtga 540
tcttaatcca ttaattaatg aaatcagcaa aatcatttca gctgcaggta gcttcgatgt 600
taaagaggaa agaactgcag cttctttatt gcagttgtcc ggtaatgcca gtgatttttc 660
atatggacgg aactcaataa ccctgaccac atcagcataa tatattaatt taaatgatag 720
caatcttact gggctgtgcc acataagatt gctatTTTTT ttggagtcatt aatggattct 780

```

ES 2 689 245 T3

tgtcataaaa ttgattatgg gttatacgcc ctggagattt tagcccaata ccataacgtc	840
tctgttaacc cggaagaaat taaacataga ttigatacag acgggacagg tctgggatta	900
acgtcatggt tgcttgctgc gaaatcttta gaactaaagg taaaacaggt aaaaaaaca	960
attgatcgat gataagctgt caaacatgag aattacaact tataatcgat ggggctgact	1020
tcagggtgcta catttgaaga gataaatgac actgaaatcc tgcaggcatg caagcttggc	1080
actggccgctc gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct ggcgttacc aacttaatcg	1140
ccttgacgca catccccctt tcgccagctg gcgtaatagc gaagaggccc gcaccgatcg	1200
cccttcccaa cagttgcgca gcctgaatgg cgaatgcctg taacggattc ttgaagacga	1260
aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag	1320
acgtcagggtg gcacttttctg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa	1380
atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat	1440
tgaaaaagga agagtatgag tattcaacat ttccgtgtcg cccttattcc cttttttgcg	1500
gcatttttgc ttccgtgtttt tgctcaccca gaaacgctgg tgaaagtaaa agatgctgaa	1560
gatcagtttg gtgcacgagt ggggttacatc gaactggatc tcaacagcgg taagatcctt	1620
gagagttttc gccccgaaga acgttttcca atgatgagca cttttaaaagt tctgctatgt	1680
ggcgcgggtat tatcccgat tgacgcggg caagagcaac tcggtcgcgg catacactat	1740
tctcagaatg acttggttga gtactcacca gtcacagaaa agcatcttac ggatggcatg	1800
acagtaagag aattatgcag tgctgccata accatgagtg ataacactgc ggccaactta	1860
cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag ctaaccgctt ttttgacaa catgggggat	1920
catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg aagccatacc aaacgacgag	1980
cgtgacacca cgatgcctgt agcaatggca acaacgttgc gcaaactatt aactggcgaa	2040
ctacttactc tagcttcccg gcaacaatta atagactgga tggaggcgga taaagttgca	2100
ggaccacttc tgcgctcggc ccttccggct ggctggttta ttgctgataa atctggagcc	2160
ggtgagcgtg ggtctcgcgg tatcattgca gcaactgggc cagatggtaa gccctccgt	2220
atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg atgaacgaaa tagacagatc	2280
gctgagatag gtgcctcact gattaagcat tggtaactgt cagaccaagt ttactcatat	2340
atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt	2400
tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac	2460
cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc	2520
ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttggt tgccggatca agagctacca	2580
actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgtccttcta	2640
gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgt	2700

ES 2 689 245 T3

```

ctgctaatacc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg 2760
gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc 2820
acacagccca gcttgagcgc aacgacctac accgaactga gataacctaca gcgtgagcta 2880
tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg 2940
gtcggaaacag gagagcgcac gagggagcct ccagggggaa acgcctggtg tctttatagt 3000
cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcagggggg 3060
cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gcctttttac ggttcctggc cttttgctgg 3120
ccttttgctc acatgttctt tctgctgta tcccctgatt ctgtggataa ccgtattacc 3180
gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc agccgaacga ccgagcgcag cgagtcaagt 3240
agcgaggaag cgaagagcg cctgatgcgg tatcttctcc ttacgcatct gtgcggtatt 3300
tcacaccgca tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata gttaagccag 3360
tatacactcc gctatcgcta cgtgactggg tcatggctgc gcccgcacac ccgccaacac 3420
ccgctgacgc gccctgacgg gcttgctctgc tcccgccatc cgcttacaga caagctgtga 3480
ccgtctccgg gagctgcatg tgtcagaggt tttcacgcgc atcacgaaa cgcgcgaggg 3540
agctgcggta aagctcatca gcgtggctcg gaagcgattc acagatgtct gcctgttcat 3600
ccgcgtccag ctcggtgagt ttctccagaa gcgttaatgt ctggcttctg ataaagcggg 3660
ccatgttaag ggcggttttt tctgttttg tcatgatgc ctccgtgtaa gggggatttc 3720
tgttcatggg ggtaatgata ccgatgaaac gagagaggat gtcacgata cgggttactg 3780
atgatgaaca tgcccgggta ctggaacggt gtgagggtaa acaactggcg gtatggatgc 3840
ggcgggacca gagaaaaatc actcagggtc aatgccagcg cttcgttaat acagatgtag 3900
gtgttccaca gggtagccag cagcatcctg cgatgcagat ccggaacata atggtgcagg 3960
gcgctgactt ccgcgtttcc agactttacg aaacacggaa accgaagacc attcatgttg 4020
ttgctcaggt cgcagacggt ttgcagcagc agtcgcttca cgttcgctcg cgtatcggtg 4080
attcattctg ctaaccagta aggcaacccc gccagcctag ccgggtcctc aacgacagga 4140
gcacgatcat gcgcacccgt ggccaggacc caacgctgcc cgccgttaac ggccaatacg 4200
caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 4260
cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcattaggc 4320
accccaggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 4380
acaatttcac acaggaaaca gctatgaca 4409

```

<210> 183
 <211> 4418
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 183

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa ttcgagcaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgggaaattc	60
tcttgcaaaa aatgtattat tcggtgaaa aggtaatgac aagctgtacg gcagtgaggg	120
ggcagatctg cttgatggtg gagaggggga tgatctcctg aaaggcggat atggtaatga	180
tatttatcgt tatctgtcag gatatggtca tcatattatt gatgatgatg gggggaaaga	240
ggataaactc agtttggtg atattgattt ccgggatgtg gccttcaagc gagaaggtaa	300
tgacctcatc atgtataaag ctgaaggtaa tgttctttcc attggtcata aaaatggtat	360
tacattcagg aactggtttg aaaaagagtc aggtgatatc tctaataacc agatagagca	420
gatttttgat aaaagtggcc ggataatcac acctgattcc cttaaaaagg cacttgagta	480
tcaacagcgt aataataagg caagttatgt gtatgggaat gatgcattag cctatggaag	540
tcagggtgat cttaatccat taattaatga aatcagcaaa atcatttcag ctgcaggtag	600
cttcgatgtt aaagaggaaa gaactgcagc ttctttattg cagttgtccg gtaatgccag	660
tgatttttca tatggacgga actcaataac cctgaccaca tcagcataat atattaattt	720
aaatgatagc aatcttactg ggctgtgccata cataagattg ctatTTTTTT tgagtcata	780
atggattcct gtcatataat tgattatggg ttatacgcctc tggagatttt agcccaatac	840
cataacgtct ctgttaacct ggaagaaatt aaacatagat ttgatacaga cgggacaggt	900
ctgggattaa cgtcatggtt gcttgctcgc aaatctttag aactaaaggt aaaacaggt	960
aaaaaaacaa ttgatcgatg ataagctgtc aaacatgaga attacaactt atatcgatg	1020
gggctgactt caggtgctac atttgaagag ataaattgca ctgaaatcct gcaggcatgc	1080
aagcttgga ctggccgtcg ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccga	1140
acttaatcgc cttgcagcac atcccccttt cgcagctgg cgtaatagcg aagaggcccg	1200
caccgatcgc ccttcccaac agttgcgcag cctgaatggc gaatgccgtt aacgattct	1260
tgaagacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg ttaatgtcat gataataatg	1320
gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta	1380
tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt	1440
caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc ccttattccc	1500
ttttttgogg cattttgcct tctgttttt gctcaccag aaacgctggt gaaagtaaaa	1560
gatgctgaag atcagttggg tgcacgagt gggtacatcg aactggatct caacagcgg	1620
aagatccttg agagttttcg cccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac ttttaaagtt	1680
ctgctatgtg gcgcggtatt atccgtatt gacgccgggc aagagcaact cggtcgccgc	1740

ES 2 689 245 T3

atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa gcatcttacg	1800
gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga taacactgcg	1860
gccaaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt ttgacacaac	1920
atgggggatc atgtaactcg cttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga agccatacca	1980
aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg caaactatta	2040
actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat ggaggcggat	2100
aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat tgctgataaa	2160
tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgggt atcattgcag cactggggcc agatggttaag	2220
ccctcccgtg tcgtagtatt ctacacgacg gggagtcagg caactatgga tgaacgaaat	2280
agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc agaccaagtt	2340
tactcatata tacttttagat tgatttaaaa cttcattttt aattttaaag gatctagggtg	2400
aagatccttt ttgataatct catgaccaa atccctaac gtgagttttc gttccactga	2460
gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt tctgcgcgta	2520
atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttggtt gccggatcaa	2580
gagctaccaa ctctttttcc gaaggttaact ggcttcagca gagcgcagat accaaatact	2640
gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc accgcctaca	2700
tacctcgctc tgctaatacct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt	2760
accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg	2820
ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag atacctacag	2880
cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaaa aggcggacag gtatccggta	2940
agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat	3000
ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg	3060
tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc	3120
ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc tgtggataac	3180
cgtattaccg cttttgagtg agctgatacc gctcgcgcga gccgaacgac cgagcgcagc	3240
gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ctgatgcggt attttctcct tacgcatctg	3300
tgcggtatth cacaccgcat atggtgcact ctcaataaa tctgctctga tgccgcatag	3360
ttaagccagt atacactccg ctatcgctac gtgactgggt catggctgcg ccccgacacc	3420
cgccaacacc cgtgacgcg ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac	3480
aagctgtgac cgtctccggg agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac	3540
gcgcgaggca gctgcggtaa agctcatcag cgtggctcgtg aagcgattca cagatgtctg	3600

ES 2 689 245 T3

cctgttcac cgcgtccagc tcgttgagtt tctccagaag cgttaatgtc tggcttctga 3660
taaagcgggc catgttaagg gcggtttttt cctgttttgt cactgatgcc tccgtgtaag 3720
ggggatttct gttcatgggg gtaatgatac cgatgaaacg agagaggatg ctcacgatac 3780
gggttactga tgatgaacat gcccggttac tggaaacgttg tgagggtaaa caactggcgg 3840
tatggatgcg gcgggaccag agaaaaatca ctcagggtca atgccagcgc ttcgttaata 3900
cagatgtagg tgttccacag ggtagccagc agcatcctgc gatgcagatc cggaacataa 3960
tggtgcaggg cgttgacttc cgcgtttcca gactttacga aacacggaaa ccgaagacca 4020
ttcatgttgt tgctcaggtc gcagacgttt tgcagcagca gtcgcttcac gttcgctcgc 4080
gtatcggtga ttcatcttgc taaccagtaa ggcaaccccg ccagcctagc cgggtcctca 4140
acgacaggag cacgatcatg cgcacccgtg gccaggaccc aacgctgccc gccgttaacg 4200
gccaatacgc aaaccgcctc tccccgcgcg ttggccgatt cattaatgca gctggcacga 4260
caggtttccc gactggaaag cgggcagtga gcgcaacgca attaatgtga gttagctcac 4320
tcattaggca ccccaggctt tacactttat gcttccggct cgtatgttgt gtggaattgt 4380
gagcggataa caatttcaca caggaaacag ctatgaca 4418

<210> 184
<211> 4427
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 184
tgattacgaa ttcgagctca gattttaatt tttcatatac tggtaagag gtaattaaat 60
gggaaattct cttgcaaaaa atgtattatt cgggtgaaaa ggtaatgaca agctgtacgg 120
cagtgagggg gcagatctgc ttgatggtgg agagggggat gatctcctga aaggcggata 180
tggtaatgat atttatcgtt atctgtcagg atatggtcat catattattg atgatgatgg 240
ggggaaagag gataaactca gtttggtgta tattgatttc cgggatgtgg ccttcaagcg 300
agaaggtaat gacctcatca tgtataaagc tgaaggtaat gttctttcca ttggtcataa 360
aaatggtatt acattcagga actggtttga aaaagagtca ggtgatattc ctaatcacca 420
gatagagcag atttttgata aaagtggccg gataatcaca cctgattccc ttaaaaaggc 480
acttgagtat caacagcgta ataataaggc aagtattgtg tatgggaatg atgcattagc 540
ctatggaagt cagggtgatc ttaatccatt aattaatgaa atcagcaaaa tcatttcagc 600
tgcaggtagc ttcgatgtta aagaggaaag aactgcagct tctttattgc agttgtccgg 660
taatgccagt gatttttcat atggacggaa ctcaataacc ctgaccacat cagcataata 720
tattaattta aatgatagca atcttactgg gctgtgccac ataagattgc tatttttttt 780

ES 2 689 245 T3

ggagtcataa tggattcttg tcataaaatt gattatgggt tatacgccct ggagatttta	840
gccaataacc ataacgtctc tgtaacccg gaagaaatta aacatagatt tgatacagac	900
gggacaggtc tgggattaac gtcattggtt cttgctgcga aatctttaga actaaaggta	960
aaacaggtaa aaaaaacaat tgatcgatga taagctgtca aacatgagaa ttacaactta	1020
tatcgtatgg ggctgacttc aggtgctaca tttgaagaga taaattgcac tgaaatcctg	1080
caggcatgca agcttggcac tggcgcgtct tttacaacgt cgtgactggg aaaaccctgg	1140
cgttacccaa cttaatcgcc ttgcagcaca tcccccttc gccagctggc gtaatagcga	1200
agagcccgcc accgatcgcc cttcccaaca gttgcgcagc ctgaatggcg aatgccgtta	1260
acggattctt gaagacgaaa gggcctcgtg atacgcctat ttttataggt taatgtcatg	1320
ataataatgg tttcttagac gtcagggtgc acttttcggg gaaatgtgcg cggaaccctt	1380
atttgtttat ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga	1440
taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc	1500
cttattccct tttttgcggc attttgcctt cctgtttttg ctcaccaga aacgctggtg	1560
aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga actggatctc	1620
aacagcggta agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact	1680
tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca agagcaactc	1740
ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac ttgggttagt actcaccagt cacagaaaag	1800
catcttacgg atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat	1860
aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg atcgaggagc cgaaggagct aaccgctttt	1920
ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa	1980
gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgcgc	2040
aaactattaa ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat agactggatg	2100
gaggcggata aagttgcagg accacttctg cgctcgccc ttccggctgg ctggtttatt	2160
gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcgta tcattgcagc actggggcca	2220
gatggtaagc cctcccgtat cgtagtatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat	2280
gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca	2340
gaccaagttt actcatatat acttttagatt gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg	2400
atctagtgta agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg	2460
ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt	2520
ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg	2580
ccggatcaag agctaccaac tctttttccg aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata	2640

ccaaataactg tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca 2700
 ccgcctacat acctcgctct gctaatactg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag 2760
 tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc 2820
 tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga 2880
 tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aaggagagaaa ggcgacagc 2940
 tatccggtaa gcggcagggc cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaac 3000
 gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg 3060
 tgatgctcgt cagggggggc gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg 3120
 ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac atgttctttc ctgcggtatc ccctgattct 3180
 gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctcgccgcag ccgaacgacc 3240
 gagcgacagc agtcagttag cgaggaagcg gaagagcgcc tgatgcggtta ttttctcctt 3300
 acgcatctgt gcggtatttc acaccgcata tgggtgactc tcagtacaat ctgctctgat 3360
 gccgcatagt taagccagta tacactccgc tatcgtacg tgactgggtc atggctgcgc 3420
 cccgacaccc gccaacaccc gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc ccggcatccg 3480
 cttacagaca agctgtgacc gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt tcaccgtcat 3540
 caccgaaacg cgcgaggcag ctgcggtaaa gctcatcagc gtggtcgtga agcgattcac 3600
 agatgtctgc ctgttcatcc gcgtccagct cgttgagttt ctccagaagc gttaatgtct 3660
 ggcttctgat aaagcggggc atgttaaggc cggttttttc ctggttggtc actgatgcct 3720
 ccgtgtaagg gggatttctg ttcattgggg taatgatacc gatgaaacga gagaggatgc 3780
 tcacgatacg ggttactgat gatgaacatg cccggttact ggaacgttgt gagggtaaac 3840
 aactggcggc atggatgcgc cgggaccaga gaaaaatcac tcagggtcaa tgccagcgct 3900
 tcgttaatac agatgtaggt gttccacagg gtagccagca gcatcctgcg atgcagatcc 3960
 ggaacataat ggtgcagggc gctgacttcc gcgtttccag actttacgaa acacggaac 4020
 cgaagaccat tcatgttggt gctcaggtcg cagacgtttt gcagcagcag tcgcttcacg 4080
 ttcgctcgcg tatcgggtgat tcattctgct aaccagtaag gcaaccccg cagcctagcc 4140
 gggctcctca cgacaggagc acgatcatgc gacccgtgg ccaggacca acgctgccc 4200
 ccgttaacgc ccaatacgca aaccgcctct ccccgcgctg tggccgattc attaatgcag 4260
 ctggcacgac aggtttcccg actggaagc gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag 4320
 ttagctcact cattaggcac ccaggtttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg 4380
 tggaattgtg agcggataac aatttcacac aggaacagc tatgaca 4427

<210> 185
 <211> 4448
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado
 <400> 185

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa ttcgagcata actgaagtaa aaagaaagtc agattttaat ttttcattaa	60
ctggttaaga ggtaattaaa tgggaaattc tcttgcaaaa aatgtattat tcggtggaaa	120
aggtaatgac aagctgtacg gcagtgaggg ggcagatctg cttgatggtg gagaggggga	180
tgatctcctg aaaggcggat atggtaatga tatttatcgt tatctgtcag gatatggcca	240
tcatattatt gatgatgatg gggggaaaga ggataaactc agtttggctg atattgattt	300
ccgggatgtg gccttcaagc gagaaggtaa tgacctcatc atgtataaag ctgaaggtaa	360
tgttctttcc attggtcata aaaatggtat tacattcagg aactggtttg aaaaagagtc	420
aggtgatatc tctaatacacc agatagagca gatttttgat aaaagtggcc ggataatcac	480
acctgattcc cttaaaaagg cacttgagta tcaacagcgt aataataagg caagttagt	540
gtatgggaat gatgcattag cctatggaag tcagggtgat cttaatccat taattaatga	600
aatcagcaaa atcatttcag ctgcaggtag cttcgatgtt aaaggaggaa gaactgcagc	660
ttctttattg cagttgtccg gtaatgccag tgatttttca tatggacgga actcaataac	720
cctgaccaca tcagcataat atattaatth aaatgatagc aatcttactg ggctgtgcca	780
cataagattg ctattttttt tggagtcata atggattcct gcataaaaat tgattatggg	840
ttatacgccc tggagatttt agcccaatac cataacgtct ctgttaaccg ggaagaaatt	900
aaacatagat ttgatacaga cgggacaggt ctgggattaa cgtcatgggt gcttgctgcg	960
aaatctttag aactaaaggt aaaacaggt aaaaaaaca ttgatcgatg ataagctgtc	1020
aaacatgaga attacaactt atatcgtatg gggctgactt cagggtgctac atttgaagag	1080
ataaattgca ctgaaatcct gcaggcatgc aagcttgcca ctggccgtcg ttttacaacg	1140
tcgtgactgg gaaaaccctg gcgttaccca acttaatcgc cttgcagcac atcccccttt	1200
cgccagctgg cgtaatagcg aagaggccc caccgatcgc ccttcccaac agttgcgcag	1260
cctgaatggc gaatgccgtt aacggattct tgaagacgaa agggcctcgt gatacgccta	1320
tttttatagg ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg	1380
ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg	1440
ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt	1500
attcaacatt tccgtgtcgc ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt	1560
gctcaccag aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg	1620
ggttacatcg aactggatct caacagcggg aagatccttg agagttttcg cccgaagaa	1680

ES 2 689 245 T3

cgttttccaa tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt	1740
gacgccgggc aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctccagaatga cttgggtgag	1800
tactcaccag tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt	1860
gctgccataa ccatgagtga taacactgcg gccaaacttac ttctgacaac gatcggagga	1920
ccgaaggagc taaccgcttt ttgacacaac atggggggtac atgtaactcg ccttgatcgt	1980
tgggaaccgg agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta	2040
gcaaatggcaa caacgttgcg caaactatta actggcgaaac tacttactct agcttcccg	2100
caacaattaa tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc	2160
cttcgggctg gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt	2220
atcattgcag cactggggcc agatggttaag ccctcccgtc tcgtagttag ctacacgacg	2280
gggagtcagg caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg	2340
attaagcatt ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tacttttagat tgatttaaaa	2400
cttcattttt aatttaaaaag gatctagggt aagatccttt ttgataatct catgaccaa	2460
atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga	2520
tcttcttgag atcctttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg	2580
ctaccagcgg tggtttggtt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact	2640
ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gtagggccac	2700
cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgtc tgctaatacct gttaccagt	2760
gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg	2820
gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg gggttcgtgca cacagcccag cttggagcga	2880
acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc	2940
gaaggggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg	3000
agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc	3060
tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc	3120
agcaacgcgg ccttttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt	3180
cctgcgttat cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc	3240
gctcgcgcga gccgaacgac cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc	3300
ctgatgcggt attttctcct tacgcatctg tgcggtatth cacaccgat atggtgcact	3360
ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttaagccagt atacactccg ctatcgctac	3420
gtgactgggt catggctgcg ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg ccctgacggg	3480
cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg agctgcatgt	3540
gtcagagggtt ttcacogtca tcaccgaaac gcgcgaggca gctgcggtaa agctcatcag	3600

ES 2 689 245 T3

cgtggctcgtg aagcgattca cagatgtctg cctgttcatc cgcgtccagc tcgttgagtt 3660
 tctccagaag cgtaaatgtc tggcttctga taaagcgggc catgttaagg gcggtttttt 3720
 cctgttttgt cactgatgcc tccgtgtaag ggggatttct gttcatgggg gtaatgatac 3780
 cgatgaaacg agagaggatg ctcacgatac gggttactga tgatgaacat gcccggttac 3840
 tggaacggtg tgagggtaaa caactggcgg tatggatgcg gcgggaccag agaaaaatca 3900
 ctccagggtca atgccagcgc ttcgttaata cagatgtagg tgttccacag ggtagccagc 3960
 agcatcctgc gatgcagatc cggaacataa tgggtgcaggg cgctgacttc cgcgtttcca 4020
 gactttacga aacacggaaa ccgaagacca ttcattgtgt tgctcaggtc gcagacgttt 4080
 tgcagcagca gtcgcttcac gttcgctcgc gtatcgggtga ttcattctgc taaccagtaa 4140
 ggcaaccccg ccagcctagc cgggtcctca acgacaggag cacgatcatg cgcacccgtg 4200
 gccaggaccc aacgctgccc gccgttaacg gccaatagc aaaccgcctc tccccgcgcg 4260
 ttggccgatt cattaatgca gctggcacga caggtttccc gactggaaag cgggcagtga 4320
 gcgcaacgca attaatgtga gttagctcac tcattaggca ccccaggctt tacactttat 4380
 gcttccggct cgtatgttgt gtggaattgt gagcggataa caatttcaca caggaaacag 4440
 ctatgaca 4448

<210> 186
 <211> 4469
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 186
 tgattacgaa ttcgagcaaa caatatcacc acgagttaat aactgaagta aaaagaaagt 60
 cagattttta tttttcatta actgggtaag aggtaattaa atgggaaatt ctcttgcaaa 120
 aatgtatta ttcggtggaa aaggtaatga caagctgtac ggcagtgagg ggcagatct 180
 gcttgatggg ggagaggggg atgatctcct gaaaggcgga tatggtaatg atatttatcg 240
 ttatctgtca ggatatggc atcatattat tgatgatgat ggggggaaag aggataaact 300
 cagtttggct gatattgatt tccgggatgt ggccttcaag cgagaaggta atgacctcat 360
 catgtataaa gctgaaggta atgttctttc cattggtcat aaaaatggta ttacattcag 420
 gaactgggtt gaaaaagagt cagggtatat ctctaatac cagatagagc agatttttga 480
 taaaagtggc cggataatca cacctgattc ccttaaaaag gcacttgagt atcaacagcg 540
 taataataag gcaagttatg tgtatgggaa tgatgcatta gcctatggaa gtcagggtga 600
 tcttaatcca ttaattaatg aaatcagcaa aatcatttca gctgcaggta gcttcgatgt 660

ES 2 689 245 T3

taaaaggagaa agaactgcag cttcttttatt gcagttgtcc ggtaatgccca gtgatttttcc	720
atatggacggy aactcaataa ccctgaccac atcagcataa tatattaatt taaatgatag	780
caatcttact gggctgtgcc acataagatt gctatttttt ttggagtcac aatggattct	840
tgtcataaaa ttgattatgg gttatacgcc ctggagattt tagcccaata ccataacgtc	900
tctgttaacc cggaagaaat taaacataga ttgatacag acgggacagg tctgggatta	960
acgtcatggt tgcttgctgc gaaatcttta gaactaaagg taaaacaggt aaaaaaaca	1020
attgatcgat gataagctgt caaacatgag aattacaact tatatcgat ggggctgact	1080
tcagggtgcta catttgaaga gataaattgc actgaaatcc tgcaggcatg caagcttggc	1140
actggccgct gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct ggcgttaccc aacttaatcg	1200
ccttgacgca catccccctt tcgccagctg gcgtaatagc gaagaggccc gcaccgatcg	1260
cccttcccaa cagttgcgca gcctgaatgg cgaatgccgt taacggattc ttgaagacga	1320
aagggcctcg tgatacgcct atttttatag gttaatgtca tgataataat ggtttcttag	1380
acgtcagggt gcacttttctg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa	1440
atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct gataaatgct tcaataatat	1500
tgaaaaagga agagtatgag tattcaacat ttccgtgtcg cccttattcc cttttttgcg	1560
gcatttttgc ttccgtgttt tgctcaccca gaaacgctgg tgaaagtaaa agatgctgaa	1620
gatcagttgg gtgcacgagt gggttacatc gaactggatc tcaacagcgg taagatcctt	1680
gagagttttc gcccgaaga acgttttcca atgatgagca cttttaaaagt tctgctatgt	1740
ggcgcggtat tatcccgat tgacgcgggg caagagcaac tcggtcgccc catacactat	1800
tctcagaatg acttggttga gtactacca gtcacagaaa agcatcttac ggatggcatg	1860
acagtaagag aattatgcag tgctgccata accatgagtg ataactgct ggccaactta	1920
cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag ctaaccgctt ttttgacaaa catgggggat	1980
catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg aagccatacc aaacgacgag	2040
cgtgacacca cgatgcctgt agcaatggca acaacgttgc gcaaaactatt aactggcgaa	2100
ctacttactc tagcttcccg gcaacaatta atagactgga tggaggcggg taaagttgca	2160
ggaccacttc tgcgctcggc ccttccggct ggctggttta ttgctgataa atctggagcc	2220
ggtgagcgtg ggtctcgcgg tatcattgca gcaactgggc cagatggtaa gccctcccgt	2280
atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg atgaacgaaa tagacagatc	2340
gctgagatag gtgcctcact gattaagcat tggtaactgt cagaccaagt ttactcatat	2400
atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa ggatctaggt gaagatcctt	2460
tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg agcgtcagac	2520
cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc	2580

ES 2 689 245 T3

```

ttgcaaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca 2640
actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgtccttcta 2700
gtgtagccgt agttaggccca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct 2760
ctgctaatacc tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg 2820
gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc 2880
acacagccca gcttgagcg aacgacctac accgaactga gatacctaca gcgtgagcta 2940
tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg 3000
gtcggaaacag gagagcgcac gagggagcct ccagggggaa acgcctggta tctttatagt 3060
cctgtcgggt ttgccacct ctgacttgag cgtcgathtt tgtgatgctc gtcagggggg 3120
cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gcctttttac ggttcctggc cttttgctgg 3180
ccttttgctc acatgttctt tcctgcgta tcccctgatt ctgtggataa ccgtattacc 3240
gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc agccgaacga ccgagcgag cgagtcagtg 3300
agcaggaag cggaagagcg cctgatgcgg tattttctcc ttacgcatct gtgcggtatt 3360
tcacaccgca tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata gttaagccag 3420
tatacactcc gctatcgcta cgtgactggg tcatggctgc gcccgcacac ccgccaacac 3480
ccgctgacgc gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga 3540
ccgtctccgg gagctgcatg tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgaggg 3600
agctgcggta aagctcatca gcgtggtcgt gaagcgattc acagatgtct gcctgttcat 3660
ccgcgtccag ctggttgagt ttctccagaa gcgttaatgt ctggcttctg ataaagcggg 3720
ccatgttaag ggcggttttt tcctgtttgg tcaactgatgc ctccgtgtaa gggggatttc 3780
tgttcatggg ggtaatgata ccgatgaaac gagagaggat gctcacgata cgggttactg 3840
atgatgaaca tgcccgttta ctggaacggt gtgagggtaa acaactggcg gtatggatgc 3900
ggcgggacca gagaaaaatc actcagggtc aatgccagcg cttcgttaat acagatgtag 3960
gtgttccaca gggtagccag cagcatcctg cgatgcagat ccggaacata atggtgcagg 4020
gcgctgactt ccgcgtttcc agactttacg aaacacggaa accgaagacc attcatgttg 4080
ttgctcaggt cgcagacggt ttgcagcagc agtcgcttca cgttcgctcg cgtatcggtg 4140
attcattctg ctaaccagta aggcaacccc gccagcctag ccgggtcctc aacgacagga 4200
gcacgatcat gcgcacccgt ggccaggacc caacgctgcc cgcggttaac ggccaatacg 4260
caaaccgct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 4320
cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcattaggc 4380
acccagggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 4440
acaatttcac acaggaaaca gctatgaca 4469

```

5 <210> 187
 <211> 4490
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

ES 2 689 245 T3

<400> 187

tgattacgaa ttcgagccag ttagcgaata aaatTTTTaa acaatatcac cacgagttaa	60
taactgaagt aaaaagaaag tcagatttta atttttcatt aactgggttaa gaggttaatta	120
aatgggaaat tctcttgcaa aaaatgtatt attcgggtgga aaaggtaatg acaagctgta	180
cggcagtgag ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc tgaaaggcgg	240
atatggtaat gatatttatc gttatctgtc aggatatggt catcatatta ttgatgatga	300
tggggggaaa gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg tggccttcaa	360
gcgagaaggt aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt ccatttgtca	420
taaaaatggt attacattca ggaactgggt tgaaaaagag tcagggtgata tctctaataca	480
ccagatagag cagatTTTTg ataaaagtgg ccgataatc acacctgatt cccttaaaaa	540
ggcacttgag tatcaacagc gtaataataa ggcaagttat gtgtatggga atgatgcatt	600
agcctatgga agtcagggtg atcttaatcc attaatatg gaaatcagca aatcatcttc	660
agctgcaggt agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat tgcagttgtc	720
cggtaatgcc agtgatTTTT catatggacg gaactcaata accctgacca catcagcata	780
atataattaat taaatgata gcaatcttac tgggctgtgc cacataagat tgctatTTTT	840
tttgaggtca taatggattc ttgtcataaa attgattatg ggttatacgc cctggagatt	900
ttagcccaat accataacgt ctctgttaac ccggaagaaa ttaaacaatg atttgataca	960
gacgggacag gtctgggatt aacgtcatgg ttgcttgctg cgaaatcttt agaactaaag	1020
gtaaaacagg taaaaaaaaa aattgatcga tgataagctg tcaaacaatga gaattacaac	1080
ttatatcgta tggggctgac ttcaggtgct acatttgaag agataaattg cactgaaatc	1140
ctgcaggcat gcaagcttgg cactggccgt cgtttttaca cgtcgtgact gggaaaaccc	1200
tggcgttacc caacttaatc gccttgacgc acatccccct ttccgagct ggcgtaatat	1260
cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg gcgaatgccg	1320
ttaacggatt cttgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc	1380
atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcaactttc ggggaaatgt gcgcggaacc	1440
cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc	1500
tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca tttccgtgtc	1560

ES 2 689 245 T3

gcccttattc ccttttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcacc agaaacgctg	1620
gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat cgaactggat	1680
ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgcgccgaag aacgttttcc aatgatgagc	1740
acttttaaag ttctgctatg tggcgcggtta ttatcccgta ttgacgccg gcaagagcaa	1800
ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc agtcacagaa	1860
aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat aaccatgagt	1920
gataaactg cggccaaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga gctaaccgct	1980
tttttgacaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc ggagctgaat	2040
gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc aacaacgttg	2100
cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt aatagactgg	2160
atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgcctcg cccttcggcg tggctggttt	2220
attgctgata aatctggagc cggtagcgt gggctctcgcg gtatcattgc agcactgggg	2280
ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca ggcaactatg	2340
gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca ttggtaactg	2400
tcagaccaag ttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa	2460
aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt	2520
tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt	2580
tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt	2640
ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag	2700
ataccaaata ctgtccttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa gaactctgta	2760
gcaccgccta catacctcgc tctgctaata ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat	2820
aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg	2880
ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc gaacgacctt caccgaactg	2940
agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag aaaggcggac	3000
aggatatccg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgaggagct tccaggggga	3060
aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg ttctgccacc tctgacttga gcgtcgattt	3120
ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta	3180
cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttctgcgtt atcccctgat	3240
tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg cagccgaacg	3300
accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcctgatgcg gtattttctc	3360
cttacgcatac tgtgcggtat ttcacaccgc atatggtgca ctctcagtac aatctgctct	3420

ES 2 689 245 T3

gatgccgcat agttaagcca gtatacactc cgctatcgct acgtgactgg gtcattggctg 3480
 cgccccgaca cccgcccaaca cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg ctccccgcat 3540
 ccgcttacag acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt 3600
 catcaccgaa acgcgcgagg cagctgcggt aaagctcatc agcgtggtcg tgaagcgatt 3660
 cacagatgtc tgccctgttca tccgcgtcca gctcgttgag tttctccaga agcgttaatg 3720
 tctggcttct gataaagcgg gccatgttaa gggcgggtttt ttctgtttg gtcactgatg 3780
 cctccgtgta agggggattt ctgttcatgg gggtaatgat accgatgaaa cgagagagga 3840
 tgctcacgat acgggttact gatgatgaac atgcccgggt actggaacgt tgtgagggtta 3900
 aacaactggc ggtatggatg cggcgggacc agagaaaaat cactcagggt caatgccagc 3960
 gcttcggtta tacagatgta ggtgttccac agggtagcca gcagcatcct gcgatgcaga 4020
 tccggaacat aatggtgcag ggcgctgact tccgcgtttc cagactttac gaaacacgga 4080
 aaccgaagac cattcatgtt gttgctcagg tcgcagacgt tttgcagcag cagtcgcttc 4140
 acgttcgctc gcgtatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaacct cgccagccta 4200
 gccgggtcct caacgacagg agcacgatca tgcgcacccg tggccaggac ccaacgctgc 4260
 ccgccgttaa cggccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga ttcattaatg 4320
 cagctggcac gacaggtttc ccgactggaa agcgggcagt gagcgcaacg caattaatgt 4380
 gagttagctc actcattagg caccacaggc tttaactttt atgcttccgg ctctgatgtt 4440
 gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac agctatgaca 4490

<210> 188
 <211> 6801
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 188
 tgattacgaa ttcgagcatg acaacaataa ccaactgcaca aattaaaagc aactgcagt 60
 ctgcaaagca atccgctgca aataaattgc actcagcagg acaaagcacg aaagatgcat 120
 taaaaaaagc agcagagcaa acccgcaatg cgggaaacag actcatttta cttatcccta 180
 aagattataa aggacagggt tcaagcctta atgaccttgt caggacggca gatgaactgg 240
 gaattgaagt ccagtatgat gaaaagaatg gcacggcgat tactaaacag gtgttcggca 300
 cagcagagaa actcattggc ctacccgaac ggggagtgac tatctttgca ccacaattag 360
 acaaattact gcaaaagtat caaaaagcag gtaatatatt aggtggcggg gctgaaaata 420
 tcggtgataa cttaggaaag gcaggcggta tattgtcaac gtttcaaaat ttctgggta 480
 ctgcactttc ctcaatgaaa atagacgaac tgataaagaa acaaaaatct ggtggcaatg 540

ES 2 689 245 T3

tcagttcttc tgagatggca gaagcgagta ttgagctaata caatcaactt gtggatacag	600
ttgccagcct taataataat gttactcat tttctcaaca actcaatact ctgggaagtg	660
tattatccaa taaaagcac ctgaacggtg ttggtaataa gttacagaat ttacctaatc	720
ttgataatat cgggtgcaggg ttagatactg tatcgggtat tttatctgcg atttcagcaa	780
gcttcattct gagcaatgca gatgcagata ccagaactaa agctgcagca ggtgttgaat	840
taacaacgaa agtactgggt aatgttggaa aaggatatttc tcaatatatt atcgcacagc	900
gcgctgcaca ggggttatct acatctgctg ctgctgccgg ttttaattgct tctgctgtga	960
cactagcaat tagtccctc tcattcctgt ccattgccga taagtttaaa cgtgccaaata	1020
aaatagagga gtattcacia cgattcaaaa aacttggata cgatgggtgac agtttacttg	1080
ctgctttcca caaagaaaca ggggctattg atgcatcatt aacaacgata agcactgtac	1140
tggcttcagt atcttcaggt attagtctg ctgcaacgac atctctggtt ggtgcaccgg	1200
taagcgcgct ggtaggcgct gttacgggga taatttcagg tatccttgag gcttcaaagc	1260
aggcaatggt tgaacatggt gccagtaaaa tggctgatgt tattgctgaa tgggagaaaa	1320
aacacggcaa aaattacttt gaaaatggat atgatgcccg ccatgctgca tttttagaag	1380
ataactttaa aatattatct cagtataata aagagtattc tgttgaaaga tcagtcctca	1440
ttaccagca acattgggat acgctgatag gtgagttagc tgggtgcacc agaaatggag	1500
acaaaacact cagtggtaaa agttatattg actattatga agaaggaaaa cgtctggaga	1560
aaaaaccgga tgaattccag aagcaagtct ttgaccatt gaaaggaaat attgaccttt	1620
ctgacagcaa atcttctacg ttattgaaat ttgttacgcc attattaact cccggtgagg	1680
aaattcgtga aaggaggcag tccggaaaat atgaatatat taccgagtta ttagtcaagg	1740
gtgttgataa atggacggtg aagggggttc aggacaaggg ggctgtatat gattactcta	1800
acctgattca gcatgcatca gtcggtata accagtatcg ggaaatccgt attgagtcac	1860
acctgggaga cggggatgat aaggctcttt tatctgccgg ctcagccaat atctacgcag	1920
gtaaaggaca tgatgttggt tattatgata aaacagacac tggttatctg accattgatg	1980
gcacaaaagc aaccgaagcg ggtaattaca cggtaacacg tgtacttggg ggcgatgtta	2040
aggttttaca ggaagtgtg aaggagcagg aggtttcagt cggaataaga actgaaaaaa	2100
cgcaatatcg gagttatgaa ttactcata tcaatggtaa aaatttaaca gagactgata	2160
acttatattc cgtggaagaa cttattggga ccacgcgtgc cgacaagttt tttggcagta	2220
aatttactga tatcttccat ggcgcggatg gtgatgacct tatagaagga aatgatggga	2280
atgaccgctt atatggtgat aaaggtaatg acacactgag tgggtgaaac ggagatgacc	2340
agctctatgg cgggtgatggt aacgataagt tgattggggg agcaggtaat aattacctga	2400

ES 2 689 245 T3

acggcggaga tggagatgat gagcttcagg ttcagggaaa ttctcttgca aaaaatgtat	2460
tattcgggtgg aaaaggtaat gacaagctgt acggcagtgga gggggcagat ctgcttgatg	2520
gtggagaggg ggatgatctc ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat cgttatctgt	2580
caggatatgg tcatcatatt attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctgagtttgg	2640
ctgatattga tttccgggat gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata	2700
aagctgaagg taatgttctt tccattggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggt	2760
ttgaaaaaga gtcaggatgat atctctaata accagataga gcagattttt gataaaagtg	2820
gccggataat cacacctgat tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata	2880
aggcaagtta tgtgtatggg aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaata	2940
cattaattaa tgaaatcagc aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaaggag	3000
aaagaactgc agcttcttta ttgcagtgtt ccggtaaatgc cagtgatatt tcatatggac	3060
ggaactcaat aaccttgacc acatcagcat aatatattaa tttaaatgat agcaatctta	3120
ctgggctgtg ccacataaga ttgctatttt ttttgagtc ataatggatt ctgtgcataa	3180
aattgattat ggggtatata ccctggagat tttagcccaa taccataacg tctctgttaa	3240
cccgaagaa attaaacata gatttgatac agacgggaca ggtctgggat taacgtcatg	3300
gttgcttgct gcgaaatctt tagaactaaa ggtaaaacag gtaaaaaaa caattgatcg	3360
atgataagct gtcaaactat agaattacaa cttatatcgt atggggctga cttcagggtc	3420
tacatttgaa gagataaatt gcactgaaat cctgcaggca tgcaagcttg gcactggcgg	3480
tcgttttaca acgtcgtgac tgggaaaacc ctggcggtac ccaacttaat cgccttgacg	3540
cacatcccc tttcgcagc tggcgtaata gcgaagaggc ccgcaccgat cgccttccc	3600
aacagttgag cagcctgaat ggcgaaatgcc gttaacggat tcttgaagac gaaagggcct	3660
cgtgatacgc ctatttttat aggttaatgt catgataata atgggttctt agacgtcagg	3720
tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacatc	3780
aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag	3840
gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgccttatt cccttttttg cggcattttg	3900
ccttcctgtt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt	3960
gggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt	4020
tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cactttttaa gttctgctat gtggcgcggt	4080
attatcccg attgacgcg ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact attctcagaa	4140
tgacttggtt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag	4200
agaattatgc agtgctgcca taacctgag tgataacact gcggccaact tacttctgac	4260
aacgatcggg ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgac aacatggggg atcatgtaac	4320

ES 2 689 245 T3

tccgccttgat cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac	4380
cacgatgcct gtagcaatgg caacaacggt ggcgaaacta ttaactggcg aactacttac	4440
tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact	4500
tctgcgctcg gcccttccgg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg	4560
tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt	4620
tatctacacg acggggagtc aggcactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat	4680
aggtgcctca ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta	4740
gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa	4800
tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga	4860
aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac	4920
aaaaaaacca ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt	4980
tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgtccttc tagttagacc	5040
gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgcta	5100
cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtctgt cttaccgggt tggactcaag	5160
acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg ggggggttcgt gcacacagcc	5220
cagcttgag cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag	5280
cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggatccg gtaagcggca gggtcggaac	5340
aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg	5400
gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct	5460
atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc	5520
tcacatgttc tttcctgcgt tatccctga ttctgtggat aaccgtatta ccgcctttga	5580
gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc agcagtcag tgagcgagga	5640
agcggagag cgcctgatgc ggtattttct ccttacgcat ctgtgcggtt tttcacaccg	5700
catatggtgc actctcagta caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agtatacact	5760
ccgctatcgc tacgtgactg ggtcatggct gcgccccgac acccgccaac acccgctgac	5820
gcgccctgac gggcttgtct gctcccgga tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc	5880
gggagctgca tgtgtcagag gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag gcagctgcgg	5940
taaagctcat cagcgtggtc gtgaagcgat tcacagatgt ctgcctgttc atccgcgtcc	6000
agctcgttga gtttctccag aagcgttaat gtctggcttc tgataaagcg ggccatgtta	6060
agggcggttt tttcctgttt ggtcactgat gcctccgtgt aagggggatt tctgttcatg	6120
ggggtaatga taccgatgaa acgagagagg atgctcacga tacgggttac tgatgatgaa	6180

ES 2 689 245 T3

```

catgcccggg tactggaacg ttgtgagggg aaacaactgg cggatatggat gcggcgggac 6240
cagagaaaaa tcactcaggg tcaatgccag cgcttcgtta atacagatgt aggtgttcca 6300
cagggtagcc agcagcatcc tgcgatgcag atccggaaca taatggtgca gggcgctgac 6360
ttccgcgttt ccagacttta cgaaacacgg aaaccgaaga ccattcatgt tgttgctcag 6420
gtcgcagacg ttttgcagca gcagtcgctt cacgttcgct cgcgtatcgg tgattcattc 6480
tgctaaccag taaggcaacc ccgccagcct agccgggtcc tcaacgacag gagcacgac 6540
atgcgcaccc gtggccagga cccaacgctg cccgccgtta acggccaata cgcaaaccgc 6600
ctctccccgc gcgttggccg attcattaat gcagctggca cgacaggttt cccgactgga 6660
aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct cactcattag gcacccagc 6720
ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcggg taacaatttc 6780
acacaggaaa cagctatgac a 6801

```

<210> 189
 <211> 6812
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

```

<400> 189
tgattacgaa ttcgagcgag gtaattaaat gacaacaata accactgcac aaattaaaag 60
cacactgcag tctgcaaagc aatccgctgc aaataaattg cactcagcag gacaaagcac 120
gaaagatgca ttaaaaaaag cagcagagca aaccgcgaat gcgggaaaca gactcathtt 180
acttatccct aaagattata aaggacaggg ttcaagcctt aatgaccttg tcaggacggc 240
agatgaactg ggaattgaag tccagtatga tgaaaagaat ggcacggcga ttactaaaca 300
gggtgttcggc acagcagaga aactcattgg cctcaccgaa cggggagtga ctatctttgc 360
accacaatta gacaaattac tgcaaaagta tcaaaaagca ggtaatatat taggtggcgg 420
tgctgaaaat atcggtgata acttaggaaa ggcagggcgg atattgtcaa cgtttcaaaa 480
tttcctgggt actgcacttt cctcaatgaa aatagacgaa ctgataaaga aacaaaaatc 540
tggtggcaat gtcagttcct ctgagatggc agaagcgagt attgagctaa tcaatcaact 600
tgtggataca gttgccagcc ttaataataa tgtaactca ttttctcaac aactcaatac 660
tctgggaagt gtattatcca atacaaagca cctgaacggg gttggaata agttacagaa 720
tttacctaatt cttgataata tcgggtgcagg gttagatact gtatcgggta ttttatctgc 780
gatttcagca agcttcattc tgagcaatgc agatgcagat accagaacta aagctgcagc 840
aggtgttgaa ttaacaacga aagtactggg taatgttgga aaaggatatt ctcaatatat 900
tatcgcacag cgcgctgcac aggggttatc tacatctgct gctgctgccg gtttaattgc 960

```

ES 2 689 245 T3

ttctgctgtg	acactagcaa	ttagtcccct	ctcattcctg	tccattgccg	ataagttaa	1020
acgtgccaat	aaaatagagg	agtattcaca	acgattcaaa	aaacttgat	acgatggtga	1080
cagtttactt	gctgctttcc	acaaagaaac	aggggctatt	gatgcatcat	taacaacgat	1140
aagcactgta	ctggcttcag	tatcttcagg	tattagtgtc	gctgcaacga	catctctggt	1200
tggtgcaccg	gtaagcgcgc	tggtaggcgc	tgttacgggg	ataatttcag	gtatccttga	1260
ggcttcaaag	caggcaatgt	ttgaacatgt	tgccagtaaa	atggctgatg	ttattgctga	1320
atgggagaaa	aaacacggca	aaaattactt	tgaaaatgga	tatgatgccc	gccatgctgc	1380
atttttagaa	gataacttta	aatattatc	tcagtataat	aaagagtatt	ctggtgaaag	1440
atcagtcctc	attaccacgc	aacattggga	tacgctgata	ggtgagttag	ctggtgtcac	1500
cagaaatgga	gacaaaacac	tcagtggtaa	aagttatatt	gactattatg	aagaaggaaa	1560
acgtctggag	aaaaaaccgg	atgaattcca	gaagcaagtc	tttgacccat	tgaaaggaaa	1620
tattgacctt	tctgacagca	aatcttctac	gttattgaaa	tttgttacgc	cattattaac	1680
tcccggtag	gaaattcgtg	aaaggaggca	gtccggaaaa	tatgaatata	ttaccgagtt	1740
attagtcaag	ggtgttgata	aatggacggt	gaaggggggt	caggacaagg	gggctgtata	1800
tgattactct	aacctgattc	agcatgcac	agtcggtaat	aaccagtatc	gggaaatccg	1860
tattgagtca	cacctgggag	acggggatga	taaggctctt	ttatctgccg	gctcagccaa	1920
tatctaogca	ggtaaaggac	atgatgttgt	ttattatgat	aaaacagaca	ctggttatct	1980
gaccattgat	ggcacaaaag	caaccgaagc	gggtaattac	acggtaacac	gtgtacttgg	2040
tggcgatgtt	aaggttttac	aggaagttgt	gaaggagcag	gaggtttcag	tcggaaaaag	2100
aactgaaaa	acgcaatc	ggagttatga	attcactcat	atcaatggta	aaaatttaac	2160
agagactgat	aacttatatt	ccgtggaaga	acttattggg	accacgcgtg	ccgacaagtt	2220
ttttggcagt	aaatttactg	atatcttcca	tggcgcggt	ggtgatgacc	ttatagaagg	2280
aaatgatggg	aatgaccgct	tatatggtga	taaaggtaat	gacacactga	gtggtggaaa	2340
cggagatgac	cagctctatg	gcggtgatgg	taacgataag	ttgattgggg	gagcaggtaa	2400
taattacctg	aacggcggag	atggagatga	tgagcttcag	gttcaggga	attctcttgc	2460
aaaaaatgta	ttattcgggtg	gaaaaggtaa	tgacaagctg	tacggcagtg	agggggcaga	2520
tctgcttgat	ggtggagagg	gggatgatct	cctgaaaggc	ggatatggta	atgatattta	2580
tcgttatctg	tcaggatatg	gtcatcatat	tattgatgat	gatgggggga	aagaggataa	2640
actcagtttg	gctgatattg	atttccggga	tgtggccttc	aagcgagaag	gtaatgacct	2700
catcatgtat	aaagctgaag	gtaatgttct	ttccattgggt	cataaaaatg	gtattacatt	2760
caggaaactgg	tttgaaaaag	agtcagggtga	tatctcta	caccagatag	agcagatatt	2820

ES 2 689 245 T3

tgataaaagt ggccggataa tcacacctga ttcccttaaa aaggcacttg agtatcaaca	2880
gcgtaataat aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca ttagcctatg gaagtcaggg	2940
tgatcttaat ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga	3000
tgttaaagag gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg tccggtaatg ccagtgattt	3060
ttcatatgga cggaactcaa taaccctgac cacatcagca taatatatta atttaaatga	3120
tagcaatcct actgggctgt gccacataag attgctattt tttttggagt cataatggat	3180
tcttgtcata aaattgatta tgggttatac gccctggaga ttttagccca ataccataac	3240
gtctctgtta acccggaaga aattaaacat agatttgata cagacgggac aggtctggga	3300
ttaacgtcat ggttgcttgc tgcgaaatct ttagaactaa aggtaaaaca ggtaaaaaaa	3360
acaattgatc gatgataagc tgtcaaacat gagaattaca acttatatcg tatggggctg	3420
acttcaggtg ctacatttga agagataaat tgcactgaaa tcctgcaggc atgcaagctt	3480
ggcactggcc gtcgttttac aacgtcgtga ctgggaaaac cctggcgta cccaacttaa	3540
tcgccttgca gcacatcccc ctttcgccag ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga	3600
tcgcccttcc caacagttgc gcagcctgaa tggcgaatgc cgtaaacgga ttcttgaaga	3660
cgaaggggcc tcgtgatacg cctattttta taggttaatg tcatgataat aatggtttct	3720
tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc	3780
taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa	3840
tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa catttccttg tcgcccttat tccctttttt	3900
gcggcatttt gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct	3960
gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac atcgaaactgg atctcaacag cggtaagatc	4020
cttgagagtt ttccgcccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta	4080
tgtggcgcggt tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggctg ccgcatacac	4140
tattctcaga atgacttggg tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc	4200
atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac	4260
ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg	4320
gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac	4380
gagcgtgaca ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaaactggc	4440
gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt	4500
gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggg ttattgctga taaatctgga	4560
gccggtgagc gtgggtctcg cggatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc	4620
cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag	4680
atcgctgaga taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca	4740

ES 2 689 245 T3

tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc	4800
ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca	4860
gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc	4920
tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta	4980
ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt	5040
ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc	5100
gctctgctaa tcctgttacc agtggtgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg	5160
ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggg cgggctgaac ggggggttcg	5220
tgcacacagc ccagcttga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag	5280
ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggatatcc ggtaagcggc	5340
agggtcggaa caggagagcg cagcagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat	5400
agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg	5460
gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc	5520
tggccttttg ctacatggt ctttctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt	5580
accgcctttg agtgagctga taccgctcgc gcgagccgaa cgaccgagcg cagcaggtca	5640
gtgagcgagg aagcggaaga gcgcctgatg cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt	5700
atttcacacc gcatatggtg cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc	5760
cagtatacac tccgctatcg ctacgtgact gggctcatggc tgcgccccga caccgcctaa	5820
caccgcgtga cgcgccctga cgggcttgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg	5880
tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc gtcacaccg aaacgcgcga	5940
ggcagctgcg gtaaagctca tcagcgtggt cgtgaagcga ttcacagatg tctgcctggt	6000
catccgcgtc cagctcgttg agtttctcca gaagcgttaa tgtctggctt ctgataaagc	6060
gggccatggt aagggcggtt ttttctggt tggctactga tgcctccgtg taagggggat	6120
ttctgttcat gggggtaatg ataccgatga aacgagagag gatgctcacg atacgggtta	6180
ctgatgatga acatgcccgg ttactggaac gttgtgaggg taaacaactg gcggtatgga	6240
tgcgcgggga ccagagaaaa atcactcagg gtcaatgcca gcgcttcgtt aatacagatg	6300
taggtgttcc acagggtagc cagcagcatc ctgcatgca gatccggaac ataatggtgc	6360
agggcgctga cttccgcgtt tccagacttt acgaaacacg gaaaccgaag accattcatg	6420
ttgttgetca ggtcgcagac gttttgcagc agcagtcgct tcacgttcgc tcgctatcg	6480
gtgattcatt ctgctaacca gtaaggcaac cccgccagcc tagccgggtc ctcaacgaca	6540
ggagcacgat catgcgccacc cgtggccagg acccaacgct gcccgccgtt aacggccaat	6600
acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggtc gattcattaa tgcagctggc acgacaggtt	6660
tcccgactgg aaagcgggca gtgagcgcaa cgcaattaat gtgagttagc tcactcatta	6720
ggcaccocag gctttacact ttatgcttcc ggctcgtatg ttgtgtggaa ttgtgagcgg	6780
ataacaattt cacacaggaa acagctatga ca	6812

<212> ADN
<213> Artificial

<220>

5 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 190

tgattacgaa ttcgagctca gattttaatt tttcattaac tggttaagag gtaattaaat	60
gacaacaata accactgcac aaattaaaag cactactgcag tctgcaaagc aatccgctgc	120
aaataaattg cactcagcag gacaaagcac gaaagatgca ttaaaaaaag cagcagagca	180
aacccgcaat gcgggaaaca gactcathtt acttatccct aaagattata aaggacaggg	240
ttcaagcctt aatgaccttg tcaggacggc agatgaactg ggaattgaag tccagtatga	300
tgaaaagaat ggcacggcga ttactaaaca ggtgttcggc acagcagaga aactcattgg	360
cctcaccgaa cggggagtga ctatctttgc accacaatta gacaaattac tgcaaaagta	420
tcaaaaagca ggtaatatat taggtggcgg tgctgaaaat atcgggtgata acttaggaaa	480
ggcagggcgt atattgtcaa cgtttcaaaa tttcctgggt actgcacttt cctcaatgaa	540
aatagacgaa ctgataaaga aacaaaaatc tgggtggcaat gtcagttctt ctgagatggc	600
agaagcgagt attgagctaa tcaatcaact tgtggataca gttgccagcc ttaataataa	660
tgttaactca ttttctcaac aactcaatac tctgggaagt gtattatcca atacaaagca	720
cctgaacggg gttggtaata agttacagaa tttacctaact cttgataata tcgggtgcagg	780
gtagataact gtatcgggta ttttatctgc gatttcagca agcttcattc tgagcaatgc	840
agatgcagat accagaacta aagctgcagc aggtgttgaa ttaacaacga aagtactggg	900
taatgttgga aaaggtathtt ctcaatatat tatcgcacag cgcgctgcac aggggttatc	960
tacatctgct gctgctgccg gtttaattgc ttctgctgtg aactagcaa ttagtcccct	1020
ctcattcctg tccattgccg ataagtttaa acgtgccaat aaaatagagg agtattcaca	1080
acgattcaaa aaacttggat acgatgggtga cagtttactt gctgctttcc acaaagaac	1140
aggggctatt gatgcatcat taacaacgat aagcactgta ctggcttcag tatcttcagg	1200
tattagtgtc gctgcaacga catctctggg tgggtgcaccg gtaagcgcgc tggtaggcgc	1260
tgttacgggg ataatttcag gtatccttga ggcttcaaag caggcaatgt ttgaacatgt	1320
tgccagtaaa atggctgatg ttattgctga atgggagaaa aaacacggca aaaattactt	1380

ES 2 689 245 T3

tgaaaaatgga tatgatgccc gccatgctgc attttttagaa gataacttta aaatattatc	1440
tcagtataat aaagagtatt ctgttgaaag atcagtcctc attaccagc aacattggga	1500
tacgctgata ggtgagttag ctggtgtcac cagaaatgga gacaaaacac tcagtggtaa	1560
aagttatatt gactattatg aagaaggaaa acgtctggag aaaaaaccgg atgaattcca	1620
gaagcaagtc tttgacccat tgaaaggaaa tattgacctt tctgacagca aatcttctac	1680
gttattgaaa tttgttacgc cattattaac tcccgtgag gaaattcgtg aaaggaggca	1740
gtccggaaaa tatgaatata ttaccgagtt attagtcaag ggtgttgata aatggacggt	1800
gaagggggtt caggacaagg gggctgtata tgattactct aacctgattc agcatgcac	1860
agtcggtaat aaccagtatc gggaaatccg tattgagtca cacctgggag acggggatga	1920
taagggtcttt ttatctgccg gctcagccaa tatctacgca ggtaaaggac atgatgttgt	1980
ttattatgat aaaacagaca ctggttatct gaccattgat ggcacaaaag caaccgaagc	2040
gggtaattac acggtaacac gtgtacttgg tggcgatgtt aaggttttac aggaagttgt	2100
gaaggagcag gaggtttcag tcggaaaaag aactgaaaaa acgcaatatc ggagttatga	2160
attcactcat atcaatggta aaaatttaac agagactgat aacttatatt ccgtggaaga	2220
acttattggg accacgcgtg ccgacaagtt ttttggcagt aaatttactg atatcttcca	2280
tggcgcggtt ggtgatgacc ttatagaagg aaatgatggg aatgaccgct tatatggtga	2340
taaaggtaat gacacactga gtggtggaaa cggagatgac cagctctatg gcggtgatgg	2400
taacgataag ttgattgggg gagcaggtaa taattacctg aacggcggag atggagatga	2460
tgagcttcag gttcaggga attctcttgc aaaaaatgta ttattcgggtg gaaaaggtaa	2520
tgacaagctg tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat ggtggagagg gggatgatct	2580
cctgaaaggc ggatatggta atgatattta tctgttatctg tcaggatatg gtcacatat	2640
tattgatgat gatgggggga aagaggataa actcagtttg gctgatattg atttccggga	2700
tgtggccttc aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat aaagctgaag gtaatgttct	2760
ttccattggt cataaaaatg gtattacatt caggaactgg tttgaaaaag agtcaggatga	2820
tatctctaata caccagatag agcagatttt tgataaaagt ggccggataa tcacacctga	2880
ttcccttaaa aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat aaggcaagtt atgtgtatgg	2940
gaatgatgca ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaata ccattaatta atgaaatcag	3000
caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga tgtaaagag gaaagaactg cagcttcttt	3060
attgcagttg tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga cggaactcaa taaccctgac	3120
cacatcagca taatatatta atttaaatga tagcaatctt actgggctgt gccacataag	3180
attgctattt tttttggagt cataatggat tcttgcata aaattgatta tgggttatac	3240

ES 2 689 245 T3

gccctggaga ttttagccca ataccataac gtctctgtta acccggaaga aattaaacat 3300
 agatttgata cagacggggac aggtctggga ttaacgtcat ggttgcttgc tgcgaaatct 3360
 ttagaactaa aggtaaaaca ggtaaaaaa acaattgac gatgataagc tgtcaaacat 3420
 gagaattaca acttatatcg tatggggctg acttcagggtg ctacatttga agagataaat 3480
 tgcactgaaa tcctgcaggc atgcaagctt ggcactggcc gtcgttttac aacgtcgtga 3540
 ctgggaaaac cctggcgtta cccaacttaa tgccttgca gcacatcccc ctttcgccag 3600
 ctggcgtaat agcgaagagg ccgcaccca tgccttcc caacagttgc gcagcctgaa 3660
 tggcgaatgc cgttaacgga ttcttgaaga cgaaagggcc tcgtgatacg cctattttta 3720
 taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat 3780
 gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg 3840
 agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa 3900
 catttcctg tgccttctat tccctttttt gcggcatttt gccttctgt ttttgctcac 3960
 ccagaaacgc tgggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac 4020
 atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttagagagt ttgcgccga agaacgtttt 4080
 ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcggg tattatcccg tattgacgcc 4140
 gggcaagagc aactcggctg ccgcatacac tattctcaga atgacttggg tgagtactca 4200
 ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgcgtgc 4260
 ataaccatga gtgataaacac tgcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag 4320
 gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa 4380
 ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgtagcaatg 4440
 gcaacaacgt tgcgcaaaact attaaactggc gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa 4500
 ttaatagact ggatggaggc ggataaagt gcaggaccac ttctgcgtc gcccttccg 4560
 gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggtatcatt 4620
 gcagcactgg ggcagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt 4680
 caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtgaga taggtgcctc actgattaag 4740
 cattggtaac tgcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat 4800
 ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct 4860
 taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gacccgtag aaaagatcaa aggatcttct 4920
 tgagatcctt ttttctgctg cgtaactctg tgccttcaaa caaaaaaac accgctacca 4980
 gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaagg aactggcttc 5040
 agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc 5100
 aagaactctg tagcacggcc tacatacctc gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct 5160

ES 2 689 245 T3

gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag 5220
gcgacagcgtt cggtctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc 5280
tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg 5340
agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa caggagagcg cagcaggagg 5400
cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg ggtttcgcca cctctgactt 5460
gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac 5520
gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg ctacatgtt ctttcctgcg 5580
ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg agtgagctga taccgctcgc 5640
cgcagccgaa cgaccgagcg cagcagagca gtgagcagg aagcggaga gcgcctgatg 5700
cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatatggtg cactctcagt 5760
acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagtatacac tccgctatcg ctacgtgact 5820
gggtcatggc tgcgccccga caccgcgcaa caccgctga cgcgccctga cgggcttgct 5880
tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga 5940
ggttttcacc gtcacacag aaacgcgcga ggcagctgcg gtaaagctca tcagcgtggt 6000
cgtgaagcga ttcacagatg tctgcctgtt catccgcgtc cagctcgttg agtttctcca 6060
gaagcgttaa tgtctggctt ctgataaagc gggccatgtt aagggcggtt ttttcctgtt 6120
tggtcactga tgcctccgtg taagggggat ttctgttcat gggggtaatg ataccgatga 6180
aacgagagag gatgctcacg atacgggtta ctgatgatga acatgcccg ttactggaac 6240
gttgtgaggg taaacaactg gcggtatgga tgcggcggga ccagagaaaa atcactcagg 6300
gtcaatgcca gcgcttcgtt aatacagatg taggtgttcc acagggtagc cagcagcatc 6360
ctgcgatgca gatccggaac ataatggtgc agggcgctga cttccgcgtt tccagacttt 6420
acgaaacacg gaaaccgaag accattcatg ttgttgcctc ggtcgcagac gttttgcagc 6480
agcagtcgct tcacgttcgc tcgcgtatcg gtgattcatt ctgctaacca gtaaggcaac 6540
cccgccagcc tagccgggtc ctcaacgaca ggagcacgat catgcgcacc cgtggccagg 6600
acccaacgct gcccgccgtt aacggccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggcc 6660
gattcattaa tgcagctggc acgacaggtt tcccactgg aaagcgggca gtgagcgcaa 6720
cgcaattaat gtgagttagc tcactcatta ggcacccag gctttacact ttatgcttcc 6780
ggctcgtatg ttgtgtgga ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga 6840
ca 6842

<210> 191
<211> 6863
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 191

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa ttcgagcata actgaagtaa aaagaaagtc agattttaat ttttcattaa	60
ctgggtaaga ggtaattaaa tgacaacaat aaccactgca caaattaaaa gcacactgca	120
gtctgcaaag caatccgctg caaataaatt gcactcagca ggacaaagca cgaaagatgc	180
attaaaaaaa gcagcagagc aaacccgcaa tgcgggaaac agactcattt tacttatccc	240
taaagattat aaaggacagc gttcaagcct taatgacctt gtcaggacgg cagatgaact	300
gggaattgaa gtccagtatg atgaaaagaa tggcacggcg attactaaac aggtgttcgg	360
cacagcagag aaactcattg gcctcaccga acggggagtg actatctttg caccacaatt	420
agacaaatta ctgcaaaagt atcaaaaagc aggtaatata ttaggtggcg gtgctgaaaa	480
tatcgggtgat aacttaggaa aggcaggcgg tatattgtca acgtttcaaa atttcctggg	540
tactgcactt tcctcaatga aaatagacga actgataaag aaacaaaaat ctggtggcaa	600
tgtcagttct tctgagatgg cagaagcgag tattgagcta atcaatcaac ttgtggatac	660
agttgccagc cttaataata atgttaactc attttctcaa caactcaata ctctgggaag	720
tgtattatcc aatacaaagc acctgaacgg tgttggtaat aagttacaga atttacctaa	780
tcttgataat atcgggtgcag ggtagatagc tgtatcgggt attttatctg cgatttcagc	840
aagcttcatt ctgagcaatg cagatgcaga taccagaact aaagctgcag caggtgttga	900
attaacaacg aaagtactgg gtaatgttgg aaaaggtatt tctcaatata ttatcgacac	960
gcgcgctgca caggggttat ctacatctgc tgctgctgcc ggtttaattg cttctgctgt	1020
gacactagca attagtcccc tctcattcct gtccattgcc gataagttta aacgtgccaa	1080
taaaatagag gagtattcac aacgattcaa aaaacttggg tacgatgggt acagtttact	1140
tgctgctttc cacaagaaa caggggctat tgatgcatca ttaacaacga taagcactgt	1200
actggcttca gtatcttcag gtattagtgc tgctgcaacg acatctctgg ttggtgcacc	1260
ggtaagcgcg ctggtaggcg ctgttacggg gataatttca ggtatccttg aggcttcaaa	1320
gcaggcaatg tttgaacatg ttgccagtaa aatggctgat gttattgctg aatgggagaa	1380
aaaacacggc aaaaattact ttgaaaatgg atatgatgcc cgccatgctg catttttaga	1440
agataacttt aaaatattat ctcagtataa taaagagtat tctgttgaaa gatcagtcct	1500
cattaccag caacattggg atacgctgat aggtgagtta gctggtgtca ccagaaatgg	1560
agacaaaaca ctcagtggta aaagttatat tgactattat gaagaaggaa aacgtctgga	1620
gaaaaaacgg gatgaattcc agaagcaagt ctttgacca ttgaaaggaa atattgacct	1680
ttctgacagc aaatcttcta cgttattgaa atttgttacg ccattattaa ctcccgtga	1740

ES 2 689 245 T3

ggaaattcgt gaaaggaggc agtccggaaa atatgaatat attaccgagt tattagtcaa	1800
gggtgttgat aaatggacgg tgaagggggt tcaggacaag ggggctgtat atgattactc	1860
taacctgatt cagcatgcat cagtcggtaa taaccagtat cgggaaatcc gtattgagtc	1920
acacctggga gacggggatg ataaggtctt tttatctgcc ggctcagcca atatctacgc	1980
aggtaaagga catgatgttg tttattatga taaaacagac actggttatc tgaccattga	2040
tggcacaaaa gcaaccgaag cgggtaatta cacggtaaca cgtgtacttg gtggcgatgt	2100
taaggtttta caggaagttg tgaaggagca ggaggtttca gtcggaaaaa gaactgaaaa	2160
aacgcaatat cggagttatg aattcactca tatcaatggt aaaaatttaa cagagactga	2220
taacttatat tccgtggaag aacttattgg gaccacgcgt gccgacaagt tttttggcag	2280
taaatttact gatattctcc atggcgcgga tgggtgatgac cttatagaag gaaatgatgg	2340
gaatgaccgc ttatatggtg ataaaggtaa tgacacactg agtggtgga acggagatga	2400
ccagctctat ggcggtgatg gtaacgataa gttgattggg ggagcaggta ataattacct	2460
gaacggcgga gatggagatg atgagcttca ggttcaggga aattctcttg caaaaaatgt	2520
attattcggg ggaaaaggta atgacaagct gtacggcagt gagggggcag atctgcttga	2580
tgggtggagag ggggatgatc tcctgaaagg cggatatggt aatgatattt atcgttatct	2640
gtcaggatat ggtcatcata ttattgatga tgatgggggg aaagaggata aactcagttt	2700
ggctgatatt gatttccggg atgtggcctt caagcgagaa ggtaatgacc tcatcatgta	2760
taaagctgaa ggtaatgttc tttccattgg tcataaaaaa ggtattacat tcaggaaactg	2820
gtttgaaaaa gagtcagggt atatctctaa tcaccagata gagcagattt ttgataaaag	2880
tggccggata atcacacctg attcccttaa aaaggcactt gagtatcaac agcgtaataa	2940
taaggcaagt tatgtgatg ggaatgatgc attagcctat ggaagtcagg gtgatcttaa	3000
tccattaatt aatgaaatca gcaaaatcat ttcagctgca ggtagcttcg atgttaaaga	3060
ggaaagaact gcagcttctt tattgcagtt gtccggtaat gccagtgatt tttcatatgg	3120
acggaactca ataaccctga ccacatcagc ataatatatt aatttaaag atagcaatct	3180
tactgggctg tgccacataa gattgctatt ttttttgag tcataatgga ttcttgatc	3240
aaaattgatt atgggttata cggcctggag attttagccc aataccataa cgtctctgtt	3300
aaccgggaag aaattaaaca tagatttgat acagacggga caggtctggg attaacgtca	3360
tggttgcttg ctgcgaaatc tttagaacta aaggtaaaac aggtaaaaa aacaattgat	3420
cgatgataag ctgtcaaaca tgagaattac aacttatatc gtatggggct gacttcagg	3480
gctacatttg aagagataaa ttgcaatgaa atcctgcagg catgcaagct tggcactggc	3540
cgtcgtttta caacgtcgtg actgggaaaa ccctggcgtt acccaactta atcgccttgc	3600

ES 2 689 245 T3

agcacatccc cctttcgcca gctggcgtaa tagcgaagag gcccgcacgg atcgcccttc	3660
ccaacagttg cgcagcctga atggcgaatg ccgttaacgg attcttgaag acgaaagggc	3720
ctcgtgatac gcctatTTTT ataggTTaat gtcagtataa taatggTTTT ttagacgtca	3780
ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctatTT gtttattTTTT ctaaatacat	3840
tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa	3900
aggaagagta tgagtattca acatttccgt gtgcgcctta ttccctTTTT tgcggcatTT	3960
tgccttcctg tttttgctca ccagaaaacg ctggtgaaag taaaagatgc tgaagatcag	4020
ttgggtgcac gagtgggtta catcgaactg gatctcaaca gcggtaagat ccttgagagt	4080
tttcgccccg aagaacgttt tccaatgatg agcactttta aagttctgct atgtggcgcg	4140
gtattatccc gtattgacgc cgggcaagag caactcggtc gccgcataca ctattctcag	4200
aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca gaaaagcatc ttacggatgg catgacagta	4260
agagaattat gcagtgtctgc cataaccatg agtgataaca ctgcggccaa cttacttctg	4320
acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc gcttttttgc acaacatggg ggatcatgta	4380
actgccttg atcgttggga accggagctg aatgaagcca taccaaacga cgagcgtgac	4440
accacgatgc ctgtagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac tattaactgg cgaactactt	4500
actctagctt cccggaaca ataatagac tggatggagg cggataaagt tgcaggacca	4560
cttctgcgct cggcccttcc ggctggctgg tttattgctg ataaatctgg agccggtgag	4620
cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc ccgtatcgta	4680
gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca gatcgctgag	4740
ataggTgcct cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc aagtttactc atatatactt	4800
tagattgatt taaaacttca tttttaatTT aaaaggatct aggtgaagat cttttttgat	4860
aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta	4920
gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa	4980
acaaaaaac caccgctacc agcggTggtt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt	5040
tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgtcct tctagtgtag	5100
ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta	5160
atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca	5220
agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cggggggttc gtgcacacag	5280
cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa	5340
agcgcacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg cagggTcgga	5400
acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc	5460
gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc	5520

ES 2 689 245 T3

```

ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacgggtcc tggccttttg ctggcctttt 5580
gctcacatgt tctttcctgc gttatcccct gattctgtgg ataaccgtat taccgccttt 5640
gagtgaagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcgagtc agtgagcgag 5700
gaagcggaag agcgctctgat gcgggtatctt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac 5760
cgcatatggt gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag ccagtataca 5820
ctccgctatc gctacgtgac tgggtcatgg ctgcgccccg acaccgcca acaccgctg 5880
acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct 5940
ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg aggcagctgc 6000
ggtaaagctc atcagcgtgg tcgtgaagcg attcacagat gtctgcctgt tcatccgct 6060
ccagctcgtt gagtttctcc agaagcgta atgtctggct tctgataaag cgggccatgt 6120
taaggcgggt tttttcctgt ttggtcactg atgcctcgt gtaaggggga tttctgttca 6180
tgggggtaat gataccgatg aaacgagaga ggatgctcac gatacgggtt actgatgatg 6240
aacatgcccg gttactgga cggtgtgagg gtaaacaact ggcggtatgg atgcggcggg 6300
accagagaaa aatcactcag ggtcaatgcc agcgcttcgt taatacagat gtaggtgttc 6360
cacagggtag ccagcagcat cctgcgatgc agatccgga cataatggtg cagggcgctg 6420
acttccgctt ttccagactt tacgaaacac ggaaaccgaa gaccattcat gttgttgctc 6480
aggtcgcaga cgttttgtag cagcagtcgc ttacagttcg ctgcgctatc ggtgattcat 6540
tctgctaacc agtaaggcaa ccccgccagc ctagccgggt cctcaacgac aggagcacga 6600
tcatgcgcac ccgtggccag gacccaacgc tgcccgcgt taacggccaa tacgcaaacc 6660
gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt ttcccactg 6720
gaaagcgggc agtgagcgca acgcaattaa tgtgagttag ctcaactcatt aggcacccca 6780
ggctttacac tttatgcttc cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg gataacaatt 6840
tcacacagga aacagctatg aca 6863

```

<210> 192
<211> 6884
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado

```

<400> 192
tgattacgaa ttcgagcaaa caatatcacc acgagttaat aactgaagta aaaagaaagt 60
cagatttttaa tttttcatta actggttaag aggtaattaa atgacaacaa taaccactgc 120
acaaattaaa agcacactgc agtctgcaaa gcaatccgct gcaaataaat tgcactcagc 180

```

ES 2 689 245 T3

aggacaaagc acgaaagatg cattaaaaaa agcagcagag caaaccgcga atgcgggaaa	240
cagactcatt ttacttatcc ctaaagatta taaaggacag ggttcaagcc ttaatgacct	300
tgtcaggacg gcagatgaac tgggaattga agtccagtat gatgaaaaga atggcacggc	360
gattactaaa caggtgttcg gcacagcaga gaaactcatt ggccctaccg aacggggagt	420
gactatcttt gcaccacaat tagacaaatt actgcaaaag tatcaaaaag caggtaatat	480
attaggtggc ggtgctgaaa atatcggtga taacttagga aaggcaggcg gtatattgtc	540
aacgtttcaa aatttcctgg gtactgcact ttctcaatg aaaatagacg aactgataaa	600
gaaacaaaaa tctggtggca atgtcagttc ttctgagatg gcagaagcga gtattgagct	660
aatcaatcaa cttgtggata cagttgccag ccttaataat aatgttaact cattttctca	720
acaactcaat actctgggaa gtgtattatc caatacaaag cacctgaacg gtgttggtaa	780
taagttacag aatttaccta atcttgataa tatcggtgca gggttagata ctgtatcggg	840
tattttatct gcgatttcag caagcttcat tctgagcaat gcagatgcag ataccagaac	900
taaagctgca gcaggtgttg aattaacaac gaaagtactg ggtaatgttg gaaaaggtat	960
ttctcaatat attatgcac agcgcgctgc acaggggtta tctacatctg ctgctgctgc	1020
cggtttaatt gcttctgctg tgacactagc aattagtccc ctctcattcc tgtccattgc	1080
cgataagttt aaacgtgcc aaaaaataga ggagtattca caacgattca aaaaacttgg	1140
atac gatggc gacagtttac ttgctgcttt ccacaaagaa acaggggcta ttgatgcac	1200
attaacaacg ataagcactg tactggcttc agtatcttca ggtattagtg ctgctgcaac	1260
gacatctctg gttggtgcac cggtaagcgc gctggtaggc gctgttacgg ggataatttc	1320
aggtatcctt gaggtctcaa agcaggcaat gtttgaacat gttgccagta aaatggctga	1380
tgttattgct gaatgggaga aaaaacacgg caaaaattac tttgaaaatg gatatgatgc	1440
ccgccatgct gcatttttag aagataaact taaaatatta tctcagtata ataaagagta	1500
ttctgttgaa agatcagtc tcatcaccga gcaacattgg gatacgtga taggtgagtt	1560
agctgggtgc accagaaatg gagacaaaac actcagtggt aaaagttata ttgactatta	1620
tgaagaagga aaacgtctgg agaaaaaac ggatgaattc cagaagcaag tctttgacct	1680
attgaaagga aatattgacc tttctgacag caaatcttct acgttattga aatttggtac	1740
gccattatta actcccggtg aggaaattcg tgaaaggagg cagtccggaa aatatgaata	1800
tattaccgag ttattagtca aggtgttgta taaatggacg gtgaaggggg ttcaggacaa	1860
gggggctgta tatgattact ctaacctgat tcagcatgca tcagtcggta ataaccagta	1920
tcgggaaatc cgtattgagt cacacctggg agacggggat gataaggtct ttttatctgc	1980
cggctcagcc aatatctacg caggtaaagg acatgatgtt gtttattatg ataaaacaga	2040
cactgggttat ctgaccattg atggcacaaa agcaaccgaa gcgggtaatt acacggtaac	2100

ES 2 689 245 T3

acgtgtactt	ggtggcgatg	ttaaggtttt	acaggaagtt	gtgaaggagc	aggaggtttc	2160
agtcggaaaa	agaactgaaa	aaacgcaata	toggagttaa	gaattcactc	atatcaatgg	2220
taaaaattta	acagagactg	ataacttata	ttccgtggaa	gaacttattg	ggaccacgcg	2280
tgccgacaag	ttttttggca	gtaaatttac	tgatatcttc	catggcgcg	atggtgatga	2340
ccttatagaa	ggaaatgatg	ggaatgaccg	cttatatggt	gataaaggta	atgacacact	2400
gagtgggtgga	aacggagatg	accagctcta	tggcggatg	ggtaacgata	agttgattgg	2460
gggagcaggt	aataattacc	tgaacggcgg	agatggagat	gatgagcttc	aggttcaggg	2520
aaattctctt	gcaaaaaatg	tattattcgg	tggaaaaggt	aatgacaagc	tgtacggcag	2580
tgagggggca	gatctgcttg	atggtggaga	gggggatgat	ctcctgaaag	gcggatatgg	2640
taatgatatt	tatcgttatc	tgtcaggata	tggcatcat	attattgatg	atgatggggg	2700
gaaagaggat	aaactcagtt	tggctgatat	tgatttccgg	gatgtggcct	tcaagcgaga	2760
aggtaatgac	ctcatcatgt	ataaagctga	aggtaatgtt	ctttccattg	gtcataaaaa	2820
tggtattaca	ttcaggaaact	ggtttgaaaa	agagtcaggt	gatatctcta	atcaccagat	2880
agagcagatt	tttgataaaa	gtggccggat	aatcacacct	gattccctta	aaaaggcact	2940
tgagtatcaa	cagcgtaata	ataaggcaag	ttatgtgtat	gggaatgatg	cattagccta	3000
tggaagtcag	ggtgatctta	atccattaat	taatgaaatc	agcaaaatca	tttcagctgc	3060
aggtagcttc	gatgtttaaag	aggaagaac	tgcagcttct	ttattgcagt	tgtccggtaa	3120
tgccagtgat	ttttcatatg	gacggaactc	aataaccctg	accacatcag	cataatatat	3180
taattttaat	gatagcaatc	ttactgggct	gtgccacata	agattgctat	tttttttggg	3240
gtcataatgg	attcctgtca	taaaattgat	tatgggttat	acgccctgga	gatttttagcc	3300
caataccata	acgtctctgt	taaccgggaa	gaaattaaac	atagatttga	tacagacggg	3360
acaggtctgg	gattaacgtc	atggttgctt	gctgcgaaat	ctttagaact	aaaggtaaaa	3420
caggtaaaaa	aaacaattga	tcgatgataa	gctgtcaaac	atgagaatta	caacttatat	3480
cgtatggggc	tgacttcagg	tgctacattt	gaagagataa	attgcactga	aatcctgcag	3540
gcatgcaagc	ttggcactgg	ccgtcgtttt	acaacgtcgt	gactgggaaa	accctggcgt	3600
tacccaactt	aatcgcttg	cagcacatcc	ccctttcgcc	agctggcgta	atagcgaaga	3660
ggccgcacc	gatcgccctt	ccaacagtt	gcgcagcctg	aatggcgaat	gccgttaacg	3720
gattcttgaa	gacgaaagg	cctcgtgata	cgcctatttt	tataggttaa	tgtcatgata	3780
ataatggttt	cttagacgtc	aggtggcact	tttcggggaa	atgtgcgcgg	aaccctatt	3840
tgtttatttt	tctaaataca	ttcaaatatg	tatccgctca	tgagacaata	accctgataa	3900
atgcttcaat	aatattgaaa	aaggaagagt	atgagtattc	aacatttccg	tgtcgcctt	3960

ES 2 689 245 T3

attccctttt ttgcggcatt ttgccttcct gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa	4020
gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt acatcgaaact ggatctcaac	4080
agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt	4140
aaagtctctg tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcgg	4200
cgccgcatac actattctca gaatgacttg gttgagtact caccagtcac agaaaagcat	4260
cttacggatg gcatgacagt aagagaatta tgcagtgcctg ccataacccat gaggatgataac	4320
actgcggcca acttacttct gacaacgacg ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg	4380
cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc	4440
ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa	4500
ctattaactg gcgaactact tactctagct tcccgcaac aattaataga ctggatggag	4560
gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc tcggcccttc cggtcggctg gtttattgct	4620
gataaatctg gagccgggtga gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat	4680
ggtaagccct ccggtatcgt agttatctac acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa	4740
cgaaaatagac agatcgctga gatagggtgc tcactgatta agcattggta actgtcagac	4800
caagtttact catatatact ttagattgat taaaacttc atttttaatt taaaaggatc	4860
taggtgaaga tcctttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc	4920
cactgagcgt cagaccccgat agaaaagatc aaaggatctt cttagatcc ttttttctg	4980
cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccc	5040
gatcaagagc taccaactct tttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca	5100
aatactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc ttagcaccg	5160
cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg	5220
tgtcttaccg ggttggtactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga	5280
acgggggggtt cgtgcacaca gccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac	5340
ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat	5400
ccggtaaagc gcagggtcgg aacaggagag cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc	5460
tggatcttt atagtcctgt cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga	5520
tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt ttacggttc	5580
ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg	5640
gataaccgta ttaccgcctt tgagttagct gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag	5700
cgcagcaggt cagttagcga ggaagcggaa gagcgcctga tgcggtatct tctccttacg	5760
catctgtgcg gtatttcaca ccgcatatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc	5820
gcatagttaa gccagtatac actccgctat cgctacgtga ctgggtcatg gctgcgcccc	5880

ES 2 689 245 T3

gacacccgcc aacacccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt 5940
acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac 6000
cgaaacgcgc gaggcagctg cggtaaagct catcagcgtg gtcgtgaagc gattcacaga 6060
tgtctgcctg ttcattccgc tccagctcgt tgagtttctc cagaagcgtt aatgtctggc 6120
ttctgataaa gcggggccatg ttaagggcgg ttttttctg tttggctact gatgcctccg 6180
tgtaaggggg atttctgttc atgggggtaa tgataccgat gaaacgagag aggatgctca 6240
cgatacgggt tactgatgat gaacatgccc ggttactgga acgttgtgag ggtaaacaaac 6300
tggcggatg gatgcggcgg gaccagagaa aaatcactca gggccaatgc cagcgcttcg 6360
ttaatacaga tgtaggtgtt ccacagggta gccagcagca tcctgcgatg cagatccgga 6420
acataatggt gcagggcgct gacttccgcg tttccagact ttacgaaaca cggaaaccga 6480
agaccattca tgttgttgcg caggtcgcag acgttttgca gcagcagtcg cttcacgttc 6540
gctcgcgtat cgttgattca ttctgctaac cagtaaggca accccgccag cctagccggg 6600
tcctcaacga caggagcacg atcatgcgca cccgtggcca ggaccaacg ctgcccgcg 6660
ttaacggcca atacgcaaac cgcctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg 6720
gcacgacagg tttcccactg ggaagcggg cagtgcgcgc aacgcaatta atgtgagtta 6780
gctcactcat taggcacccc aggctttaca ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg 6840
aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaca 6884

<210> 193
<211> 6905
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 193
tgattacgaa ttcgagccag ttagcgaata aaatttttta acaatatcac cagcagttaa 60
taactgaagt aaaaagaaag tcagatttta atttttcatt aactgggtta gaggttaatta 120
aatgacaaca ataaccactg cacaatttaa aagcacactg cagtctgcaa agcaatccgc 180
tgcaataaaa ttgcactcag caggacaaag cacgaaagat gcattaaaaa aagcagcaga 240
gcaaaccgc aatgcgggaa acagactcat tttacttatc cctaaagatt ataaaggaca 300
gggttcaagc cttaatgacc ttgtcaggac ggcagatgaa ctgggaattg aagtccagta 360
tgatgaaaag aatggcacgg cgattactaa acaggtgttc ggcacagcag agaaactcat 420
tggcctcacc gaacggggag tgactatctt tgcaccacaa ttagacaaat tactgcaaaa 480
gtatcaaaaa gcaggtaata tattaggtgg cggctgtgaa aatatcgggtg ataacttagg 540

ES 2 689 245 T3

aaaggcaggc ggtatattgt caacgtttca aaatttcctg ggtactgcac tttoctcaat	600
gaaaaatagac gaactgataa agaaacaaaa atctggtggc aatgtcagtt cttctgagat	660
ggcagaagcg agtattgagc taatcaatca acttgtggat acagttgccg gccttaataa	720
taatgttaac tcattttctc aacaactcaa tactctggga agtgtattat ccaatacaaa	780
gcacctgaac ggtgttggta ataagttaca gaatttacct aatcttgata atatcgggtc	840
agggttagat actgtatcgg gtattttatc tgcgatttca gcaagcttca ttctgagcaa	900
tgcagatgca gataccagaa cttaaagctgc agcagggtgt gaattaacaa cgaaagtact	960
gggtaaatgtt ggaaaaggta tttctcaata tattatcgca cagcgcgctg cacaggggtt	1020
atctacatct gctgctgctg ccgggtttaat tgcttctgct gtgacactag caattagtcc	1080
cctctcattc ctgtccattg ccgataagtt taaacgtgcc aataaaatag aggagtattc	1140
acaacgattc aaaaaacttg gatacgtagg tgacagttaa cttgctgctt tccacaaaaga	1200
aacaggggct attgatgcat cattaacaac gataagcact gtactggctt cagtatcttc	1260
aggtattagt gctgctgcaa cgacatctct gggttggtgca ccggtaagcg cgctggtagg	1320
cgctgttacg gggataatct caggtatcct tgaggcttca aagcaggcaa tgtttgaaca	1380
tgttgccagt aaaatggctg atgttattgc tgaatgggag aaaaaacacg gcaaaaatta	1440
ctttgaaaat ggatatgatg ccgcgccatgc tgcattttta gaagataact ttaaaatatt	1500
atctcagtat aataaagagt attctgttga aagatcagtc ctcatcacc agcaacattg	1560
ggatacgtcg ataggtgagt tagctggtgt caccagaaat ggagacaaaa cactcagtgg	1620
taaaagtatt attgactatt atgaagaagg aaaacgtctg gagaaaaaac cggatgaatt	1680
ccagaagcaa gtctttgacc cattgaaagg aaatattgac ctttctgaca gcaaatcttc	1740
tacgttattg aaatttggtt cgccattatt aactcccgtg gaggaaattc gtgaaaggag	1800
gcagtcaggc aaatatgaat atattaccga gttattagtc aagggtgttg ataaatggac	1860
ggtgaagggg gttcaggaca agggggctgt atatgattac tctaacctga ttcagcatgc	1920
atcagtcggc aataaccagt atcgggaaat ccgtattgag tcacacctgg gagacgggga	1980
tgataaggtc tttttatctg ccggctcagc caatatctac gcaggtaaag gacatgatgt	2040
tgtttattat gataaaacag aactcgggta tctgaccatt gatggcacia aagcaaccga	2100
agcgggtaat tacacggtaa cacgtgtact tgggtggcgt gttaagggtt tacaggaagt	2160
tgtgaaggag caggagggtt cagtcggaaa aagaactgaa aaaacgcaat atcggagtta	2220
tgaattcact catatcaatg gtaaaaattt aacagagact gataacttat attccgtgga	2280
agaacttatt gggaccacgc gtgccgacia gttttttggc agtaaattta ctgatatctt	2340
ccatggcgcg gatggtgatg accttataga aggaaatgat gggaatgacc gcttatatgg	2400
tgataaaggt aatgacacac tgagtgggtg aaacggagat gaccagctct atggcgggtg	2460

ES 2 689 245 T3

tggtaacgat aagttgattg ggggagcagg taataattac ctgaacggcg gagatggaga	2520
tgatgagcct caggttcagg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg	2580
taatgacaag ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga	2640
tctcctgaaa ggcgatgatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca	2700
tattattgat gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg	2760
ggatgtggcc ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt	2820
tctttccatt ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg	2880
tgatatctct aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc	2940
tgattccctt aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta	3000
tgggaatgat gcattagcct atggaagtca gggatgatctt aatccattaa ttaatgaaat	3060
cagcaaaatc atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaaagaa ctgcagcttc	3120
tttattgcag ttgtccggtg atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct	3180
gaccacatca gcataatata ttaatttaaa tgatagcaat cttactgggc tgtgccacat	3240
aagattgcta ttttttttgg agtcataatg gattcctgtc ataaaattga ttatgggtta	3300
tacgccctgg agatttttagc ccaataccat aacgtctctg ttaaccgga agaaattaaa	3360
catagatttg atacagacgg gacaggtctg ggattaacgt catggttgct tgctgcgaaa	3420
tctttagaac taaaggtaaa acaggtaaaa aaaacaattg atcgatgata agctgtcaaa	3480
catgagaatt acaacttata tcgtatgggg ctgacttcag gtgctacatt tgaagagata	3540
aattgcactg aaatcctgca ggcattgcaag cttggcactg gccgtcgttt tacaacgtcg	3600
tgactgggaa aaccctggcg ttaccaact taatcgctt gcagcacatc cccctttcgc	3660
cagctggcgt aatagcgaag aggccgcac cgatcgccct tccaacagt tgcgcagcct	3720
gaatggcgaa tgccgttaac ggattcctga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct	3780
ttatagggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga	3840
aatgtgcgcg gaacccttat ttgtttatct ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc	3900
atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt	3960
caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt ttgcgccat ttgacctcc tgtttttgct	4020
caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt	4080
tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt	4140
tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg cggattatc ccgtattgac	4200
gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc agaatacact gggtgagtac	4260
tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcattgacag taagagaatt atgcagtgct	4320

ES 2 689 245 T3

gccataacca tgagtataaa cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg 4380
aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg 4440
gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca 4500
atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact gggaactac ttactctagc ttcccggcaa 4560
caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctccggccctt 4620
ccggtcggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc 4680
attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgatcgc tagttatcta cagcagggg 4740
agtcaggcaa ctatgatga acgaaataga cagatcgctg agatagggtc ctactgatt 4800
aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt 4860
catttttaat ttaaaaggat ctaggatgaag atcctttttg ataactctcat gacccaaatc 4920
ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct 4980
tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta 5040
ccagcggtagg tttggttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc 5100
ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt ttgcccaccac 5160
ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgcctctgc taatcctgtt accagtggct 5220
gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat 5280
aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggg tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg 5340
acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcggcac gcttcccga 5400
gggagaaaag cggacaggta tccggtgaag ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg 5460
gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga 5520
cttgagcgtc gattttttgt atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc 5580
aacgcggcct ttttacgggt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct 5640
gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct 5700
cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcagc tcagtgcgag aggaagcggg agagcgcctg 5760
atgcggtatt ttctccttac gcactctgtc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc 5820
agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagtata cactccgcta tcgctacgtg 5880
actgggtcat ggctgcgccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc tgacgggctt 5940
gtctgctccc ggcacccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc 6000
agagggtttt accgtcatca ccgaaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc tcatcagcgt 6060
ggctcgtgaag cgattcacag atgtctgcct gttcatccgc gtccagctcg ttgagtttct 6120
ccagaagcgt taatgtctgg cttctgataa agcgggccat gtttaaggcg gttttttcct 6180
gtttggctac tgatgcctcc gtgtaagggg gatttctgtt catgggggta atgataccga 6240

ES 2 689 245 T3

tgaaacgaga gaggatgctc acgatacggg ttactgatga tgaacatgcc cggttactgg 6300
 aacgttgtga gggtaaacia ctggcggtat ggatcgggcg ggaccagaga aaaatcactc 6360
 agggatcaatg ccagcgcttc gttatacag atgtagggtg tccacagggt agccagcagc 6420
 atcctgcgat gcagatccgg aacataatgg tgcaggcgcg tgacttccgc gtttccagac 6480
 ttacgaaac acggaaaccg aagaccattc atgtgtgtgc tcagggtcgca gacgttttgc 6540
 agcagcagtc gcttcacgtt cgctcgcgta tcggtgattc attctgctaa ccagtaaggc 6600
 aaccccgcca gcctagccgg gtcccaacg acaggagcac gatcatgcgc acccgtaggc 6660
 aggacccaac gctgccgcc gttaacggcc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg 6720
 gccgattcat taatgcagct ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgcagc 6780
 caacgcaatt aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct 6840
 tccggctcgt atgtgtgtg gaattgtgag cggataacia tttcacacag gaaacagcta 6900
 tgaca 6905

<210> 194
 <211> 6777
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 194
 tgattacgaa ttcgagctcc caaaactcat gttggtaaag tatcagaatt tcatggagggt 60
 aaaattgata aacagttagc gaataaaatt tttaacaat atcaccacga gttataaact 120
 gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcattaactg gttaaagggt aattaaatga 180
 caacaataac cactgcacaa attaaaagca cactgcagtc tgcaaaagca tccgctgcaa 240
 ataaattgca ctcagcagga caaagcacga aagatgcatt aaaaaagca gcagagcaaa 300
 cccgcaatgc gggaaacaga ctcatctttac ttatccctaa agattataaa ggacagggtt 360
 caagccttaa tgacctgtc aggacggcag atgaactggg aattgaagtc cagtatgatg 420
 aaaagaatgg cacggcgatt actaaacagg tgttcggcac agcagagaaa ctcatgggcc 480
 tcaccgaacg gggagtgcact atctttgcac cacaattaga caaattactg caaaagtatc 540
 aaaaagcagg taatatatta ggtggcggtg ctgaaaatat cgggtgataac ttaggaaagg 600
 caggcggtat attgtcaacg tttcaaaatt tcctgggtac tgcactttcc tcaatgaaaa 660
 tagacgaact gataaagaaa caaaaatctg gtggcaatgt cagttcttct gagatggcag 720
 aagcgagtat tgagctaact aatcaacttg tggatacagt tgccagcctt aataataatg 780
 ttaactcatt ttctcaacia ctcaatactc tgggaagtgt attatccaat acaaagcacc 840

ES 2 689 245 T3

tgaacggtgt tggtaataag ttacagaatt tacctaactct tgataatatc ggtgcagggt	900
tagatactgt atcgggtatt ttatctgcga tticagcaag cttcattctg agcaatgcag	960
atgcagatac cagaactaaa gctgcagcag gtgttggaatt aacaacgaaa gtactgggta	1020
atgttggaag aggtatttct caatatatta tcgcacagcg cgctgcacag gggttatcta	1080
catctgctgc tgctgccggt ttaattgctt ctgctgtgac actagcaatt agtcccctct	1140
cattcctgtc cattgccgat aagtttaaac gtgccataa aatagaggag tattcacaac	1200
gattcaaaaa acttggtatc gatggtgaca gtttacttgc tgctttccac aaagaaacag	1260
gggtatttga tgcatcatta acaacgataa gcactgtact ggcttcagta tcttcaggta	1320
ttagtgctgc tgcaacgaca tctctggttg gtgcaccggt aagcgcgctg gtaggcgctg	1380
ttacggggat aatttcagggt atccttgagg cttcaaagca ggcaatgttt gaacatgttg	1440
ccagtaaaat ggctgatgtt attgctgaat gggagaaaaa acacggcaaa aattactttg	1500
aaaatggata tgatgccgc catgtgcat ttttagaaga taactttaaa atattatctc	1560
agtataataa agagtattct gttgaaagat cagtcctcat taccagcaa cattgggata	1620
cgctgatagg tgagttagct ggtgtcacca gaaatggaga caaaacactc agtggtaaaa	1680
gttatattga ctattatgaa gaaggaaaac gtctggagaa aaaaccggat gaattccaga	1740
agcaagtctt tgaccattg aaaggaaata ttgaccttcc tgacagcaaa tcttctacgt	1800
tattgaaatt tgttacgcca ttattaactc ccggtgagga aattcgtgaa aggaggcagt	1860
ccggaataa tgaatatatt accgagttat tagtcaaggg tggtgataaa tggacggtga	1920
aggggggttca ggacaagggg gctgtatatg attactctaa cctgattcag catgcatcag	1980
tcggtaataa ccagtatcgg gaaatccgta ttgagtcaca cctgggagac ggggatgata	2040
aggctctttt atctgccggc tcagccaata tctacgcagg taaaggacat gatgttgttt	2100
attatgataa aacagacact gggttatctga ccattgatgg cacaaaagca accgaagcgg	2160
gtaattacac ggtaaacacgt gtacttggtg gcgatgttaa ggttttacag gaagttgtga	2220
aggagcagga ggtttcagtc ggaaaaagaa ctgaaaaaac gcaatatcgg agttatgaat	2280
tcactcatat caatggtaaa aatttaacag agactgataa cttatattcc gtggaagaac	2340
ttattgggac cagcgtgcc gacaagtttt ttggcagtaa atttactgat atcttccatg	2400
gcgcggatgg tgatgacctt atagaaggaa atgatgggaa tgaccgctta tatggtgata	2460
aaggtaatga cacttgagt ggtggaacg gagatgacca gctctatggc ggtgatggta	2520
acgataagtt gattggggga gcaggtaata attacctgaa cggcggagat ggagatgatg	2580
agcttcagggt tcagggaat tctcttgcaa aaaatgtatt attcggtgga aaaggtaatg	2640
acaagctgta cggcagtgag ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc	2700
tgaaggcg ataggtaat gatatttacc gttatctgtc aggatatggt catcatatta	2760

ES 2 689 245 T3

ttgatgatga tggggggaaa gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg	2820
tggccttcaa gcgagaaggt aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt	2880
ccattggtca taaaaatggt attacattca ggaactggtt tgaaaaagag tcaggtgata	2940
tctctaatac ccagatagag cagatTTTTG ataaaagtgg ccggataatc acacctgatt	3000
cccttaaaaa ggcacttgag tatcaacagc gtaataataa ggcaagttat gtgtatggga	3060
atgatgcatt agcctatgga agtcaggggtg atcttaatcc attaattaat gaaatcagca	3120
aatcatttc agctgcaggt agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat	3180
tgcagttgtc cggtaatgcc agtgatTTTT catatggacg gaactcaata accctgacca	3240
catcagcata atatattaat ttaaatgata gcaatcttac tgggctgtgc cacataagat	3300
tgctatTTTT tttggagtca taatggattc ttgtcataaa attgattatg gggtatacgc	3360
cctggagatt ttagcccaat accataacgt ctctgttaac ccggaagaaa ttaaacaatag	3420
atTTGataca gacgggacag gtctgggatt aacgtcatgg ttgcttgctg cgaaatcttt	3480
agaactaaag gtaaaacagg taaaaaaaaa aattgatcga tgataagctg tcaaacaatga	3540
gaattacaac ttatatcgta tggggctgac ttcaggtgct acatttgaag agataaattg	3600
cactgaaatc ctgcaggcat gcaagcttgg cactggccgt cgttttacia cgtcgtgact	3660
gggaaaacc tggcgttacc caacttaatc gccttgacgc acatccccct ttcgccagct	3720
ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg	3780
gcgaatgccg ttaacggatt cttgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata	3840
ggTTaatgtc atgataataa tggTTTTctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt	3900
gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag	3960
acaataaacc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca	4020
tttccgtgtc gcccttatTC ctttttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcacc	4080
agaaacgctg tgaaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat	4140
cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgcgccgaag aacgttttcc	4200
aatgatgagc actttttaag ttctgctatg tggcgcggtt ttatcccgta ttgacgccgg	4260
gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc	4320
agtcacagaa aagcatctta cggtatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgcat	4380
aaccatgagt gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga	4440
gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc	4500
ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc	4560
aacaacgttg cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt	4620

ES 2 689 245 T3

aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc 4680
tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggctctcgg gtatcattgc 4740
agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca 4800
ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca 4860
ttggttaactg tcagaccaag ttactcata tatacttttag attgatttaa aacttcattt 4920
ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta 4980
acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg 5040
agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 5100
ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 5160
cagagcgagc ataccaaata ctgtccttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa 5220
gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaata ctgttaccag tggctgctgc 5280
cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 5340
gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc gaacgaccta 5400
caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag 5460
aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgaggagct 5520
tccaggggga aacgcctggg atctttatag tctgtcggg tttcgccacc tctgacttga 5580
gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5640
ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt 5700
atccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgcg 5760
cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcctgatgcg 5820
gtattttctc cttacgcata tgtgcggtat ttacacccgc atatggtgca ctctcagtac 5880
aatctgctct gatgcgcgat agttaagcca gtatacactc cgctatcgtc acgtgactgg 5940
gtcatggctg cgcctcgaca cccgccaaaca cccgctgacg cgcctgacg ggcttgtctg 6000
ctcccgcat ccgcttacag acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg 6060
ttttcaccgt catcacgaa acgcgcgagg cagctcgggt aaagctcatc agcgtggtcg 6120
tgaagcgatt cacagatgtc tgctgttca tccgcgtcca gctcgttgag tttctccaga 6180
agcgttaatg tctggttctc gataaagcgg gccatgttaa gggcggtttt ttcctgtttg 6240
gtcactgatg cctccgtgta agggggattt ctgttcatgg gggtaatgat accgatgaaa 6300
cgagagagga tgctcacgat acgggttact gatgatgaac atgcccggtt actggaacgt 6360
tgtgagggtg aacaactggc ggtatggatg cggcgggacc agagaaaaat cactcagggt 6420
caatgccagc gcttcgttaa tacagatgta ggtgttccac agggtagcca gcagcatcct 6480
gcgatgcaga tccggaacat aatggtgcag ggcgctgact tccgcgtttc cagactttac 6540
gaaacacgga aaccgaagac cattcatggt gttgctcagg tcgcagacgt tttgcagcag 6600
cagtcgcttc acgttcgctc gcgtatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaacct 6660
cgccagccta gccgggtcct caacgacagg agcacgatca tgcgcacccg tggccaggac 6720
ccaacgctgc ccgccgttaa cggccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cgttgga 6777

ES 2 689 245 T3

<212> ADN
<213> Escherichia coli

<400> 195
atgaatataa acaaaccatt agagattctt gggcatgtat cctggctatg ggccagttct 60
ccactacaca gaaactggcc agtatctttg tttgcaataa atgtattacc cgcaatacag 120
gctaaccaat atgttttatt aaccgggat gattaccctg tcgcgtattg tagttgggct 180
aatttaagtt tagaaaatga aattaaatat cttaatgatg ttacctcatt agttgcagaa 240
gactggactt caggtgatcg taaatgggtc attgactgga ttgctccttt cggggataac 300
ggtgccctgt acaaatatat gcgaaaaaaa ttccctgatg aactattcag agccatcagg 360
gtggatccca aaactcatgt tggtaaagta tcagaatttc atggaggtaa aattgataaa 420
cagttagcga ataaaatttt taaacaatat caccacgagt taataactga agtaaaaaga 480
5 aagtcagatt ttaatttttc attaactggt taa 513

<210> 196
<211> 170
<212> PRT
10 <213> Escherichia coli

<400> 196
Met Asn Ile Asn Lys Pro Leu Glu Ile Leu Gly His Val Ser Trp Leu
1 5 10 15
Trp Ala Ser Ser Pro Leu His Arg Asn Trp Pro Val Ser Leu Phe Ala
20 25 30
Ile Asn Val Leu Pro Ala Ile Gln Ala Asn Gln Tyr Val Leu Leu Thr
35 40 45
Arg Asp Asp Tyr Pro Val Ala Tyr Cys Ser Trp Ala Asn Leu Ser Leu
50 55 60
Glu Asn Glu Ile Lys Tyr Leu Asn Asp Val Thr Ser Leu Val Ala Glu
65 70 75 80
Asp Trp Thr Ser Gly Asp Arg Lys Trp Phe Ile Asp Trp Ile Ala Pro
85 90 95
Phe Gly Asp Asn Gly Ala Leu Tyr Lys Tyr Met Arg Lys Lys Phe Pro
100 105 110
Asp Glu Leu Phe Arg Ala Ile Arg Val Asp Pro Lys Thr His Val Gly
115 120 125
Lys Val Ser Glu Phe His Gly Gly Lys Ile Asp Lys Gln Leu Ala Asn
130 135 140
Lys Ile Phe Lys Gln Tyr His His Glu Leu Ile Thr Glu Val Lys Arg
145 150 155 160
Lys Ser Asp Phe Asn Phe Ser Leu Thr Gly
165 170

5 <210> 197
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 10 <400> 197
 gaggttaatta aatgggaaat tctc 24

 <210> 198
 <211> 19
 15 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido
 20 <400> 198
 gctcgaattc gtaatcatg 19

 <210> 199
 <211> 41
 25 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 30 <223> Cebador oligonucleótido

 <400> 199
 attacgaatt cgagcatgaa tataaacaaa ccattagaga t 41

 35 <210> 200
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Artificial

 40 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 <400> 200
 ccatttaatt acctctaac cagttaatga aaaattaaaa tc 42
 45 <210> 201
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 <400> 201
 55 gctcgaattc gtaatcatg 19

 <210> 202
 <211> 26
 <212> ADN
 60 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 65 <400> 202
 gaatataaac aaaccattag agattc 26

5 <210> 203
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 10 <400> 203
 acacagaaac tggcca 16

 <210> 204
 <211> 22
 15 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido
 20 <400> 204
 ccaatatgtt ttattaacct gg 22

 <210> 205
 25 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 30 <223> Cebador oligonucleótido

 <400> 205
 aagtttagaa aatgaaatta aatatcttaa t 31

 35 <210> 206
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

 40 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 <400> 206
 45 gacttcaggt gatcgtaa 20

 <210> 207
 <211> 23
 <212> ADN
 50 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 <400> 207
 55 cctgtacaaa tatatcgaa aaa 23

 <210> 208
 <211> 35
 <212> ADN
 60 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 65 <400> 208
 gaaacagcta tgacattatt acgaattcga gcatg 35

ES 2 689 245 T3

5 <210> 209
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 10 <400> 209
 catgctcgaa ttcgtaataa tgcatagct gtttc 35

 15 <210> 210
 <211> 4910
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

 20 <400> 210
 tgattacgaa ttcgagcatg aatataaaca aaccattaga gattcttggg catgtatcct 60

ES 2 689 245 T3

ggctatgggc cagttctcca ctacacagaa actggccagt atctttgttt gcaataaatg	120
tattaccgcg aatacaggct aaccaatatg ttttattaac ccgggatgat taccctgtcg	180
cgtattgtag ttgggctaata ttaagtttag aaaatgaaat taaatatctt aatgatgtta	240
cctcattagt tgcagaagac tggacttcag gtgatcgtaa atgggttcatt gactggattg	300
ctcctttcgg ggataacggt gccctgtaca aatatatgcg aaaaaaattc cctgatgaac	360
tattcagagc catcaggggt gatcccaaaa ctcatgttg taaagtatca gaatttcattg	420
gaggtaaaat tgataaacag ttagcgaata aaatttttaa acaatatcac cactgagttaa	480
taactgaagt aaaaagaaag tcagatttta atttttcatt aactgggtta gaggttaatta	540
aatgggaaat tctcttgcaa aaaatgtatt attcggtgga aaaggtaatg acaagctgta	600
cggcagtgag ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc tgaaaggcgg	660
atatggtaat gatattttatc gttatctgtc aggatatggt catcatatta ttgatgatga	720
tggggggaaa gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg tggccttcaa	780
gcgagaaggt aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt ccatttgtca	840
taaaaatggt attacattca ggaactgggt tgaaaaagag tcaggtgata tctctaataca	900
ccagatagag cagatttttg ataaaagtgg ccggataatc acacctgatt cccttaaaaa	960
ggcacttgag tatcaacagc gtaataataa ggcaagttat gtgtatggga atgatgcatt	1020
agcctatgga agtcaggggt atcttaatcc attaattaat gaaatcagca aaatcatttc	1080
agctgcaggt agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat tgcagttgtc	1140
cggtaatgcc agtgattttt catatggacg gaactcaata accctgacca catcagcata	1200
atatattaat taaatgata gcaatcttac tgggctgtgc cacataagat tgctattttt	1260
tttgagtgca taatggattc ttgtcataaa attgattatg ggttatacgc cctggagatt	1320
ttagcccaat accataacgt ctctgttaac ccggaagaaa ttaaacaatag atttgataca	1380
gacgggacag gtctgggatt aacgtcatgg ttgcttgctg cgaaatcttt agaactaaag	1440
gtaaaacagg taaaaaaaaac aattgatcga tgataagctg tcaaacatga gaattacaac	1500
ttatatcgta tggggctgac ttcagggtgct acatttgaag agataaattg cactgaaatc	1560
ctgcaggcat gcaagcttg cactggccgt cgtttttaca cgtcgtgact gggaaaaccc	1620
tggcgttacc caacttaatc gccttgacgc acatccccct ttccgccagct ggcgtaatag	1680
cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg gcgaatgccg	1740
ttaacggatt cttgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc	1800
atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc	1860
cctatttggt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc	1920

ES 2 689 245 T3

tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca tttccgtgtc	1980
gcccttattc ccttttttgc ggcattttgc cticctgttt ttgctcacc agaaacgctg	2040
gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat cgaactggat	2100
ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc aatgatgagc	2160
acttttaaag ttctgctatg tggcgcggtta ttatcccgtta ttgacgccgg gcaagagcaa	2220
ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc agtcacagaa	2280
aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat aaccatgagt	2340
gataaacactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga gctaaccgct	2400
tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc ggagctgaat	2460
gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc aacaacgttg	2520
cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt aatagactgg	2580
atggaggcgg ataaagtgtc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc tggctggttt	2640
attgctgata aatctggagc cggtagcgt gggctctcgc gtatcattgc agcactgggg	2700
ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca ggcaactatg	2760
gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca ttggttaactg	2820
tcagaccaag tttactcata tatacttttag attgatthaa aacttcattt ttaattttaa	2880
aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt	2940
tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt	3000
tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt	3060
ttgcgggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgag	3120
ataccaaata ctgtccttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa gaactctgta	3180
gcaccgccta catacctcgc tctgctaata ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat	3240
aagtcgtgtc ttaccggggt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg	3300
ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgaggc gaacgaccta caccgaactg	3360
agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag aaaggcggac	3420
aggatccgg taagcggcag ggtcggaaaca ggagagcgca cgaggagct tccaggggga	3480
aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg ttctgccacc tctgacttga gcgtcgattt	3540
ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta	3600
cggttcctgg ccttttctg gccttttct cecatgttct ttctgcgtt atcccctgat	3660
tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgcg cagccgaacg	3720
accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcctgatgcg gtattttctc	3780
cttacgcatac tgtgcggtat ttcacaccgc atatggtgca ctctcagtac aatctgctct	3840

ES 2 689 245 T3

gatgccgcat agttaagcca gtatacactc cgctatcgct acgtgactgg gtcattggctg 3900
 cgccccgaca cccgcccaaca cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg ctcccggcat 3960
 ccgcttacag acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt 4020
 catcaccgaa acgcgcgagg cagctgcggt aaagctcatc agcgtggtcg tgaagcgatt 4080
 cacagatgtc tgccctgttca tccgcgtcca gctcgttgag tttctccaga agcgttaatg 4140
 tctggcttct gataaagcgg gccatgttaa gggcgggtttt ttctgtttg gtcactgatg 4200
 cctccgtgta agggggattt ctgttcatgg gggtaatgat accgatgaaa cgagagagga 4260
 tgctcacgat acgggttact gatgatgaac atgcccgggtt actggaacgt tgtgagggtta 4320
 aacaactggc ggtatggatg cggcgggacc agagaaaaat cactcagggt caatgccagc 4380
 gcttcgtaa tacagatgta ggtgttccac agggtagcca gcagcatcct gcgatgcaga 4440
 tccggaacat aatggtgcag ggcgctgact tccgcgtttc cagactttac gaaacacgga 4500
 aaccgaagac cattcatgtt gttgctcagg tcgcagacgt tttgcagcag cagtcgcttc 4560
 acgttcgctc cgttatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaacct cgccagccta 4620
 gccgggtcct caacgacagg agcacgatca tgcgcacctg tggccaggac ccaacgctgc 4680
 ccgccgttaa cggccaatac gcaaacgcc tctcccccg cggtggccga ttcattaatg 4740
 cagctggcac gacaggtttc ccgactggaa agcgggcagt gagcgcaacg caattaatgt 4800
 gagttagctc actcattagg caccacaggc tttaactttt atgcttccgg ctctgatgtt 4860
 gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac agctatgaca 4910

<210> 211
 <211> 4910
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 211
 ttattacgaa ttcgagcatg aatataaaca aaccattaga gattcttggg catgtatcct 60
 ggctatgggc cagttctcca ctacacagaa actggccagt atctttgttt gcaataaatg 120
 tattaccggc aatacaggct aaccaatatg ttttattaac ccgggatgat taccctgtcg 180
 cgtattgtag ttgggctaatt ttaagtttag aaaatgaaat taaatatctt aatgatgtta 240
 cctcattagt tgcagaagac tggacttcag gtgatcgtaa atggttcatt gactggattg 300
 ctcttttcgg ggataacggt gccctgtaca aatatatgcg aaaaaattc cctgatgaac 360
 tattcagagc catcagggtg gatcccaaaa ctcatgttg taaagtatca gaatttcatt 420
 gaggtaaaat tgataaacag ttagcgaata aaatttttaa acaatatcac cacgagttaa 480

ES 2 689 245 T3

taactgaagt aaaaagaaag tcagatttta atttttcatt aactggttaa gaggtaatta	540
aatgggaaat tctcttgcaa aaaatgtatt attcggtgga aaaggtaatg acaagctgta	600
cggcagtgag ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc tgaaaggcgg	660
atatggtaat gatattttatc gttatctgtc aggatatggt catcatatta ttgatgatga	720
tggggggaaa gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg tggccttcaa	780
gcgagaaggt aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt ccattggtca	840
taaaaatggt attacattca ggaactgggt tgaaaaagag tcagggtata tctctaataca	900
ccagatagag cagatttttg ataaaagtgg ccggataatc acacctgatt cccttaaaaa	960
ggcacttgag tatcaacagc gtaataataa ggcaagttaa gtgtatggga atgatgcatt	1020
agcctatgga agtcaggggtg atcttaatacc attaatatg gaaatcagca aaatcatttc	1080
agctgcaggt agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat tgcagttgtc	1140
cggtaatgcc agtgattttt catatggacg gaactcaata accctgacca catcagcata	1200
atatattaat ttaaatgata gcaatcttac tgggctgtgc cacataagat tgctattttt	1260
tttgagtgca taatggattc ttgtcataaa attgattatg ggttatacgc cctggagatt	1320
ttagcccaat accataacgt ctctgttaac ccggaagaaa ttaaacatag atttgatata	1380
gacgggacag gtctgggatt aacgtcatgg ttgcttgctg cgaaatcttt agaactaaag	1440
gtaaaacagg taaaaaaaac aattgatcga tgataagctg tcaaacaatga gaattacaac	1500
ttatatcgta tggggctgac ttcaggtgct acatttgaag agataaattg cactgaaatc	1560
ctgcaggcat gcaagcttggt cactggccgt cgttttaciaa cgtcgtgact gggaaaaccc	1620
tggcggttacc caacttaatc gccttgacgc acatccccct ttgccagct ggcgtaatag	1680
cgaagaggcc cgcaccgatc gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg gcgaatgccg	1740
ttaacggatt cttgaagacg aaaggccctc gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc	1800
atgataataa tgggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc	1860
cctatttggt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgtcatgag acaataaccc	1920
tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca tttccgtgtc	1980
gcccttattc ccttttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcacc agaaacgctg	2040
gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat cgaactggat	2100
ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgcgccgaag aacgttttcc aatgatgagc	2160
acttttaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatccgta ttgacgccgg gcaagagcaa	2220
ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc agtcacagaa	2280
aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat aacctgagt	2340
gataaacactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga gctaaccgct	2400

ES 2 689 245 T3

tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc ggagctgaat	2460
gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc aacaacgttg	2520
cgcaaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt aatagactgg	2580
atggaggcgg ataaagtgc aggaccactt ctgcgcctcg cccttcctggc tggctggttt	2640
attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggctctcgc gtatcattgc agcactgggg	2700
ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca ggcaactatg	2760
gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca ttggtaactg	2820
tcagaccaag tttactcata tatacttttag attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa	2880
aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt	2940
tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt	3000
tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt	3060
ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag	3120
ataccaaata ctgtccttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa gaactctgta	3180
gcaccgccta catacctcgc tctgctaata ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat	3240
aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc gcagcggctg	3300
ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc gaacgaccta caccgaactg	3360
agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag aaaggcggac	3420
aggatatccg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgaggagct tccaggggga	3480
aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg ttctgccacc tctgacttga gcgtcgattt	3540
ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta	3600
cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttctgcgtt atcccctgat	3660
tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg cagccgaacg	3720
accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcctgatgcg gtattttctc	3780
cttacgcatac tgtgcggtat ttcacaccgc atatggtgca ctctcagtac aatctgctct	3840
gatgccgcat agttaagcca gtatacactc cgctatcgct acgtgactgg gtcattgctg	3900
cgccccgaca cccgccaaaca cccgctgacg cgcctgacg ggcttgtctg ctcccggcat	3960
ccgcttacag acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt	4020
catcacgaa acgcgcgagg cagctgcggt aaagctcatc agcgtggtcg tgaagcgatt	4080
cacagatgtc tgctgttca tccgcgtcca gctcgttgag tttctccaga agcgttaatg	4140
tctggcttct gataaagcgg gccatgttaa gggcggtttt ttctggttg gtcactgatg	4200
cctccgtgta agggggattt ctgttcattg gggtaatgat accgatgaaa cgagagagga	4260

ES 2 689 245 T3

tgctcacgat	acgggttact	gatgatgaac	atgcccgggt	actggaacgt	tgtgagggt	4320
aacaactggc	ggtatggatg	cggcgggacc	agagaaaaat	cactcagggt	caatgccagc	4380
gcttcgtaa	tacagatgta	ggtgttccac	agggtagcca	gcagcatcct	gcgatgcaga	4440
tccggaacat	aatggtgcag	ggcgtgact	tccgcgtttc	cagactttac	gaaacacgga	4500
aaccgaagac	cattcatggt	gttgctcagg	tgcgagacgt	tttgagcag	cagtcgcttc	4560
acgttcgctc	gcgtatcggg	gattcattct	gctaaccagt	aaggcaaccc	cgccagccta	4620
gccgggtcct	caacgacagg	agcacgatca	tgcgcacccg	tggccaggac	ccaacgctgc	4680
ccgccgttaa	cggccaatac	gcaaaccgcc	tctccccgcg	cgttggccga	ttcattaatg	4740
cagctggcac	gacagggttc	ccgactggaa	agcgggcagt	gagcgcaacg	caattaatgt	4800
gagttagctc	actcattagg	caccccaggc	tttacacttt	atgcttcagg	ctcgtatggt	4860
gtgtggaatt	gtgagcggat	aacaatttca	cacaggaaac	agctatgaca		4910

<210> 212
 <211> 4908
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 212						
tgattacgaa	ttcagagcga	tataaaca	ccattagaga	ttcttgggca	tgtatcctgg	60
ctatgggcca	gttctccact	acacagaa	ac	tgccagat	ctttgtttgc	120
ttacccgcaa	tacaggctaa	ccaatatg	tt	tttaaccc	gggatgatta	180
tattgtagtt	gggctaattt	aagtttag	aatgaa	atta	aatatcttaa	240
tcattagttg	cagaagactg	gacttcagg	gatcgtaa	at	ggttcattga	300
cctttcgggg	ataacgggtg	cctgtacaaa	tatatgcgaa	aaaaattccc	tgatgaacta	360
ttcagagcca	tcagggtgga	tcccaaaa	actggttgga	aagtatcaga	atttcattga	420
ggtaaaattg	ataaacagtt	agcgaata	aa	atttttaa	aatatcacca	480
actgaagtaa	aaagaaagtc	agattttaat	ttttcattaa	ctgggttaaga	ggtaattaaa	540
tgggaaattc	tcttgcaaaa	aatgtattat	tcggtggaaa	aggtaatgac	aagctgtacg	600
gcagtgaggg	ggcagatctg	cttgatgggt	gagaggggga	tgatctcctg	aaaggcggat	660
atggtaatga	tatttatcgt	tatctgtcag	gatatgggtca	tcatattatt	gatgatgatg	720
gggggaaaga	ggataaactc	agtttggtct	atattgattt	ccgggatgtg	gccttcaagc	780
gagaaggtaa	tgacctcatc	atgtataaag	ctgaaggtaa	tgttctttcc	attggtcata	840
aaaatggtat	tacattcagg	aactggtttg	aaaaagagtc	agggtgatatc	tctaatacacc	900
agatagagca	gatttttgat	aaaagtggcc	ggataatcac	acctgattcc	cttaaaaagg	960

ES 2 689 245 T3

cacttgagta tcaacagcgt aataataagg caagttatgt gtatgggaat gatgcattag	1020
cctatggaag tcaggggat cttaatccat taattaatga aatcagcaaa atcatttcag	1080
ctgcaggtag cttcgatggt aaagaggaaa gaactgcagc ttctttattg cagttgtccg	1140
gtaatgccag tgatttttca tatggacgga actcaataac cctgaccaca tcagcataat	1200
atattaattt aaatgatagc aatcttactg ggctgtgccataagattg ctattttttt	1260
tggagtcata atggattctt gtcataaaat tgattatggg ttatacgccc tggagatttt	1320
agcccaatac cataacgtct ctgttaacct ggaagaaatt aaacatagat ttgatacaga	1380
cgggacagggt ctgggattaa cgtcatgggt gcttgctgcg aaatctttag aactaaagggt	1440
aaaacaggta aaaaaacaa ttgatcgatg ataagctgtc aaacatgaga attacaactt	1500
atatacgtagt gggctgactt caggtgctac atttgaagag ataaattgca ctgaaatcct	1560
gcaggcatgc aagcttgcca ctggccgtcg ttttacaacg tcgtgactgg gaaaaccctg	1620
gcgttaccba acttaatcgc cttgcagcac atcccccttt cgcagctgg cgtaatagcg	1680
aagaggcccc caccgatcgc ccttcccaac agttgcgcag cctgaatggc gaatgccgtt	1740
aacggattct tgaagacgaa agggcctcgt gatacgcta tttttatagg ttaatgtcat	1800
gataataatg gtttcttaga cgtcagggtg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc	1860
tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg tcatgagac aataaccctg	1920
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc	1980
ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcaccag aaacgctgggt	2040
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg gggtacatcg aactggatct	2100
caacagcgggt aagatccttg agagttttcg cccgaagaa cgttttcaa tgatgagcac	2160
ttttaaaagt ctgctatgtg gcgcgggtatt atcccgatt gacgccgggc aagagcaact	2220
cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa	2280
gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga	2340
taacactgcg gccaaactac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt	2400
tttgacaaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga	2460
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg	2520
caaaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat	2580
ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat	2640
tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc	2700
agatggtaag ccctcccgtc tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga	2760
tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc	2820

ES 2 689 245 T3

```

agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt aattttaaag 2880
gatctagggtg aagatccttt ttgataaatct catgacccaa atoccttaac gtgagttttc 2940
gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt 3000
tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 3060
gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 3120
accaaatact gtccttctag tgtagccgta gtaggcccac cacttcaaga actctgtagc 3180
accgcctaca tacctcgctc tgctaactct gttaccagtg gctgctgccg gtggcgataa 3240
gtcgtgtctt accgggttggt actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 3300
ctgaacgggg gggtcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 3360
atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cagccttccc gaagggagaa aggcggacag 3420
gtatccggta agcggcagggt tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 3480
cgcctgggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 3540
gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cttttttacg 3600
gttcctggcc ttttctggc cttttctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 3660
tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgcgcga gccgaacgac 3720
cgagcgcagc gagtcaagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ctgatgcggt attttctcct 3780
tacgcatctg tcggttattt cacaccgcat atggtgcaact ctcaagtaaa tctgctctga 3840
tgccgcatag ttaagccagt atacactccg ctatcgctac gtgactgggt catggctgcg 3900
ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc 3960
gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca 4020
tcaccgaaac gcgcgaggca gctgcggtaa agctcatcag cgtggtcgtg aagcgattca 4080
cagatgtctg cctgttcatc cgcgtccagc tcgttgagtt tctccagaag cgttaatgtc 4140
tggtcttctga taaagcgggc catgttaagg gcggtttttt cctgtttggt cactgatgcc 4200
tccgtgtaag ggggatttct gttcatgggg gtaatgatac cgatgaaacg agagaggatg 4260
ctcacgatac gggttactga tgatgaacat gcccggttac tggaacgttg tgagggtaaa 4320
caactggcgg tatggtatgcg gcgggaccag agaaaaatca ctcagggtca atgccagcgc 4380
ttcgttaata cagatgtagg tgttccacag ggtagccagc agcatcctgc gatgcagatc 4440
cggaacataa tgggtcagggt cgctgacttc cgcgtttcca gactttacga aacacggaaa 4500
ccgaagacca ttcatgttgt tgctcaggtc gcagacgttt tgcaacgca gtcgcttcac 4560
gttcgctcgc gtatcgggtga ttcattctgc taaccagtaa ggcaaccccg ccagcctagc 4620
cgggtcctca acgacaggag cacgatcatg cgcacccgtg gccaggaccc aacgctgccc 4680
gccgttaacg gccaatagc aaaccgcctc tcccgcgcg ttggccgatt cattaatgca 4740

gctggcacga caggtttccc gactggaaag cgggcagtga gcgcaacgca attaatgtga 4800
gtagctcac tcattaggca cccaggtt tacactttat gttccggct cgtatgtgt 4860
gtggaattgt gagcggataa caatttcaca caggaaacag ctatgaca 4908

```

5
 <210> 213
 <211> 4845
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

<223> Vector de expresión de pSU modificado

5 <400> 213
 tgattacgaa ttcgagcaca cagaaactgg ccagtatctt tgtttgcaat aaatgtatta 60
 cccgcaatac aggctaacca atatgtttta ttaaccggg atgattaccc tgtcgcgtat 120
 tgtagttggg ctaatttaag tttagaaaat gaaattaaat atcttaatga tgttacctca 180
 ttagttgcag aagactggac ttcaggtgat cgtaaatggg tcattgactg gattgctcct 240
 ttcgggggata acggtgccct gtacaaatat atgcgaaaaa aattccctga tgaactattc 300
 agagccatca gggtaggatcc caaaactcat gttggtaaag tatkagaatt tcatggaggt 360
 aaaattgata aacagttagc gaataaaaatt tttaaacaat atcaccacga gttataaact 420
 gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcattaactg gttaagaggt aattaaatgg 480
 gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca 540
 gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa ggcggatatg 600
 gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggcatca tattattgat gatgatgggg 660
 ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag 720
 aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa 780
 atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga 840
 tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac 900
 ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct 960
 atggaagtca gggtagatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg 1020
 caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggta 1080
 atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataatata 1140
 ttaatttaaa tgatagcaat cttactgggc tgtgccacat aagattgcta ttttttttgg 1200
 agtcataatg gattcttctc ataaaattga ttatgggtta tacgccctgg agatttttagc 1260
 ccaataccat aacgtctctg ttaaccggga agaaattaaa catagatttg atacagacgg 1320
 gacaggtctg ggattaacgt catggttgct tgctgcgaaa tctttagaac taaaggtaaa 1380

ES 2 689 245 T3

acaggtaaaa aaaacaattg atcgatgata agctgtcaaa catgagaatt acaacttata	1440
tcgtatgggg ctgacttcag gtgctacatt tgaagagata aattgcactg aaatcctgca	1500
ggcatgcaag cttggcactg gccgtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg	1560
ttaccaact taatcgctt gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag	1620
aggcccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tgcggttaac	1680
ggattcctga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttataggtta atgtcatgat	1740
aataatgggt tcttagacgt cagggtggcag ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	1800
ttgtttatct ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	1860
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct	1920
tattcccttt tttcgggcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctgggtgaa	1980
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaa tggtatctcaa	2040
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	2100
taaagtctct ctatgtggcg cgggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg	2160
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	2220
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgc gccataacca tgagtataa	2280
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	2340
gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc	2400
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa	2460
actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga	2520
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctgcgccctt ccggctggct ggtttattgc	2580
tgataaatct ggagccgggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	2640
tggttaagccc tcccgatcgt tagttatcta cagcagggg agtcaggcaa ctatggatga	2700
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga	2760
ccaagtctac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catTTTTaat ttaaaaggat	2820
ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt	2880
ccactgagcg tcagaccocg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct	2940
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc	3000
ggatcaagag ctaccaactc tttttcggaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	3060
aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc	3120
gcctacatac ctgcctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc	3180
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	3240
aacgggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	3300

ES 2 689 245 T3

cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaag cggacaggta 3360
tccggttaagc ggcaggggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc 3420
ctggtatcctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg 3480
atgctcgtca gggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt 3540
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt 3600
ggataaacgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga 3660
gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgccctg atgcgggtatt ttctccttac 3720
gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc 3780
cgcatagtta agccagtata cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc 3840
cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc ggcacccgct 3900
tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca 3960
ccgaaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag 4020
atgtctgcct gttcatccgc gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg 4080
cttctgataa agcggggccat gttaagggcg gttttttcct gtttggtcac tgatgcctcc 4140
gtgtaagggg gatttctgtt catgggggta atgataccga tgaaacgaga gaggatgctc 4200
acgatacggg ttactgatga tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaaacaa 4260
ctggcggtat ggatgcggcg ggaccagaga aaaatcactc aggggtcaatg ccagcgcttc 4320
gttaatacag atgtagggtg tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg 4380
aacataatgg tgcagggcgc tgacttccgc gtttccagac ttacgaaac acggaaccg 4440
aagaccattc atgttggtgc tcaggctcga gacgttttgc agcagcagtc gcttcacggt 4500
cgctcgcgta tcgggtgattc attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg 4560
gtcctcaacg acaggagcac gatcatgcgc acccggtggc aggacccaac gctgcccgc 4620
gttaacggcc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct 4680
ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgagcg caacgcaatt aatgtgagtt 4740
agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg 4800
gaattgtgag cggataacaa tttcacacag gaaacagcta tgaca 4845

<210> 214
<211> 4785
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado
<400> 214

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa ttcgagccca atatgtttta ttaaccggg atgattaccc tgcgcgtat	60
tgtagttggg ctaattttaag tttagaaaat gaaattaaat atcttaatga tgttacctca	120
ttagttgcag aagactggac ttcaggtgat cgtaaagtgt tcattgactg gattgctcct	180
ttcggggata acggtgccct gtacaaatat atgcgaaaaa aattccctga tgaactattc	240
agagccatca ggggtgatcc caaaactcat gttggtaaag tatcagaatt tcatggaggt	300
aaaattgata aacagttagc gaataaaatt tttaaacaat atcaccacga gttaataact	360
gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcattaactg gttaagaggt aattaaatgg	420
gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca	480
gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa ggcggatatg	540
gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggatcatca tattattgat gatgatggg	600
ggaaaagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag	660
aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa	720
atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga	780
tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac	840
ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct	900
atggaagtca ggggtgatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg	960
caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggta	1020
atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataatata	1080
ttaatttaaa tgatagcaat ctactgggc tgtgccacat aagattgcta ttttttttg	1140
agtcataatg gattcttgct ataaaattga ttatgggtta tacgccctgg agatttttagc	1200
ccaataccat aacgtctctg ttaaccggga agaaattaaa catagatttg atacagacgg	1260
gacaggtctg ggattaacgt catggttgct tgctgcgaaa tctttagaac taaaggtaaa	1320
acaggtaaaa aaaacaattg atcgatgata agctgtcaaa catgagaatt acaacttata	1380
tcgtatggg ctgacttcag gtgctacatt tgaagagata aattgcaactg aaatcctgca	1440
ggcatgcaag cttggcactg gccgtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg	1500
ttaccaact taatgcctt gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag	1560
aggcccgac cgatgcctt tcccaacagt tgccgcgcct gaatggcgaa tgccgttaac	1620
ggattcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttataggtta atgtcatgat	1680
aataatggtt tcttagacgt cagggtggac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	1740
ttgtttatct ttctaataac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	1800
aatgcttcaa taatatgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgcct	1860
tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct caaccagaaa cgctggtgaa	1920

ES 2 689 245 T3

agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa	1980
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	2040
taaagttctg ctatgtggcg cggattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg	2100
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	2160
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgtc gccataacca tgagtataa	2220
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	2280
gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc	2340
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa	2400
actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttcccgcaa caattaatag actggatgga	2460
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc	2520
tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	2580
tggtaaagccc tcccgatcgc tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga	2640
acgaaataga cagatcgtg agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga	2700
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catTTTTaat ttaaaaggat	2760
ctagggaag atcctttttg ataatctcat gacaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt	2820
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct	2880
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc	2940
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	3000
aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc	3060
gcctacatac ctgcctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc	3120
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	3180
aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	3240
cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta	3300
tccggtaacg ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttcag ggggaaacgc	3360
ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg	3420
atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt	3480
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt	3540
ggataaacgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga	3600
gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgctg atcggtatt ttctccttac	3660
gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc	3720
cgcatagtta agccagtata cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc	3780

ES 2 689 245 T3

cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc ggcacccgct 3840
 tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agagggtttc accgtcatca 3900
 ccgaaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag 3960
 atgtctgctt gttcatccgc gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg 4020
 cttctgataa agcggggccat gttaagggcg gttttttcct gtttggtcac tgatgcctcc 4080
 gtgtaagggg gatttctgtt catgggggta atgataccga tgaaacgaga gaggatgctc 4140
 acgatacggg ttactgatga tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaaacia 4200
 ctggcgggat ggatgcggcg ggaccagaga aaaatcactc aggggtcaatg ccagcgcttc 4260
 gttaatacag atgtaggtgt tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg 4320
 aacataatgg tgcagggcgc tgacttccgc gtttccagac tttacgaaac acggaaaccg 4380
 aagaccattc atgttggttc tcaggctcga gacgttttgc agcagcagtc gcttcacgtt 4440
 cgctcgcgta tcggtgattc attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg 4500
 gtcctcaacg acaggagcac gatcatgcgc acccgtggcc aggaccaac gctgcccgcc 4560
 gttaacggcc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct 4620
 ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgcgca caacgcaatt aatgtgagtt 4680
 agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg 4740
 gaattgtgag cggataacia tttcacacag gaaacagcta tgaca 4785

<210> 215
 <211> 4725
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

<400> 215
 tgattacgaa ttcgagcaag tttagaaaat gaaattaaat atcttaatga tgttacctca 60
 ttagttgcag aagactggac ttcaggatgat cgtaaatggc tcattgactg gattgctcct 120
 ttcgggggata acgggtgccct gtacaaatat atgcgaaaaa aattccctga tgaactattc 180
 agagccatca ggggtggatcc caaaactcat gttggttaaag tatcagaatt tcatggaggt 240
 aaaattgata aacagtttagc gaataaaatt tttaaacaat atcaccacga gttataaact 300
 gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcatctaactg gtttaagaggt aattaaatgg 360
 gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca 420
 gtgagggggc agatctgctt gatgggtggag agggggatga tctcctgaaa ggcggatatg 480
 gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggcatca tattattgat gatgatgggg 540
 ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag 600

ES 2 689 245 T3

aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa	660
atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga	720
tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac	780
ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct	840
atggaagtca gggatgatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg	900
caggtagcct cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggtg	960
atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataatata	1020
ttaatttaaa tgatagcaat cttactgggc tgtgccacat aagattgcta ttttttttgg	1080
agtcataatg gattcttgtc ataaaattga ttatgggtta tacgccctgg agattttagc	1140
ccaataccat aacgtctctg ttaaccgga agaaattaaa catagatttg atacagacgg	1200
gacaggtctg ggattaacgt catggttgct tgctgcgaaa tctttagaac taaaggtaaa	1260
acaggtaaaa aaaacaattg atcgatgata agctgtcaaa catgagaatt acaacttata	1320
tcgtatgggg ctgacttcag gtgtacatt tgaagagata aattgcactg aaatcctgca	1380
ggcatgcaag cttggcactg gccgtcggtt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg	1440
ttaccaact taatcgctt gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag	1500
agggccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tgccgttaac	1560
ggattcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttatagggtta atgtcatgat	1620
aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	1680
ttgtttatct tctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	1740
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct	1800
tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa	1860
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa	1920
cagcggtaa atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	1980
taaagttctg ctatgtggcg cgttattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg	2040
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	2100
tcttacggat ggcagacag taagagaatt atgcagtgt gccataacca tgagtataa	2160
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	2220
gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc	2280
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaaca cgttgcgcaa	2340
actattaact ggogaactac ttactctagc ttcccgcaa caattaatag actggatgga	2400
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctccggccctt ccggctggct ggtttattgc	2460

ES 2 689 245 T3

tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	2520
tggttaagccc tcccgatatcg tagttatcta caccgacggg agtcaggcaa ctatggatga	2580
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga	2640
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat	2700
ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaatac ccttaacgtg agttttcggt	2760
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct	2820
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttggttgcc	2880
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	2940
aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc	3000
gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc	3060
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	3120
aacgggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	3180
cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta	3240
tccggttaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacagg gagcttccag ggggaaacgc	3300
ctggtatcct tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg	3360
atgctcgtca gggggggcga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt	3420
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt	3480
ggataaaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga	3540
gcgcagcagag tcagtgagcg aggaagcga agagcgccctg atgcgggtatt ttctccttac	3600
gcctctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc	3660
cgcatagtta agccagtata cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc	3720
cgcaccccg ccaacaccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc ggcacccgct	3780
tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca	3840
ccgaaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag	3900
atgtctgcct gttcatccgc gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg	3960
cttctgataa agcggggccat gttaaggggc gttttttcct gtttggtcac tgatgcctcc	4020
gtgtaagggg gatttctgtt catgggggta atgataccga tgaaacgaga gaggatgctc	4080
acgatacggg ttactgatga tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaaacia	4140
ctggcgggtat ggatgcggcg ggaccagaga aaaatcactc aggggtcaatg ccagcgcttc	4200
gttaatacag atgtagggtt tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg	4260
aacataatgg tgcagggcgc tgacttccgc gtttccagac ttacgaaac acggaaacgg	4320
aagaccattc atgttggtgc tcaggtcgca gacgttttgc agcagcagtc gcttcacgtt	4380
cgctcgcgta tcggtgattc attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg	4440
gtcctcaacg acaggagcac gatcatgcgc acccgtggcc aggacccaac gctgcccgc	4500
gttaacggcc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct	4560
ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgagcg caacgcaatt aatgtgagtt	4620
agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttggtg	4680
gaattgtgag cggataacia tttcacacag gaaacagcta tgaca	4725

<210> 216
 <211> 4665
 <212> ADN
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Vector de expresión de pSU modificado

 10 <400> 216
 tgattacgaa ttcgagcgac ttcaggtgat cgtaaatggt tcattgactg gattgctcct 60
 ttcggggata acggtgccct gtacaaatat atgcgaaaaa aattccctga tgaactattc 120
 agagccatca ggggtggatcc caaaactcat gttggtaaag tatcagaatt tcatggaggt 180
 aaaattgata aacagtttagc gaataaaatt tttaacaat atcaccacga gttaataact 240
 gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcattaactg gttaagaggt aattaaatgg 300
 gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca 360
 gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa ggcggatatg 420
 gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat gatgatgggg 480
 ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag 540
 aaghtaataa cctcatcatg tataaagctg aaghtaataa tctttccatt ggtcataaaa 600
 atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga 660
 tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac 720
 ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct 780
 atggaagtca gggtagctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg 840
 caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggta 900
 atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataatata 960
 ttaatttaaa tgatagcaat cttactgggc tgtgccacat aagattgcta ttttttttgg 1020
 agtcataatg gattcttgtc ataaaattga ttatgggtta tacgccctgg agatttttagc 1080
 ccaataccat aacgtctctg ttaaccgga agaaattaaa catagatttg atacagacgg 1140
 gacaggtctg ggattaacgt catggttgct tgctgcgaaa tctttagaac taaaggtaaa 1200

ES 2 689 245 T3

acaggtaaaa aaaacaattg atcgatgata agctgtcaaa catgagaatt acaacttata	1260
tcgtatgggg ctgacttcag gtgctacatt tgaagagata aattgcactg aaatcctgca	1320
ggcatgcaag cttggcactg gccgtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg	1380
ttaccaact taatcgctt gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag	1440
aggcccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tgcggttaac	1500
ggattcctga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttataggtta atgtcatgat	1560
aataatgggt tcttagacgt cagggtggcag ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	1620
ttgtttatct ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	1680
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct	1740
tattcccttt tttcgggcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctgggtgaa	1800
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaa tggtatctcaa	1860
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	1920
taaagtctct ctatgtggcg cgggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg	1980
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	2040
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgc gccataacca tgagtataa	2100
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	2160
gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc	2220
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa	2280
actattaact ggcgaactac ttactctagc tccccggcaa caattaatag actggatgga	2340
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctgcgccctt ccggctgggt ggtttattgc	2400
tgataaatct ggagccgggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	2460
tggttaagccc tcccgatcgt tagttatcta cagcagggg agtcaggcaa ctatggatga	2520
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga	2580
ccaagtctac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catcttttaaat ttaaaaggat	2640
ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcggt	2700
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct	2760
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc	2820
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	2880
aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt agggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc	2940
gcctacatac ctgcgtctgc taatcctgtt accagtgggt gctgccagtg gcgataagtc	3000
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	3060
aacgggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	3120

ES 2 689 245 T3

cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaag cggacaggta 3180
tccggttaagc ggcaggggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc 3240
ctggtatcctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttctg 3300
atgctcgtca gggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt 3360
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt 3420
ggataaacgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga 3480
gcgcagcgag tcagtgcgag aggaagcgga agagcgccctg atgcgggtatt ttctccttac 3540
gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc 3600
cgcatagtta agccagtata cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc 3660
cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc ggcacccgct 3720
tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca 3780
ccgaaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag 3840
atgtctgcct gttcatccgc gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg 3900
cttctgataa agcggggccat gttaagggcg gttttttcct gtttggtcac tgatgcctcc 3960
gtgtaagggg gatttctgtt catgggggta atgataccga tgaaacgaga gaggatgctc 4020
acgatacggg ttactgatga tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaaacaa 4080
ctggcggtat ggatgcggcg ggaccagaga aaaatcactc aggggtcaatg ccagcgcttc 4140
gttaatacag atgtagggtg tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg 4200
aacataatgg tgcagggcgc tgacttccgc gtttccagac ttacgaaac acggaaccg 4260
aagaccattc atgttggtgc tcaggctcgca gacgttttgc agcagcagtc gcttcacggt 4320
cgctcgcgta tcgggtgattc attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg 4380
gtcctcaacg acaggagcac gatcatgcgc acccggtggc aggacccaac gctgcccgc 4440
gttaacggcc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct 4500
ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgcgca caacgcaatt aatgtgagtt 4560
agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg 4620
gaattgtgag cggataacaa tttcacacag gaaacagcta tgaca 4665

<210> 217
<211> 4605
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Vector de expresión de pSU modificado
<400> 217

ES 2 689 245 T3

tgattacgaa ttcgagccct gtacaaatat atgcgaaaaa aattccctga tgaactattc	60
agagccatca ggggtgatcc caaaactcat gttggtaaag tatcagaatt tcatggaggt	120
aaaattgata aacagttagc gaataaaatt tttaaacaat atcaccacga gttaataact	180
gaagtaaaaa gaaagtcaga ttttaatttt tcattaactg gttaagaggt aattaaatgg	240
gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca	300
gtgagggggc agatctgctt gatgtggag agggggatga tctcctgaaa ggcggatatg	360
gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggatcatca tattattgat gatgatggg	420
ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttcg ggatgtggcc ttcaagcgag	480
aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggcataaaaa	540
atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga	600
tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac	660
ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct	720
atggaagtca ggggtgatctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg	780
caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggt	840
atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataatata	900
ttaatttaaa tgatagcaat cttactgggc tgtgccacat aagattgcta ttttttttgg	960
agtcataatg gattcttgtc ataaaaattga ttatgggtta tacgccctgg agatttttagc	1020
ccaataccat aacgtctctg ttaaccgga agaaattaaa catagatttg atacagacgg	1080
gacaggtctg ggattaacgt catggttgct tgctgcgaaa tctttagaac taaaggtaaa	1140
acaggtaaaa aaaacaattg atcgatgata agctgtcaaa catgagaatt acaacttata	1200
tcgtatggg ctgacttcag gtgctacatt tgaagagata aattgcactg aaatcctgca	1260
ggcatgcaag cttggcactg gccgtcggtt tacaacgtcg tgactgggaa aaccctggcg	1320
ttacccaact taatcgccct gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt aatagcgaag	1380
aggcccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tgcogttaac	1440
ggattcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttatagggtta atgtcatgat	1500
aataatggtt tcttagacgt cagggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	1560
ttgtttatct ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata	1620
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgcct	1680
tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctgggtgaa	1740
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtggtt tacatcgaac tggatctcaa	1800
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt	1860
taaagttctg ctatgtggcg cggattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg	1920

ES 2 689 245 T3

tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca	1980
tcttacggat ggcagacag taagagaatt atgcagtgt gccataacca tgagtataa	2040
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt	2100
gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttg gaaccggagc tgaatgaagc	2160
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa	2220
actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccgcaa caattaatag actggatgga	2280
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctccggcctt ccggttggt ggtttattgc	2340
tgataaatct ggagccgtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga	2400
tggaagccc tcccgtagc tagttatcta cacgacggg agtcaggcaa ctatggatga	2460
acgaaataga cagatcgtg agatagggtc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga	2520
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat	2580
ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaatac ccttaacgtg agttttcgtt	2640
ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct	2700
gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc	2760
ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc	2820
aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc	2880
gcctacatac ctgcctctgc taatcctgtt accagtgggt gctgccagt gcgataagtc	2940
gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg	3000
aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata	3060
cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta	3120
tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc	3180
ctggtatctt tatagtctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg	3240
atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt	3300
cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt	3360
ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataaccgt cgcgcagcc gaacgaccga	3420
gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgcctg atgcggtatt ttctccttac	3480
gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc	3540
cgcatagtta agccagtata cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc	3600
cgacaccgc caacaccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc ggcacccgt	3660
tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca	3720
ccgaaacgcg cgaggcagct gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag	3780

ES 2 689 245 T3

atgtctgcct gttcatccgc gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg 3840
 cttctgataa agcggggccat gttaagggcg gtttttttct gtttggtcac tgatgcctcc 3900
 gtgtaagggg gatttctgtt catgggggta atgataccga tgaaacgaga gaggatgctc 3960
 acgatacggg ttactgatga tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaaacaa 4020
 ctggcgggat ggatgcggcg ggaccagaga aaaatcactc aggggtcaatg ccagcgcttc 4080
 gttaatacag atgtaggtgt tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg 4140
 aacataatgg tgcagggcgc tgacttccgc gtttccagac tttacgaaac acggaaaccg 4200
 aagaccattc atgttggtgc tcaggtcgca gacgttttgc agcagcagtc gcttcacggt 4260
 cgctcgcgta tcggtgattc attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg 4320
 gtcctcaacg acaggagcac gatcatgcgc acccgtggcc aggaccaac gctgcccgcc 4380
 gttaacggcc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcggtg gccgattcat taatgcagct 4440
 ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgcgca caacgcaatt aatgtgagtt 4500
 agctcactca ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttggtg 4560
 gaattgtgag cggataacaa tttcacacag gaaacagcta tgaca 4605

<210> 218
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 218
 ctgtatttc agggctgtga tctgccgcag actc 34

<210> 219
 <211> 58
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 219
 tgcaagagaa ttccacggc catcaatttc ctacttctt aaacttctt gcaagttt 58

<210> 220
 <211> 1365
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Constructo HlyC/gap/IFNa2/HlyA1

<400> 220
 tcccaaaact catgttgga aagtatcaga attcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60

ES 2 689 245 T3

agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgcaccacca ccaccaccac 180
gaaaacctgt attttcaggg ctgtgatctg ccgcagactc actctctggg ttctcgtcgt 240
actctgatgc tgctggctca gatgcgtcgt atctctcttt tctcctgctt gaaggaccgt 300
catgactttg gatttcccca ggaggagttt ggcaaccagt tccaaaaggc tgaaaccatc 360
cctgtcctcc atgagatgat ccagcagatc ttcaatctct tcagcacaaa ggactcatct 420
gctgcttggg atgagaccct cctagacaaa ttctacactg aactctacca gcagctgaat 480
gacctggaag cctgtgtgat acagggggtg ggggtgacag agactcccct gatgaaggag 540
gactccattc tggtgtgtgag gaaatacttc caaagaatca ctctctatct gaaagagaag 600
aaatacagcc cttgtgcctg ggaggttgtc agagcagaaa tcatgagatc tttttctttg 660
tcaacaaact tgcaagaaag ttttaagaagt aaggaaattg atggcctgg aaattctctt 720
gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagg taaatgacaagc tgtacggcag tgagggggca 780
gatctgcttg atgggtggaga gggggatgat ctctgaaag gcggatatgg taatgatatt 840
tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat 900
aaactcagtt tggtgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac 960
ctcatcatgt ataaagctga aggtaatgtt ctttccattg gtcataaaaa tggatttaca 1020
ttcaggaact gggttgaaaa agagtcaggt gatatctcta atcaccagat agagcagatt 1080
tttgataaaa gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa 1140
cagcgttaata ataaggcaag ttatgtgtat gggaaatgat cattagccta tggaaagtcag 1200
gggtgatctta atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc 1260
gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat 1320
ttttcatatg gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa 1365

<210> 221
<211> 1206
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo IFNa2/HlyA1

<400> 221
atgcaccacc accaccacca cgaaaacctg tattttcagg gctgtgatct gccgcagact 60
cactctctgg gttctcgtcg tactctgatg ctgctggctc agatgcgtcg tatctctctt 120
ttctcctgct tgaaggaccg tcatgacttt ggatttcccc aggaggagtt tggcaaccag 180
ttccaaaagg ctgaaaccat ccctgtcctc catgagatga tccagcagat cttcaatctc 240

ES 2 689 245 T3

```

ttcagcacia aggactcatc tgctgcttgg gatgagaccc tcctagacaa attctacact    300
gaactctacc agcagctgaa tgacctggaa gcctgtgtga tacagggggt ggggggtgaca    360
gagactcccc tgatgaagga ggactccatt ctggctgtga ggaaatactt ccaaagaatc    420
actctctatc tgaaagagaa gaaatacagc ccttgctgcct gggaggttgt cagagcagaa    480
atcatgagat ctttttcttt gtcaacaaac ttgcaagaaa gtttaagaag taaggaaatt    540
gatggccgtg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag    600
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag aggggggatga tctcctgaaa    660
ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat    720
gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc    780
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt    840
ggtcataaaa atgggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct    900
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt    960
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat   1020
gcattagcct atggaagtca gggtagctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc   1080
atctcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag   1140
ttgtccggtg atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca   1200
gcataa                                           1206

```

<210> 222
 <211> 401
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> fusión His-IFNa2-TEV-HlyA1

<400> 222
 Met His His His His His His Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Cys Asp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu
 20 25 30
 Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His
 35 40 45
 Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala
 50 55 60
 Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu
 65 70 75 80

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

	325		330		335										
Tyr	Gly	Asn	Asp	Ala	Leu	Ala	Tyr	Gly	Ser	Gln	Gly	Asp	Leu	Asn	Pro
		340					345					350			
Leu	Ile	Asn	Glu	Ile	Ser	Lys	Ile	Ile	Ser	Ala	Ala	Gly	Ser	Phe	Asp
		355					360					365			
Val	Lys	Glu	Glu	Arg	Thr	Ala	Ala	Ser	Leu	Leu	Gln	Leu	Ser	Gly	Asn
	370					375					380				
Ala	Ser	Asp	Phe	Ser	Tyr	Gly	Arg	Asn	Ser	Ile	Thr	Leu	Thr	Thr	Ser
385					390					395					400

Ala

<210> 223

<211> 27

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 223

ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtatta 27

<210> 224

<211> 67

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 224

gccctgaaaa tacaggtttt cgtgggtggtg gtggtggtgc atttaattac ctcttaacca 60

gttaatg 67

<210> 225

<211> 34

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 225

agaggttaatt aaatgtgtga tctgccgcag actc 34

<210> 226

<211> 46

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 226

gtgacggcca tcaatttct tacttcttaa actttctgc aagttt 46

<210> 227

<211> 1344
<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Constructo de expresión

<400> 227
tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgtgtgatct gccgcagact 180
cactctctgg gtctctcgct tactctgatg ctgtcggctc agatgcgctg tatctctctt 240
ttctcctgct tgaaggaccg tcatgacttt ggatttcccc aggaggagt tggcaaccag 300
ttccaaaagg ctgaaaccat ccctgtcctc catgagatga tccagcagat cttcaatctc 360
ttcagcacia aggactcatc tgctgcttgg gatgagacct tcctagacaa attctacact 420
gaactctacc agcagctgaa tgacctggaa gcctgtgtga tacagggggt gggggtgaca 480
gagactcccc tgatgaagga ggactccatt ctggctgtga ggaaatactt ccaaagaatc 540
actctctatc tgaaagagaa gaaatacagc ccttgtgcct gggagggtgt cagagcagaa 600
atcatgagat ctttttcttt gtcaacaaac ttgcaagaaa gtttaagaag taaggaaatt 660
gatggccgtc accaccacca ccaccacgga aattctcttg caaaaaatgt attattcggg 720
ggaaaaggta atgacaagct gtacggcagc gagggggcag atctgcttga tgggtggagag 780
ggggatgatc tcctgaaagg cggatatggg aatgatattt atcgttatct gtcaggatat 840
gggtcatcata ttattgatga tgatgggggg aaagaggata aactcagttt ggctgatatt 900
gatttccggg atgtggcctt caagcgagaa ggtaatgacc tcatcatgta taaagctgaa 960
ggtaatgttc tttccattgg tcataaaaat ggtattacat tcaggaactg gtttgaaaaa 1020
gagtcagggtg atatctctaa tcaccagata gagcagattt ttgataaaaag tggccggata 1080
atcacacctg attcccttaa aaaggcactt gagtatcaac agcgtaataa taaggcaagt 1140
tatgtgtatg ggaatgatgc attagcctat ggaagtcagg gtgatcttaa tccattaatt 1200
aatgaaatca gaaaatcat ttcagctgca ggtagcttcg atgttaaaga ggaaagaact 1260
gcagcttctt tattgcagtt gtccggtaat gccagtgatt tttcatatgg acggaactca 1320
ataaccctga ccacatcagc ataa 1344

10

<210> 228
<211> 1185
<212> ADN
<213> Artificial

15

<220>
<223> Constructo de expresión

20

<400> 228

ES 2 689 245 T3

```

atgtgtgatac tgccgcagac tcactctctg ggttctcgtc gtactctgat gctgctggct      60
cagatgcgtc  gtatctctct tttctcctgc ttgaaggacc gtcactgactt tggatttccc      120
caggaggagt  ttggcaacca gttccaaaag gctgaaacca tccctgtcct ccatgagatg      180
atccagcaga  tcttcaatct cttcagcaca aaggactcat ctgctgcttg ggatgagacc      240
ctcctagaca  aattctacac tgaactctac cagcagctga atgacctgga agcctgtgtg      300
atacaggggg  tgggggtgac agagactccc ctgatgaagg aggactccat tctggctgtg      360
aggaaatact  tccaaagaat cactctctat ctgaaagaga agaaatacag cccttgtgcc      420
tgaggagggtg tcagagcaga aatcatgaga tctttttctt tgtcaacaaa cttgcaagaa      480
agttaaagaa  gtaaggaaat tgatggccgt caccaccacc accaccacgg aaattctctt      540
gcaaaaaatg  tattattcgg tggaaaaggt aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca      600
gatctgcttg  atggtggaga ggggggatgat ctctgaaag gcggatatgg taatgatatt      660
tatcgttatac tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat      720
aaactcagtt  tggctgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac      780
ctcatcatgt  ataaagctga aggtaatgtt ctttccattg gtcataaaaa tggattatac      840
ttcaggaact  ggtttgaaaa agagtcaggt gatatctcta atcaccagat agagcagatt      900
tttgataaaa  gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa      960
cagcgtaata  ataaggcaag ttatgtgtat gggaatgatg cattagccta tggaagtcag     1020
ggtgatctta  atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc     1080
gatgttaaag  aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat     1140
ttttcatatg  gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa                        1185

```

<210> 229
 <211> 394
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> proteína de fusión IFNa2-HlyA1
 <400> 229

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser
260 265 270

Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu
275 280 285

Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser
290 295 300

Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln
305 310 315 320

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

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

Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala
355 360 365

Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly
370 375 380

Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
385 390

<210> 230
<211> 57
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 230
atgatggcc gtcaccacca ccaccaccac ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtatta 57

<210> 231
<211> 28
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 231
catttaatta cctcttaacc agttaatg 28

<210> 232
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 232
agaggaatt aaatgctacc ttccggttcg 30

<210> 233

<211> 43
<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 233
tgcaagagaa ttccacggc catcaatggg ggtgacgatg ccg 43

10 <210> 234
<211> 1782
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Constructo de expresión

<400> 234
tcccaaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatacaca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgctaccttc cgggtcggac 180
cctgcctttt cgcagcccaa gtcggtgctc gatgcgggtc tgacctgcca ggggtgcttcg 240
ccatcctcgg tctccaaacc catccttctc gtccccggaa ccggcaccac aggtccacag 300
tcgttcgact cgaactggat cccctctctc gcgcagctgg gttacacacc ctgctggatc 360
tcacccccgc cgttcagtct caacgacacc caggtcaaca cggagtacat ggtcaacgcc 420
atcaccacgc tctacgctgg ttccggcaac aacaagcttc ccgtgctcac ctggtcccag 480
gggtggtctgg ttgcacagtg gggctctgacc ttcttcccca gtatcaggtc caaggtcgat 540
cgacttatgg cctttgcgcc cgactacaag ggcaccgtcc tcgccggccc tctcgatgca 600
ctcgcgggta gtgcaccctc cgtatggcag caaaccaccg gttcggcact cactaccgca 660
ctccgaaacg caggtggtct gaccagatc gtgcccacca ccaacctcta ctcggcgacc 720
gacgagatcg ttcagcctca ggtgtccaac tcgccactcg actcatccta cctcttcaac 780
ggaaagaacg tccaggcaca ggctgtgtgt gggccgctgt tcgtcatcga ccatgcaggc 840
tcgctcacct cgcagttctc ctacgtcgtc ggtcgatccg ccctgcgctc caccacgggc 900
20 caggctcgta gtgcagacta tggcattacg gactgcaacc ctcttcccg ccaatgatctg 960

actcccagagc aaaagggtcgc cgcgggctgcg ctctctggcgc cggcgggctgc agccatcgtg 1020
gcggggtccaa agcagaactg cgagcccgcac ctcatgccct acgcccgcgc ctttgacagta 1080
ggcaaaagga cctgctccgg catcgtcacc cccattgatg gccgtggaaa ttctcttgca 1140
aaaaatgtat tattcgggtg aaaaggtaat gacaagctgt acggcagtga gggggcagat 1200
ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat 1260
cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt attgatgatg atggggggaa agaggataaa 1320
ctcagtttggt ctgatattga tttccgggat gtggccttca agcgagaagg taatgacctc 1380
atcatgtata aagctgaagg taatgttctt tccattgggtc ataaaaatgg tattacattc 1440
aggaactgggt ttgaaaaaga gtcaggtgat atctctaata accagataga gcagatTTTT 1500
gataaaagtg gccggataat cacacctgat tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag 1560
cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg aatgatgcat tagcctatgg aagtcaggggt 1620
gatcttaata cattaattaa tgaaatcagc aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat 1680
gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatttt 1740
tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc acatcagcat aa 1782

<210> 235
<211> 1623
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 235
atgctacctt ccgggttcgga ccctgccttt tcgcagccca agtcgggtgct cgatgcgggt 60
ctgacctgcc aggggtgcttc gccatcctcg gtctccaaac ccataccttct cgtccccgga 120
accggcacca cagggtccaca gtcgttcgac tcgaactgga tccccctctc tgcgcagctg 180
ggttacacac cctgctggat ctaccccccg ccgttcatgc tcaacgacac ccaggccaac 240
acggagtaca tggccaacgc catcaccacg ctctacgctg gttcggggcaa caacaagctt 300
cccgtgctca cctgggtccca ggggtgtctg gttgcacagt ggggtctgac cttcttcccc 360
agtatcaggt ccaagggtcga tcgacttatg gcctttgcgc ccgactacaa gggcacccgtc 420
ctcgccggcc ctctcgatgc actcgcggtt agtgcaccct ccgtatggca gcaaaccacc 480
ggttcggcac tcaactaccg actccgaaac gcaggtggtc tgaccagat cgtgcccacc 540
accaacctct actcggcgac cgacgagatc gttcagcctc aggtgtccaa ctcgccactc 600
gactcatcct acctcttcaa cggaaagaac gtccaggcac aggtgtgtgt tgggcccgtg 660
ttcgtcatcg accatgcagg ctcgctcacc tcgcagttct cctacgtcgt cggtcgatcc 720
gccctgcgct ccaccacggg ccaggctcgt agtgcagact atggcattac ggactgcaac 780

ES 2 689 245 T3

```

cctcttcccg ccaatgatct gactcccgag caaaagggtcg ccgcggtctgc gctcctggcg      840
ccggcggtctg cagccatcgt ggcgggtcca aagcagaact gcgagcccga cctcatgccc      900
tacgcccgcg cctttgcagt aggcaaaagg acctgctccg gcacgtcac cccattgat      960
ggcgtggaa attctcttgc aaaaaatgta ttattcgggtg gaaaaggtaa tgacaagctg     1020
tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat ggtggagagg gggatgatct cctgaaaggc     1080
ggatatggta atgatattta tcgttatctg tcaggatatg gtcacatat tattgatgat     1140
gatgggggga aagaggataa actcagtttg gctgatattg atttccggga tgtggccttc     1200
aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat aaagctgaag gtaatgttct ttccattggt     1260
cataaaaatg gtattacatt caggaaactgg ttgaaaaag agtcaggatga tatctctaata     1320
caccagatag agcagatttt tgataaaagt ggccggataa tcacacctga ttcccttaa     1380
aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca     1440
ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaata ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt     1500
tcagctgcag gtagcttcga tgtaaagag gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg     1560
tccgtaatg ccagtgattt ttcatatgga cggaactcaa taaccctgac cacatcagca     1620
taa                                                                    1623

```

<210> 236
 <211> 540
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión CalB-HlyA1

<400> 236
 Met Leu Pro Ser Gly Ser Asp Pro Ala Phe Ser Gln Pro Lys Ser Val
 1 5 10 15
 Leu Asp Ala Gly Leu Thr Cys Gln Gly Ala Ser Pro Ser Ser Val Ser
 20 25 30
 Lys Pro Ile Leu Leu Val Pro Gly Thr Gly Thr Thr Gly Pro Gln Ser
 35 40 45
 Phe Asp Ser Asn Trp Ile Pro Leu Ser Ala Gln Leu Gly Tyr Thr Pro
 50 55 60
 Cys Trp Ile Ser Pro Pro Pro Phe Met Leu Asn Asp Thr Gln Val Asn
 65 70 75 80
 Thr Glu Tyr Met Val Asn Ala Ile Thr Thr Leu Tyr Ala Gly Ser Gly

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly
 340 345 350
 Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg
 355 360 365
 Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys
 370 375 380
 Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe
 385 390 395 400
 Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val
 405 410 415
 Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu
 420 425 430
 Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp
 435 440 445
 Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu
 450 455 460
 Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala
 465 470 475 480
 Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile
 485 490 495
 Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg
 500 505 510
 Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser
 515 520 525
 Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
 530 535 540

<210> 237
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 237
 agaggttaatt aaatgagtac aaaagatgtt aacttggtatt t 41

<210> 238
 <211> 53
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

	<400> 238	
	tgcaagagaa ttccacggc catcaatfff gcttacgtga atactacaat gac	53
5	<210> 239	
	<211> 999	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
10	<220>	
	<223> Constructo de expresión	
	<400> 239	
	tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
	agcgaataaa atttttaaac aatatacaca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
	agattttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgagtacaaa agattttaac	180
	ttggatttgg tatctgtttc gaagaaagat tcaggtgcat caccacgcat tacaagtatt	240
	tcgctatgta caccgggttg taaaacagga gctctgatgg gttgtaacat gaaaacagca	300
	acttgtcatt gtagtattca cgtaagcaaa attgatggcc gtggaaattc tcttgcaaaa	360
	aatgtattat tcgggtggaaa aggtaatgac aagctgtacg gcagtgaggg ggcagatctg	420
	cttgatgggtg gagaggggga tgatctcctg aaaggcggat atggtaatga tatttatcgt	480
	tatctgtcag gatattggta tcatattatt gatgatgatg gggggaaaga ggataaaactc	540
	agtttggctg atattgattt ccgggatgtg gccttcaagc gagaaggtaa tgacctcatc	600
	atgtataaag ctgaaggtaa tgttctttcc attggtcata aaaatgggtat tacattcagg	660
	aactggtttg aaaaagagtc aggtgatatc tctaatacacc agatagagca gatttttgat	720
	aaaagtggcc ggataatcac acctgattcc cttaaaaagg cacttgagta tcaacagcgt	780
	aataataagg caagttatgt gtatgggaat gatgcattag cctatggaag tcagggtgat	840
	cttaatccat taattaatga aatcagcaaa atcatttcag ctgcaggtag cttcgtatgt	900
	aaagaggaaa gaactgcagc ttctttattg cagttgtccg gtaatgccag tgatttttca	960
	tatggacgga actcaataac cctgaccaca tcagcataa	999
15	<210> 240	
	<211> 840	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
20	<220>	
	<223> Constructo de expresión	
	<400> 240	

ES 2 689 245 T3

atgagtacaa aagatttttaa cttggatttg gtatctgttt cgaagaaaga ttcaggtgca 60
tcaccacgca ttacaagtat ttcgctatgt acaccgggtt gtaaacacagg agctctgatg 120
ggttgtaaca tgaaaacagc aacttgatcat tgtagtattc acgtaagcaa aattgatggc 180
cgtggaaatt ctcttgcaaa aaatgtatta ttcgggtggaa aaggtaatga caagctgtac 240
ggcagtgagg gggcagatct gcttgatggg ggagaggggg atgatctcct gaaaggcgga 300
tatggtaatg atatttatcg ttatctgtca ggatatgggc atcatattat tgatgatgat 360
ggggggaaag aggataaact cagtttggct gatattgatt tccgggatgt ggccttcaag 420
cgagaaggta atgacctcat catgtataaa gctgaaggta atgttctttc cattggatcat 480
aaaaatggta ttacattcag gaactgggtt gaaaagaggt caggtgatat ctctaatac 540
cagatagagc agatttttga taaaagtggc cggataatca cacctgattc ccttaaaaag 600
gcacttgagt atcaacacgc taataataag gcaagttatg tgtatgggaa tgatgcatta 660
gcctatggaa gtcaggggtga tcttaatcca ttaattaatg aaatcagcaa aatcatttca 720
gctgcaggta gcttcgatgt taaagaggaa agaactgcag cttctttatt gcagttgtcc 780
ggtaatgcca gtgatttttc atatggacgg aactcaataa ccctgaccac atcagcataa 840

<210> 241
<211> 279
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Fusión Nisin-HlyA1

<400> 241
Met Ser Thr Lys Asp Phe Asn Leu Asp Leu Val Ser Val Ser Lys Lys
1 5 10 15

Asp Ser Gly Ala Ser Pro Arg Ile Thr Ser Ile Ser Leu Cys Thr Pro
20 25 30

Gly Cys Lys Thr Gly Ala Leu Met Gly Cys Asn Met Lys Thr Ala Thr
35 40 45

Cys His Cys Ser Ile His Val Ser Lys Ile Asp Gly Arg Gly Asn Ser
50 55 60

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

Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu

ES 2 689 245 T3

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

<210> 242

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 242

agaggttaatt aaatggccga aacaccctg 30

<210> 243

<211> 39

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 243

ES 2 689 245 T3

tgcaagagaa ttccacggc catcaatgcg cacgcgctc 39

<210> 244
<211> 2538
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 244
tccccaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tggccgaaac acccctgcgc 180
ctggagcgcc tggagcgctg cggcgatctc ctggccagcg agcggcagga gtggtgcctg 240
cgctgcgcg gcctgggccc cggcctgccg cgctgttgcc tggacggccg cgaactgccg 300
gccaccgccc tgcggcgcca gggcgacggc ctgcggtccc gcctggaccg ccgtggccac 360
gccagcggtc cgctttggct ggagcagggc gggcgagcca gcaatccggt atggctgacc 420
ctgaacggca gtcattgtct cgccgcccgt cccgacgagg tggcgaagaa catgatggc 480
ctgaccacct acgtcgacct ggtcagcctg ttgatcgagg agaaccacga cggcgcgcg 540
gaggccgaac gcctggcga taaatatggc gcgcgggtgg tcggcgcgat cccgccgttg 600
aacctctacc agttgcgcct gccggcgcg gacctcgtcc agcgcgacgc gctggtcctc 660
cgcatcgga gcgagaccag cgtggacgcc gtggtggtgg aggagtcgc gccggagaag 720
ggcgaggaaa ccgagggcgc gcgcggccc gtggacaagc cggacagcga ctccgacgag 780
tggcgggcca atcgtttcat ggacgcggtg aactattacc agcgtcgggt ccgcgccgc 840
caggcgccgc tggagaccgc cccggtgcgc atcggggtga tcgagcgga cgtcgacttc 900
gacgtccccg acttcgccga ctacctcggc ccctgcaagg cgcgcgcacc gcgtacctgc 960
ctctacgcgc gcgatgccga acgtcccgc aaccacggtt cgacggtcgc cggcatcctc 1020
gccgcgcgct gggaccaggc cggcaacagt ggcttcctgc gtgggctgga ccgcgccagc 1080
cagggtttcg aagtgatcgt cgagcgcaat tcgatgctg gcatcacgac caacgtcgcc 1140
gcctcggtga acctgggtga ggatggcgtg cgggtgctca actggagctg gggcatccac 1200
cgctcggcg ctgcgcacgt cgatggcgac gagtggtgatt cgctggtgcg ctcggtgatt 1260

ES 2 689 245 T3

gccatgagcg gctacgagga gttgctcgag gagttcttcc tctggctgcg caaggagcat 1320
 ccggacgtgc tgggtgggtcaa ctccgccggc aacggctcgt cctactccgg taccgacgaa 1380
 taccgcctgc cgtcctcctt cgtcaccgag cagttgctgg tgggtgggcgg ccaccagcgc 1440
 agcgagcgcc aaggcctggc ggtggagcgc ccggcctacg cgggtcaagcg cagcacctcg 1500
 aacgtcgaca tgcgggtgga tgtcaccgcc gccgcctgta cccatgcctc gaccctggag 1560
 cgggacgcgc ggggcgaggt gcaactgcgc acctcctatg ccacgccgat ggtcgccggc 1620
 acggtcgccc ccatgccttc cctcaaccgc cggctgcgac ccgaggagat ccgcatgctg 1680
 ctccggcgca gcgccatgac catcggcggc gactacgatt tcgagccggc cgatgccgag 1740
 gacctcaccg caccgatcct gccctcggag cgcggctacc gcctggacca ccgcgacgtc 1800
 ggccgctcgg cgcggctgga catgcagaaa gccctggacc tggcgggtgaa gagccgcgag 1860
 cgcgtgcgca ttgatggcgg tggaaattct cttgcaaaaa atgtattatt cgggtggaaaa 1920
 ggtaatgaca agctgtacgg cagtgaaggg gcagatctgc ttgatgggtg agagggggat 1980
 gatctcctga aaggcggata tggtaatgat attatcggtt atctgtcagg atatggtcat 2040
 catattattg atgatgatgg ggggaaagag gataaactca gtttggctga tattgatttc 2100
 cgggatgtgg ccttcaagcg agaaggtaat gacctcatca tgtataaagc tgaaggtaat 2160
 gttctttcca ttgggtcataa aaatggtatt acattcagga actggtttga aaaagagtca 2220
 ggtgatatct ctaatcacca gatagagcag atttttgata aaagtggccg gataatcaca 2280
 cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat caacagcgta ataataaggc aagttatgtg 2340
 tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt cagggtgatc ttaatccatt aattaatgaa 2400
 atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc ttcgatgtta aagaggaaaag aactgcagct 2460
 tctttattgc agttgtccgg taatgccagt gatttttcat atggacggaa ctcaataacc 2520
 ctgaccacat cagcataa 2538

<210> 245
 <211> 2379
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Constructo de expresión

<400> 245
 atggccgaaa caccctgcg cctggagcgc ctggagcgt gcggcgatct cctggccagc 60
 gagcggcagg agtgggtgct gcgcgtgcgc ggcctgggcg ccggcctgcc gcgcctgttg 120
 ctggacggcc gcgaactgcc ggccaccgcc ctgcggcgcg agggcgacgg cctgcggctc 180
 cgcctggacc gccgtggcca cgccagcggc ccgctttggc tggagcaggg cgggcgcagc 240
 agcaatccgg tatggctgac cctgaacggc agtcatgtgc tcgccgccgg tcccgcagag 300

ES 2 689 245 T3

gtggcgaaga acatggatgg cctgaccacc tacgtcgacc tggtcagcct gttgatcgag	360
gagaaccacg acggtcgccg ggaggccgaa cgcctggccg ataaatatgg cgcgcgggtg	420
gtcggcgcgga tcccgccgtt gaacctctac cagttgcgcc tgccggcgcg cgacctcgtc	480
cagcgcgacg cgctggctct ccgcatcggc agcgagacca gcgtggacgc cgtgggtggtg	540
gaggagtccg cgccggagaa gggcgaggaa accgaggcgg cgcgccggcc cgtggacaag	600
ccggacacg actccgacga gtggggggcc aatcgtttca tggacgcggt gaactattac	660
cagcgtcggg tccgcgcccg ccaggcgccg ctggagaccc gcccggtgcg catcgggggtg	720
atcgagcgcg acgtcgactt cgacgtctcc gacttcgccc actacctcgg cccctgcaag	780
gcgcccgcac cgcgtacctg cctctacgcg cgcgatgccg aacgtcccga caaccacggt	840
tcgacggtcg ccggcatcct cgccgcgcgc tgggaccagg gcggcaacag tggcttcctg	900
cgtgggtcgg accgcgccag ccagggtttc gaagtgatcg tcgagcgcaa ttcggatgct	960
ggcatcacgg ccaacgtcgc cgcctcgggtg aacctgggtg aggatggcgt gcgggtgctc	1020
aactggagct ggggcatcca ccgcgtcggc gctcgcgacg tcgatggcga cgaggtggat	1080
tcgctggtgc gctcggggat tgccatgagc ggctacgagg agttgctcga ggagttcttc	1140
ctctggtcgc gcaaggagca tccggacgtg ctggtgtca actccgccgg caacggctcg	1200
tcctactccg gtaccgacga ataccgcctg ccgtcctcct tcgtcaccga gcagttgctg	1260
gtggtggggc gccaccagcg cagcgagcgc caaggcctgg cggtagacga cccggcctac	1320
gcggtcaagc gcagcacctc gaacgtcgac atgcgggtgg atgtcaccgc cgccgcctgt	1380
acccatgcct cgaccctgga gcgggacgcg cggggcgagg tgcaactgcg cacctcctat	1440
gccacgccga tggtcgccgg cacggtcgcc gccatgcttt ccctcaacc gcggctcgga	1500
cccgaggaga tccgcatgct gctccggcgc agcgccatga ccatcggcgg cgactacgat	1560
ttcgagccgg ccgatgccga ggacctcacc gcaccgatcc tgccctcgga gcgcggctac	1620
cgcctggacc accgcgacgt cggccgctcg gcgcggctgg acatgcagaa agccctggac	1680
ctggcggtga agagccgcga gcgcgtgcgc attgatggcc gtggaaattc tcttgcaaaa	1740
aatgtattat tcggtgaaa aggtaatgac aagctgtacg gcagtgaggg ggcagatctg	1800
cttgatggtg gagaggggga tgatctcctg aaaggcggat atggtaatga tatttatcgt	1860
tatctgtcag gatattgtca tcatattatt gatgatgatg gggggaaaga ggataaactc	1920
agtttggtc atattgattt ccgggatgtg gccttcaagc gagaaggtaa tgacctcatc	1980
atgtataaag ctgaaggtaa tgttctttcc attggtcata aaaatggat tacattcagg	2040
aactggtttg aaaaagagtc aggtgatatc tctaatacacc agatagagca gatttttgat	2100
aaaagtggcc ggataatcac acctgattcc cttaaaaagg cacttgagta tcaacagcgt	2160
aataataagg caagtatatgt gtatgggaat gatgcattag cctatggaag tcagggtgat	2220
cttaatccat taattaatga aatcagcaaa atcatctcag ctgcaggtag cttcgatgtt	2280
aaagaggaaa gaactgcagc ttctttattg cagttgtccg gtaatgccag tgatttttca	2340
tatggacgga actcaataac cctgaccaca tcagcataa	2379

<212> PRT
<213> Artificial

<220>

5 <223> Fusión SprP-HlyA1

<400> 246

Met Ala Glu Thr Pro Leu Arg Leu Glu Arg Leu Glu Arg Cys Gly Asp
1 5 10 15

Leu Leu Ala Ser Glu Arg Gln Glu Trp Cys Leu Arg Val Arg Gly Leu
20 25 30

Gly Ala Gly Leu Pro Arg Leu Leu Leu Asp Gly Arg Glu Leu Pro Ala
35 40 45

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

Arg Gly His Ala Ser Gly Pro Leu Trp Leu Glu Gln Gly Gly Arg Ser
65 70 75 80

Ser Asn Pro Val Trp Leu Thr Leu Asn Gly Ser His Val Leu Ala Ala
85 90 95

Gly Pro Asp Glu Val Ala Lys Asn Met Asp Gly Leu Thr Thr Tyr Val
100 105 110

Asp Leu Val Ser Leu Leu Ile Glu Glu Asn His Asp Gly Arg Arg Glu
115 120 125

Ala Glu Arg Leu Ala Asp Lys Tyr Gly Ala Arg Val Val Gly Ala Ile
130 135 140

Pro Pro Leu Asn Leu Tyr Gln Leu Arg Leu Pro Ala Arg Asp Leu Val
145 150 155 160

Gln Arg Asp Ala Leu Val Leu Arg Ile Gly Ser Glu Thr Ser Val Asp
165 170 175

ES 2 689 245 T3

Ala	Val	Val	Val	Glu	Glu	Ser	Ala	Pro	Glu	Lys	Gly	Glu	Glu	Thr	Glu	180	185	190
Ala	Ala	Arg	Arg	Pro	Val	Asp	Lys	Pro	Asp	Ser	Asp	Ser	Asp	Glu	Trp	195	200	205
Ala	Ala	Asn	Arg	Phe	Met	Asp	Ala	Val	Asn	Tyr	Tyr	Gln	Arg	Arg	Val	210	215	220
Arg	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Leu	Glu	Thr	Arg	Pro	Val	Arg	Ile	Gly	Val	225	230	235
Ile	Glu	Arg	Asp	Val	Asp	Phe	Asp	Ala	Pro	Asp	Phe	Ala	Asp	Tyr	Leu	245	250	255
Gly	Pro	Cys	Lys	Ala	Pro	Ala	Pro	Arg	Thr	Cys	Leu	Tyr	Ala	Arg	Asp	260	265	270
Ala	Glu	Arg	Pro	Asp	Asn	His	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Gly	Ile	Leu	Ala	275	280	285
Ala	Arg	Trp	Asp	Gln	Gly	Gly	Asn	Ser	Gly	Phe	Leu	Arg	Gly	Leu	Asp	290	295	300
Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Phe	Glu	Val	Ile	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Asp	Ala	305	310	315
Gly	Ile	Thr	Ala	Asn	Val	Ala	Ala	Ser	Val	Asn	Leu	Val	Glu	Asp	Gly	325	330	335
Val	Arg	Val	Leu	Asn	Trp	Ser	Trp	Gly	Ile	His	Arg	Val	Gly	Ala	Arg	340	345	350
Asp	Val	Asp	Gly	Asp	Glu	Val	Asp	Ser	Leu	Val	Arg	Ser	Gly	Ile	Ala	355	360	365
Met	Ser	Gly	Tyr	Glu	Glu	Leu	Leu	Glu	Glu	Phe	Phe	Leu	Trp	Leu	Arg	370	375	380
Lys	Glu	His	Pro	Asp	Val	Leu	Val	Val	Asn	Ser	Ala	Gly	Asn	Gly	Ser	385	390	395
Ser	Tyr	Ser	Gly	Thr	Asp	Glu	Tyr	Arg	Leu	Pro	Ser	Ser	Phe	Val	Thr	405	410	415
Glu	Gln	Leu	Leu	Val	Val	Gly	Gly	His	Gln	Arg	Ser	Glu	Arg	Gln	Gly	420	425	430

ES 2 689 245 T3

Leu Ala Val Asp Asp Pro Ala Tyr Ala Val Lys Arg Ser Thr Ser Asn
 435 440 445
 Val Asp Met Arg Val Asp Val Thr Ala Ala Ala Cys Thr His Ala Ser
 450 455 460
 Thr Leu Glu Arg Asp Ala Arg Gly Glu Val His Cys Gly Thr Ser Tyr
 465 470 475 480
 Ala Thr Pro Met Val Ala Gly Thr Val Ala Ala Met Leu Ser Leu Asn
 485 490 495
 Pro Arg Leu Arg Pro Glu Glu Ile Arg Met Leu Leu Arg Arg Ser Ala
 500 505 510
 Met Thr Ile Gly Gly Asp Tyr Asp Phe Glu Pro Ala Asp Ala Glu Asp
 515 520 525
 Leu Thr Ala Pro Ile Leu Pro Ser Glu Arg Gly Tyr Arg Leu Asp His
 530 535 540
 Arg Asp Val Gly Arg Ser Ala Arg Leu Asp Met Gln Lys Ala Leu Asp
 545 550 555 560
 Leu Ala Val Lys Ser Arg Glu Arg Val Arg Ile Asp Gly Arg Gly Asn
 565 570 575
 Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu
 580 585 590
 Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp
 595 600 605
 Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly
 610 615 620
 Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu
 625 630 635 640
 Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly
 645 650 655
 Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly
 660 665 670
 His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly
 675 680 685

ES 2 689 245 T3

Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg
690 695 700

Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg
705 710 715 720

Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly
725 730 735

Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile
740 745 750

Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser
755 760 765

Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn
770 775 780

Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
785 790

<210> 247
<211> 29
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 247
ctgtattttc agggcgccga aacaccct 29

<210> 248
<211> 39
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 248
tgcaagagaa ttccacggc catcaatgcg cacgcgctc 39

<210> 249
<211> 2574
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 249

ES 2 689 245 T3

tcccaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgcaccacca ccaccaccac	180
gaaaaacctgt attttcaggc cgaaacaccc ctgcgcctgg agcgcctgga gcgctgcggc	240
gatctcctgg ccagcgagcg gcagagtggt tgcctgcgcg tgcgcggcct gggcgccggc	300
ctgccgcgcc tgttgctgga cggccgcgaa ctgccggcca ccgccctgcg gcgcgagggc	360
gacggcctgc ggctccgcct ggaccgcctt ggccacgcca ggggtccgct ttggctggag	420
cagggcgggc gcagcagcaa tccggtatgg ctgaccctga acggcagtca tgtgctcgcc	480
gccggtcccc acgaggtggc gaagaacatg gatggcctga ccacctacgt cgacctggtc	540
agcctgttga tgcaggagaa ccacgacggt cgccgggagg ccgaacgcct ggccgataaa	600
tatggcgcg cgggtggtcgg cgcgatcccc ccgttgaacc tctaccagtt gcgcctgccg	660
gcgcgcgacc tcgtccagcg cgacgcgctg gtccctccga tcggcagcga gaccagcgtg	720
gacgccgtgg tgggtgagga gtccgcgccg gagaaggcg aggaaaccga ggcggcgcg	780
cggcccgctg acaagccgga cagcgactcc gacgagtggg cggccaatcg tttcatggac	840
gcggtgaact attaccagcg tcgggtccgc gcccgccagg cgccgctgga gaccgcgccg	900
gtgcgcacatc ggggtgatcg gcgcgacgtc gacttcgacg ctcccgactt cgccgactac	960
ctcggccctt gcaaggcgcc cgcaccgcgt acctgcctct acgcgcgcga tgcgaacgt	1020
cccacaacc acggttcgac ggtcgccggc atcctcgccg cgcgctggga ccaggcgggc	1080
aacagtggct tcctgcgtgg gctggaccgc gccagccagg gtttcgaagt gatcgtcgag	1140
cgcaattcgg atgctggcat caccggccaac gtccgcgcct cgggtgaacct ggtggaggat	1200
ggcgtgcggg tgctcaactg gagctggggc atccaccgcg tcggcgctcg cgacgtcgat	1260
ggcgacgagg tggattcgct ggtgcgctcg gggattgcca tgagcggcta cgaggagtgt	1320
ctcgaggagt tcttctctctg gctgcgcaag gagcatccgg acgtgctggt ggtcaactcc	1380
gccggcaacg gctcgtccta ctccggtacc gacgaatacc gcctgccgtc ctccctcgtc	1440
accgagcagt tgctggtggt gggcgggccac cagcgacgag agcgccaagg cctggcggtg	1500
gacgaccgag cctacgcggt caagcgacg acctcgaaac tcgacatgcg ggtggatgtc	1560
accgccgccg cctgtaccga tgccctgacc ctggagcggg acgcgcgggg cgagggtgcac	1620
tgccggcacct cctatgccac gccgatggtc gccggcacgg tcgccgccat gctttccctc	1680
aaccgcgggc tgcgacccga ggagatccgc atgctgctcc ggcgacgagc catgaccatc	1740
ggcgggcgact acgatttcga gccggccgat gccgaggaac tcaccgcacc gatcctgccc	1800
tcggagcgcg gctaccgcct ggaccaccgc gacgtcggcc gctcggcgcg gctggacatg	1860
cagaaagccc tggacctggc ggtgaagagc cgcgagcgcg tgcgcattga tggccgtgga	1920

ES 2 689 245 T3

aattctcttg caaaaaatgt attattcggg ggaaaaggta atgacaagct gtacggcagt 1980
gagggggcag atctgcttga tgggtggagag ggggatgatc tcctgaaagg cggatatggt 2040
aatgatattt atcgttatct gtcaggatat ggtcatcata ttattgatga tgatgggggg 2100
aaagaggata aactcagttt ggctgatatt gatttcgggg atgtggcctt caagcgagaa 2160
ggtaatgacc tcatcatgta taaagctgaa ggtaatgttc tttccattgg tcataaaaat 2220
ggtattacat tcaggaactg gtttgaaaaa gagttaggtg atatctctaa tcaccagata 2280
gagcagattt ttgataaaag tggccggata atcacacctg attcccttaa aaaggcactt 2340
gagtatcaac agcgtataa taaggcaagt tatgtgtatg ggaatgatgc attagcctat 2400
ggaagtcagg gtgatcttaa tccattaatt aatgaaatca gcaaaatcat ttcagctgca 2460
ggtagcttcg atgttaaaga ggaaagaact gcagcttctt tattgcagtt gtccggtaat 2520
gccagtgatt tttcatatgg acggaactca ataaccctga ccacatcagc ataa 2574

<210> 250
<211> 2415
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 250
atgcaccacc accaccacca cgaaaacctg tattttcagg ccgaaacacc cctgcgcctg 60
gagcgctggg agcgtgctgg cgatctcctg gccagcgagc ggcaggagtg gtgcctgcgc 120
gtgcgcggcc tgggcgcggg cctgccgcgc ctgttgettg acggccgcga actgccggcc 180
accgccctgc ggcgcgaggg cgacggcctg cggctccgcc tggaccgccg tggccacgcc 240
agcggtcctg tttggctgga gcaggcgagg cgacgcagca atccggtatg gctgaccctg 300
aacggcagtc atgtgctcgc cgccggtccc gacgaggtgg cgaagaacat ggatggcctg 360
accacctacg tcgacctggt cagcctgttg atcgaggaga accacgacgg tcgccgggag 420
gccgaacgcc tggccgataa atatggcgcg cgggtgggtg gcgcgatccc gccgttgaac 480
ctctaccagt tgcgcctgcc ggcgcgcgac ctctccagc gcgacgcgct ggtcctccgc 540
atcggcagcg agaccagcgt ggacgcctg gtggtggagg agtccgcgcc ggagaagggc 600
gaggaaccg aggcggcgcg ccggcccgtg gacaagccgg acagcgactc cgacgagtgg 660
gcggccaatc gtttcatgga cgcggtgaac tattaccagc gtcgggtccg cggccgccag 720
gcgccgctgg agaccgccc ggtgcgcata ggggtgatcg agcgcgacgt cgacttcgac 780
gctcccgact tcgcgacta cctcgcccc tgcaaggcgc ccgcaccgcg tacctgcctc 840
tacgcgcgcg atgccgaac tcccgacaac cacggttcga cggtcgcccg catcctcgcc 900

ES 2 689 245 T3

gcgcgcctggg accagggcg caacagtggc ttctctgcgtg ggctggaccg cgccagccag 960
 ggtttcgaag tgatcgctga gcgcaattcg gatgctggca tcacggccaa cgtcgccgcc 1020
 tcggtgaacc tggaggagga tggcgtgcgg gtgctcaact ggagctgggg catccaccgc 1080
 gtcgcgctc gcgacgtcga tggcgacgag gtggattcgc tgggtgcgctc ggggattgcc 1140
 atgagcggct acgaggagtt gctcgaggag ttcttcctct ggctgcgcaa ggagcatccg 1200
 gacgtgctgg tggtaactc cgccggcaac ggctcgtcct actccggtac cgacgaatac 1260
 cgcctgccgt cctccttcgt caccgagcag ttgctgggtg tgggcggcca ccagcgagc 1320
 gagcgccaag gcctggcggt ggacgaccgc gcctacgcgg tcaagcgag cacctcgaac 1380
 gtcgacatgc ggtgggatgt caccgcccgc gcctgtaccc atgcctcgac cctggagcgg 1440
 gacgcgcggg gcgaggtgca ctgcggcacc tcctatgcca cgccgatggc cgccggcacg 1500
 gtcgcccga tgccttcct caaccgcgg ctgcgaccgc aggatccg catgctgctc 1560
 cggcgagcgc ccatgaccat cggcgggcgc tacgatttcg agccggccga tgccgaggac 1620
 ctaccgcac cgatcctgcc ctcgagcgc ggctaccgcc tggaccaccg cgacgtcggc 1680
 cgctcgcggc ggctggacat gcagaaagcc ctggacctgg cggatgaagag ccgcgagcgc 1740
 gtgcgcattg atggcgtg aaattctctt gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagg 1800
 aatgacaagc tgtaaggcag tgagggggca gatctgcttg atggtggaga ggggatgat 1860
 ctctgaaag gcggatatg taatgatatt tatcgttacc tgtcaggata tggcatcat 1920
 attattgatg atgatgggg gaaagaggat aaactcagtt tggctgatat tgatttcgg 1980
 gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac ctcatcatgt ataaagctga aggtaatgt 2040
 ctttccattg gtcataaaaa tggattaca ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcagg 2100
 gatattctta atcaccagat agagcagatt tttgataaaa gtggccggat aatcacacct 2160
 gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa cagcgtata ataaggcaag ttatgtgtat 2220
 gggaatgatg cattagccta tggaagtcag ggtgatctta atccattaat taatgaaatc 2280
 agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct 2340
 ttattgcagt tgcgggtaa tgccagtgat tttcatatg gacggaactc aataaccctg 2400
 accacatcag cataa 2415

<210> 251
 <211> 805
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión SprP-HlyA1

<400> 251

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Asp Val Asp Phe Asp Ala Pro Asp Phe Ala Asp Tyr Leu Gly Pro Cys
 260 265 270

Lys Ala Pro Ala Pro Arg Thr Cys Leu Tyr Ala Arg Asp Ala Glu Arg
 275 280 285

Pro Asp Asn His Gly Ser Thr Val Ala Gly Ile Leu Ala Ala Arg Trp
 290 295 300

Asp Gln Gly Gly Asn Ser Gly Phe Leu Arg Gly Leu Asp Arg Ala Ser
 305 310 315 320

Gln Gly Phe Glu Val Ile Val Glu Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ile Thr
 325 330 335

Ala Asn Val Ala Ala Ser Val Asn Leu Val Glu Asp Gly Val Arg Val
 340 345 350

Leu Asn Trp Ser Trp Gly Ile His Arg Val Gly Ala Arg Asp Val Asp
 355 360 365

Gly Asp Glu Val Asp Ser Leu Val Arg Ser Gly Ile Ala Met Ser Gly
 370 375 380

Tyr Glu Glu Leu Leu Glu Glu Phe Phe Leu Trp Leu Arg Lys Glu His
 385 390 395 400

Pro Asp Val Leu Val Val Asn Ser Ala Gly Asn Gly Ser Ser Tyr Ser
 405 410 415

Gly Thr Asp Glu Tyr Arg Leu Pro Ser Ser Phe Val Thr Glu Gln Leu
 420 425 430

Leu Val Val Gly Gly His Gln Arg Ser Glu Arg Gln Gly Leu Ala Val
 435 440 445

Asp Asp Pro Ala Tyr Ala Val Lys Arg Ser Thr Ser Asn Val Asp Met
 450 455 460

Arg Val Asp Val Thr Ala Ala Ala Cys Thr His Ala Ser Thr Leu Glu
 465 470 475 480

Arg Asp Ala Arg Gly Glu Val His Cys Gly Thr Ser Tyr Ala Thr Pro
 485 490 495

Met Val Ala Gly Thr Val Ala Ala Met Leu Ser Leu Asn Pro Arg Leu
 500 505 510

ES 2 689 245 T3

Arg Pro Glu Glu Ile Arg Met Leu Leu Arg Arg Ser Ala Met Thr Ile
 515 520 525
 Gly Gly Asp Tyr Asp Phe Glu Pro Ala Asp Ala Glu Asp Leu Thr Ala
 530 535 540
 Pro Ile Leu Pro Ser Glu Arg Gly Tyr Arg Leu Asp His Arg Asp Val
 545 550 555 560
 Gly Arg Ser Ala Arg Leu Asp Met Gln Lys Ala Leu Asp Leu Ala Val
 565 570 575
 Lys Ser Arg Glu Arg Val Arg Ile Asp Gly Arg Gly Asn Ser Leu Ala
 580 585 590
 Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser
 595 600 605
 Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys
 610 615 620
 Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His
 625 630 635 640
 His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala
 645 650 655
 Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu
 660 665 670
 Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn
 675 680 685
 Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser
 690 695 700
 Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr
 705 710 715 720
 Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys
 725 730 735
 Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly
 740 745 750
 Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala

ES 2 689 245 T3

755

760

765

Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln
770 775 780

Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr
785 790 795 800

Leu Thr Thr Ser Ala
805

<210> 252
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 252
agaggttaatt aaatggccga aacaccctg 30

<210> 253
<211> 27
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 253
gtgacggcca tcaatgcgca cgcgctc 27

<210> 254
<211> 2556
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 254
tcccaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggccgaaac acccctgcgc 180
ctggagcgcc tggagcgctg cggcgatctc ctggccagcg agcggcagga gtggtgcctg 240
cgcgtgcgcg gcctgggcgc cggcctgccg cgcctgttgc tggacggccg cgaactgccg 300
gccaccgccc tgcggcgcgga gggcgacggc ctgcggctcc gcctggaccg ccgtggccac 360
gccagcggtc cgttttggt ggagcagggc gggcgagca gcaatccggt atggctgacc 420
ctgaacggca gtcattgtct cgcgcgggt cccgacgagg tggcgaagaa catggatggc 480

ES 2 689 245 T3

ctgaccacct acgtcgacct ggtcagcctg ttgatcgagg agaaccacga cggtcgccgg 540
 gaggccgaac gcctggccga taaatatggc gcgcgggtgg tcggcgcgat cccgccgttg 600
 aacctctacc agttgcgcct gccggcgcg cacctcgcc agcgcgacgc gctggtcctc 660
 cgcacgcgca gcgagaccag cgtggacgcc gtggtggtgg aggagtccgc gccggagaag 720
 ggcgagga aa ccgaggcggc gcgccggccc gtggacaagc cggacagcga ctccgacgag 780
 tgggcggcca atcgtttcat ggacgcgggtg aactattacc agcgtcggtt ccgcgccgcg 840
 caggcgccgc tggagaccgc cccggtgccc atcggggtga tcgagcgcg cgtcgacttc 900
 gacgtccccg acttcgccga ctacctggc ccctgcaagg cggccgcacc gcgtacctgc 960
 ctctacgcgc gcgatgccga acgtcccgac aaccacggtt cgacggtcgc cggcatcctc 1020
 gccgcgcgct gggaccaggc cggcaacagt ggcttcctgc gtgggctgga ccgcgccagc 1080
 cagggtttcg aagtgatcgt cgagcgcaat tcggatgctg gcatcacggc caacgtcgcc 1140
 gcctcggtga acctgggtga ggatggcgtg cgggtgctca actggagctg gggcatccac 1200
 cgctcgggc ctgcgcagct cgatggcgac gaggtggatt cgctgggtgc ctcggggatt 1260
 gccatgagcg gctacgagga gttgctcgag gagttcttc tctggctgcg caaggagcat 1320
 ccggacgtgc tgggtggtaa ctccgccgc aacggctcgt cctactccg taccgacgaa 1380
 taccgcctgc cgtcctcctt cgtcaccgag cagttgctgg tggggggcg ccaccagcg 1440
 agcgagcgcc aaggcctggc ggtggacgac ccggcctacg cggtaagcg cagcacctcg 1500
 aacgtcgaca tgcgggtgga tgtcaccgcc gccgcctgta cccatgcctc gaccctggag 1560
 cgggacgcgc ggggcgaggt gactgcggc acctcctatg ccacgccgat ggtcgccggc 1620
 acggtcgccg ccatgcttcc cctcaaccgc cggctgcgac ccgaggagat ccgcatgctg 1680
 ctccggcgca gcgccatgac catcgccggc gactacgatt tcgagccggc cgatgccgag 1740
 gacctcaccg caccgatcct gccctcgag cgcggtacc gcctggacca ccgcgacgtc 1800
 ggccgctcgc cgcggtgga catgcagaaa gccctggacc tggcggtgaa gagccgcgag 1860
 cgctgcgcga ttgatggcg tcaccaccac caccaccag gaaattctct tgcaaaaaat 1920
 gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt 1980
 gatggtggag agggggatga tctcctgaaa ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat 2040
 ctgtcaggat atggtcatca tattattgat gatgatggg ggaagagga taaactcagt 2100
 ttggctgata ttgatttcgc ggatgtggcc ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg 2160
 tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa atggtattac attcaggaac 2220
 tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa 2280
 agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat 2340
 aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct atggaagtca gggtagctt 2400
 aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa 2460
 gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggta atgccagtga tttttcatat 2520
 ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataa 2556

<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

5

<400> 255

atggccgaaa caccocctgcg cctggagcgc ctggagcgct gcggcgatct cctggccagc	60
gagcggcagg agtgggtgcct gcgcgtgcgc ggccctgggcg ccggcctgcc gcgcctgttg	120
ctggacggcc gcgaactgcc ggccaccgcc ctgcggcgcg agggcgacgg cctgcggctc	180
gccttgacc gccgtggcca cgccagcggc ccgctttggc tggagcaggg cgggcgcagc	240
agcaatccgg tatggctgac cctgaacggc agtcatgtgc tcgccgccgg tcccgcagag	300
gtggcgaaga acatggatgg cctgaccacc tacgtcgacc tggtcagcct gttgatcgag	360
gagaaccacg acggtcgccg ggaggccgaa cgccctggccg ataaatatgg cgcgcgggtg	420
gtcggcgcca tcccgcctgt gaacctctac cagtgcgcgc tgcggcgcg cgacctcgtc	480
cagcgcgacg cgctggctct ccgcacgcgc agcgagacca gcgtggacgc cgtgggtggtg	540
gaggagtccg cgccggagaa gggcgaggaa accgaggcgg cgcgccggcc cgtggacaag	600
ccggacagcg actccgacga gtggggcgcc aatcgcttca tggacgcggc gaactattac	660
cagcgtcggg tccgcgcccg ccaggcgcgc ctggagaccc gcccggtgcg catcggggtg	720
atcgagcgcg acgtcgactt cgacgcctcc gacttcgcgc actacctcg cccctgcaag	780
gcgcccgcac gcgctacctg cctctacgcg cgcgatgccg aacgtcccga caaccacggt	840
tcgacggtcg ccggcatcct cgccgcgcgc tgggaccagg gcggcaacag tggcttcctg	900
cgtgggtggt accgcgccag ccagggtttc gaagtgcgc tcgagcgcaa ttcggtgct	960
ggcatcacgg ccaacgtcgc cgccctcggtg aacctggtg aggatggcgt gcgggtgctc	1020
aactggagct ggggcaccca ccgcgtcggc gctcgcgacg tcgatggcga cgaggtggat	1080
tcgctggtgc gctcggggat tgccatgagc ggctacgagg agttgctcga ggagttcttc	1140
ctctggctgc gcaaggagca tccggacgtg ctggtggtca actccgccgg caacggctcg	1200
tcctactccg gtaccgacga ataccgcctg ccgtcctcct tcgtcaccga gcagttgctg	1260
gtggtgggcg gccaccagcg cagcgagcgc caaggcctgg cgggtggacga cccggcctac	1320
gcggtcaagc gcagcacctc gaacgtcgac atgcgggtg atgtcaccgc cgccgcctgt	1380

ES 2 689 245 T3

acccatgcct cgaccctgga gcgggacgcg cggggcgagg tgcactgcg caccctctat 1440
 gccacgccga tggctgccgg caccgtcgcc gccatgcttt ccctcaaccc gcggctgcga 1500
 cccgaggaga tccgcatgct gctccggcgc agcgccatga ccatcggcgg cgactacgat 1560
 ttcgagccgg ccgatgccga ggacctcacc gcaccgatcc tgccctcgga gcgcggctac 1620
 cgcctggacc accgcgacgt cggccgctcg gcgcggctgg acatgcagaa agccctggac 1680
 ctggcggtga agagccgcga gcgcgtgcgc attgatggcc gtcaccacca ccaccaccac 1740
 ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc 1800
 agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga gagggggatg atctcctgaa aggcggatat 1860
 ggtaatgata tttatcgtaa tctgtcagga tatggtcatc atattattga tgatgatggg 1920
 gggaaagagg ataaactcag tttggctgat attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga 1980
 gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa 2040
 aatggtatta cattcaggaa ctggtttgaa aaagagtcag gtgatattct taatcaccag 2100
 atagagcaga tttttgataa aagtggccgg ataatacacac ctgattccct taaaaaggca 2160
 cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc 2220
 tatggaagtc aggggtgatct taatccatta attaataaaa tcagcaaaaat catttcagct 2280
 gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaaga actgcagctt ctttattgca gttgtccggt 2340
 aatgccagtg atttttcata tggacggaac tcaataaccc tgaccacatc agcataa 2397

<210> 256
 <211> 798
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión SprP-HlyA1

<400> 256
 Met Ala Glu Thr Pro Leu Arg Leu Glu Arg Leu Glu Arg Cys Gly Asp
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Ser Glu Arg Gln Glu Trp Cys Leu Arg Val Arg Gly Leu
 20 25 30

Gly Ala Gly Leu Pro Arg Leu Leu Leu Asp Gly Arg Glu Leu Pro Ala
 35 40 45

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

Arg Gly His Ala Ser Gly Pro Leu Trp Leu Glu Gln Gly Gly Arg Ser

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Gly Ile Thr Ala Asn Val Ala Ala Ser Val Asn Leu Val Glu Asp Gly
 325 330 335
 Val Arg Val Leu Asn Trp Ser Trp Gly Ile His Arg Val Gly Ala Arg
 340 345 350
 Asp Val Asp Gly Asp Glu Val Asp Ser Leu Val Arg Ser Gly Ile Ala
 355 360 365
 Met Ser Gly Tyr Glu Glu Leu Leu Glu Glu Phe Phe Leu Trp Leu Arg
 370 375 380
 Lys Glu His Pro Asp Val Leu Val Val Asn Ser Ala Gly Asn Gly Ser
 385 390 395 400
 Ser Tyr Ser Gly Thr Asp Glu Tyr Arg Leu Pro Ser Ser Phe Val Thr
 405 410 415
 Glu Gln Leu Leu Val Val Gly Gly His Gln Arg Ser Glu Arg Gln Gly
 420 425 430
 Leu Ala Val Asp Asp Pro Ala Tyr Ala Val Lys Arg Ser Thr Ser Asn
 435 440 445
 Val Asp Met Arg Val Asp Val Thr Ala Ala Ala Cys Thr His Ala Ser
 450 455 460
 Thr Leu Glu Arg Asp Ala Arg Gly Glu Val His Cys Gly Thr Ser Tyr
 465 470 475 480
 Ala Thr Pro Met Val Ala Gly Thr Val Ala Ala Met Leu Ser Leu Asn
 485 490 495
 Pro Arg Leu Arg Pro Glu Glu Ile Arg Met Leu Leu Arg Arg Ser Ala
 500 505 510
 Met Thr Ile Gly Gly Asp Tyr Asp Phe Glu Pro Ala Asp Ala Glu Asp
 515 520 525
 Leu Thr Ala Pro Ile Leu Pro Ser Glu Arg Gly Tyr Arg Leu Asp His
 530 535 540
 Arg Asp Val Gly Arg Ser Ala Arg Leu Asp Met Gln Lys Ala Leu Asp
 545 550 555 560
 Leu Ala Val Lys Ser Arg Glu Arg Val Arg Ile Asp Gly Arg His His
 565 570 575

ES 2 689 245 T3

His His His His Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly
 580 585 590
 Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp
 595 600 605
 Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile
 610 615 620
 Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly
 625 630 635 640
 Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val
 645 650 655
 Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly
 660 665 670
 Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp
 675 680 685
 Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile
 690 695 700
 Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala
 705 710 715 720
 Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn
 725 730 735
 Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn
 740 745 750
 Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu
 755 760 765
 Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp
 770 775 780
 Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
 785 790 795

<210> 257

<211> 29

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 257

agaggaatt aaatggatgg cctgaccac 29

<210> 258

<211> 39

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

5 <400> 258
tgcaagagaa ttccacggc catcaatgcg cacgcgctc 39

<210> 259

<211> 2226

10 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Constructo de expresión

15 <400> 259
tcccaaaact catgtttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggatggcct gaccacctac 180
gtcgcacctgg tcagcctggt gatcgaggag aaccacgacg gtcgccggga ggccgaacgc 240
ctggccgata aatatggcgc gcgggtggtc ggcgcgatcc cgccgttgaa cctctaccag 300
ttgcgcctgc cgcgcgcgca cctcgctccag cgcgacgcgc tggctcctccg catcggcagc 360
gagaccagcg tggacgccgt ggtggtggag gagtccgcgc cggagaaggc cgaggaaacc 420
gaggcgggcg gccggcccggt ggacaagccg gacacgcgact ccgacgagtg ggcggccaat 480
cgtttcatgg acgcgggtgaa ctattaccag cgtcgggtcc gcgcccgcca ggcgcgctg 540
gagaccgcgc cggtgcgcat cggggtgatc gacgcgcgac tcgacttcga cgctcccgac 600
ttcgccgact acctcgggcc ctgcaaggcg cccgcaccgc gtacctgcct ctacgcgcgc 660
gatgccgaac gtcccgacaa ccacggttcg acggtcgccg gcacccctgc cgcgcgctgg 720
gaccaggggc gcaacagtgg cttcctgcgt gggctggacc gcgccagcca gggtttcgaa 780
gtgatcgctg agcgcaattc ggatgctggc atcacggcca acgtcgccgc ctcggtgaac 840
ctggtggagg atggcgctgc ggtgctcaac tggagctggg gcacccaccg cgtcggcgct 900
cgcgacgtcg atggcgacga ggtggattcg ctggtgcgct cggggattgc catgagcggc 960
tacgaggagt tgctcgagga gttcttcctc tggctgcgca aggagcatcc ggacgtgctg 1020
gtggtcaact ccgccggcaa cggctcgtcc tactccggtg ccgacgaata ccgcctgccg 1080

ES 2 689 245 T3

tcctccttcg tcaccgagca gttgctggtg gtggcgggcc accagcgag cgagcgccaa 1140
ggcctggcgg tggacgaccc ggcctacgcg gtcaagcgca gcacctcgaa cgtcgacatg 1200
cgggtggatg tcaccgccgc cgcctgtacc catgcctcga ccctggagcg ggacgcgcgg 1260
ggcgaggtgc actgcccgcac ctccatgccc acgcccgatgg tcgcccggcac ggtcgccgcc 1320
atgctttccc tcaaccgcgc gctgcgaccc gaggagatcc gcatgctgct ccggcgagcg 1380
gccatgacca tcggcgggcg ctacgatttc gagccggccg atgccgagga cctcaccgca 1440
ccgatcctgc cctcgagcg cggctaccgc ctggaccacc gcgacgtcgg ccgctcggcg 1500
cggctggaca tgcagaaagc cctggacctg gcggtgaaga gccgcgagcg cgtgcgcatt 1560
gatggccgtg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag 1620
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa 1680
ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat 1740
gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt ttggtgata ttgatttccg ggatgtggcc 1800
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt 1860
ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaag aagagtcagg tgatatctct 1920
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt 1980
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat 2040
gcattagcct atggaagtca gggtagctt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc 2100
atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag 2160
ttgtccggtg atgccagtga ttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca 2220
gcataa 2226

<210> 260
<211> 2226
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 260
tcccaaaact catgttggtg aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggatggcct gaccacctac 180
gtcgacctgg tcagcctggt gatcgaggag aaccacgacg gtcgccggga ggccgaacgc 240
ctggccgata aatatggcgc ggggtggtc ggcgcgatcc cgccgttgaa cctctaccag 300
ttgcgcctgc cggcgcgca cctcgccag cgcgacgcgc tggtcctccg catcggcagc 360
gagaccagcg tggacgccgt ggtggtggag gagtccgcgc cggagaaggg cgaggaaacc 420

ES 2 689 245 T3

gaggcgggcgc gccggcccggt ggacaagccg gacagcgact ccgacgagtg ggcggccaat 480
cgtttcatgg acgcggtgaa ctattaccag cgtcgggtcc gcgcccgcca ggcgcgctg 540
gagaccggcc cgggtgcgcat cggggtgatc gagcgcgacg tcgacttcga cgctcccgac 600
ttcgccgact acctcgggcc ctgcaaggcg cccgcaccgc gtacctgcct ctacgcgcgc 660
gatgccgaac gtcccgacaa ccacggttcg acggtcgccc gcatacctcgc cgcgcgctgg 720
gaccagggcg gcaacagtgg cttcctgcgt gggctggacc gcgccagcca gggtttcgaa 780
gtgatcgtcg agcgcaattc ggatgctggc atcacggcca acgtcgcgcg ctcggtgaac 840
ctggtggagg atggcgtgcg ggtgctcaac tggagctggg gcataccacc cgtcggcgct 900
cgcgacgtcg atggcgacga ggtggattcg ctggtgcgct cggggattgc catgagcggc 960
tacgaggagt tgctcgagga gttcttcctc tggctgcgca aggagcatcc ggacgtgctg 1020
gtggtcaact ccgccggcaa cggctcgtcc tactccggtc ccgacgaata ccgcctgccg 1080
tcctccttcg tcaccgagca gttgctggtg gtggcgggcc accagcgagc cgagcgccaa 1140
ggcctggcgg tggacgaccc ggctacgcg gtcaagcgca gcacctcgaa cgtcgacatg 1200
cgggtgggatg tcaccggcgc cgcctgtacc catgcctcga ccctggagcg ggacgcgcgg 1260
ggcgagggtgc actgcggcac ctctatgcc acgccgatgg tcgccggcac ggtcgcgcgc 1320
atgctttccc tcaaccgcgc gctgcgaccc gaggagatcc gcatgctgct ccggcgacgc 1380
gccatgacca tcggcgggcga ctacgatttc gagccggccg atgccgagga cctcacgcga 1440
ccgatcctgc cctcggagcg cggctaccgc ctggaccacc gcgacgtcgg ccgctcggcg 1500
cggctggaca tgcagaaagc cctggacctg cgggtgaaga gccgcgagcg cgtgcgcatt 1560
gatggccgtg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag 1620
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa 1680
ggcgggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat 1740
gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttcgg ggatgtggcc 1800
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt 1860
ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct 1920
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt 1980
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat 2040
gcattagcct atggaagtca gggatgattt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc 2100
atctcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag 2160
ttgtccggtg atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca 2220
gcataa 2226

<210> 261
<211> 688
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Fusión SprP-HlyA1

<400> 261

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

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

Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu
485 490 495

Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn
500 505 510

Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp
515 520 525

Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg
530 535 540

Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala
545 550 555 560

Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg
565 570 575

Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu
580 585 590

Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys
595 600 605

Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr
610 615 620

Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu
625 630 635 640

Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val
645 650 655

Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala
660 665 670

Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
675 680 685

<210> 262

<211> 27

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 262

agaggttaatt aaatggtgcg catcggg 27

<210> 263

<211> 39

<212> ADN

<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

5 <400> 263
tgcaagagaa ttccacggc catcaatgcg cacgcgctc 39

10 <210> 264
<211> 1836
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Constructo de expresión

<400> 264
tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggcgcgcat cggggtgatc 180
gagcgcgacg tgcacttcga cgctcccgc ttcgcgcgact acctcggccc ctgcaaggcg 240
cccgcacccg gtacctgcct ctacgcgcgc gatgccgaac gtcccgacaa ccacggttcg 300
acggtcgccg gcatcctcgc cgcgcgctgg gaccagggcg gcaacagtgg cttcctgcgt 360
gggctggacc gcgccagcca gggtttcgaa gtgatcgctc agcgcaattc ggatgctggc 420
atcacggcca acgtcgccgc ctcggtgaac ctggtggagg atggcgctgc ggtgctcaac 480
tggagctggg gcatccaccg cgtcggcgct cgcgacgtcg atggcgacga ggtggattcg 540
ctggtgcgct cggggattgc catgagcggc tacgaggagt tgctcgagga gttcttcctc 600
tggctgcgca aggagcatcc ggacgtgctg gtggtcaact ccgccggcaa cggctcgtcc 660
tactccggta ccgacgaata ccgcctgccg tcctccttcg tcaccgagca gttgctggtg 720
gtggcgccgc accagcgag cgagcgccaa ggcctggcgg tggacgaccc ggcctacgcg 780
gtcaagcgca gcacctcgaa cgtcgacatg cgggtggatg tcaccgccgc cgcctgtacc 840
catgcctcga ccctggagcg ggacgcgcgg ggcgaggtgc actgcggcac ctcctatgcc 900
acgccgatgg tcgccggcac ggtcgccgcc atgctttccc tcaaccgcg gctgcgaccc 960
gaggagatcc gcatgctgct ccggcgagc gccatgacca tcggcggcga ctacgatttc 1020
gagccggccg atgccgagga cctcacgcga ccgatcctgc cctcggagcg cggctaccgc 1080

ES 2 689 245 T3

ctggaccacc gcgacgtcgg ccgctcggcg cggctggaca tgcagaaagc cctggacctg 1140
 gcggtgaaga gccgcgagcg cgtgcgcatt gatggccgtg gaaattctct tgcaaaaaat 1200
 gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt 1260
 gatggtggag aggggggatga tctcctgaaa ggccgatatg gtaatgatat ttatcgttat 1320
 ctgtcaggat atggtcatca tattattgat gatgatgggg ggaaagagga taaactcagt 1380
 ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg 1440
 tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt ggtcataaaa atggtattac attcaggaac 1500
 tggtttgaaa aagagtcagg tgatatctct aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa 1560
 agtggccgga taatcacacc tgattccctt aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat 1620
 aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat gcattagcct atggaagtca gggatgatctt 1680
 aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa 1740
 gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag ttgtccggtg atgccagtga tttttcatat 1800
 ggacggaact caataaccct gaccacatca gcataa 1836

<210> 265
 <211> 1677
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Constructo de expresión

<400> 265
 atggtgcgca tcgggggtgat cgagcgcgac gtcgacttcg acgctcccga cttcgccgac 60
 tacctcggcc cctgcaaggc gccgcacccg cgtacctgcc tctacgcgcg cgatgccgaa 120
 cgtcccgaca accacgggtc gacggtcgcc ggcacctcgc ccgcgcgctg ggaccagggc 180
 ggcaacagtg gcttcctcgc tgggctggac cgcgccagcc agggtttcga agtgatcgtc 240
 gagcgcaatt cggatgctgg catcacggcc aacgtcgccg cctcggtgaa cctggtggag 300
 gatggcgtgc gggtgctcaa ctggagctgg ggcattccacc gcgtcggcgc tcgcgacgtc 360
 gatggcgacg aggtggattc gctggtgcgc tcggggattg ccatgagcgc ctacgaggag 420
 ttgctcgagg agttcttcct ctggctgcgc aaggagcatc cggacgtgct ggtggtcaac 480
 tccgccggca acggctcgtc ctactccggt accgacgaat accgcctgcc gtcctccttc 540
 gtcaccgagc agttgctggt ggtggggcgc caccagcgca gcgagcgcca aggcctggcg 600
 gtggacgacc cggcctacgc ggtcaagcgc agcacctcga acgtcgacat gcgggtggat 660
 gtcaccgccg ccgcctgtac ccatgcctcg accctggagc gggacgcgcg gggcgagggtg 720
 cactgcggca cctcctatgc cacgccgatg gtcgccggca cggtcgccgc catgctttcc 780
 ctcaaccgcg ggctgcgacc cgaggagatc cgcattgctgc tccggcgagc cgccatgacc 840

ES 2 689 245 T3

atcggcggcg actacgattt cgagccggcc gatgccgagg acctcaccgc accgatcctg 900
ccctcggagc gcggctaccg cctggaccac cgcgacgtcg gccgctcggc gcggctggac 960
atgcagaaag ccctggacct ggcgggaag agccgcgagc gcgtgcgcat tgatggccgt 1020
ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc 1080
agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga gagggggatg atctcctgaa aggcggatat 1140
ggtaatgata tttatcgtaa tctgtcagga tatggtcatc atattattga tgatgatggg 1200
gggaaagagg ataaactcag tttggctgat attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga 1260
gaaggaatg acctcatcat gtataaagct gaaggaatg ttctttccat tggtcataaa 1320
aatggtatta cattcaggaa ctgggttgaa aaagagtcag gtgatattct taatcaccag 1380
atagagcaga tttttgataa aagtggccgg ataatacacac ctgattccct taaaaaggca 1440
cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc 1500
tatggaagtc aggggtgatct taatccatta attaataaaa tcagcaaaat catttcagct 1560
gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga actgcagctt ctttattgca gttgtccggt 1620
aatgccagtg atttttcata tggacggaac tcaataaccc tgaccacatc agcataa 1677

<210> 266
<211> 558
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Fusión SprP-HlyA1

<400> 266
Met Val Arg Ile Gly Val Ile Glu Arg Asp Val Asp Phe Asp Ala Pro
1 5 10 15
Asp Phe Ala Asp Tyr Leu Gly Pro Cys Lys Ala Pro Ala Pro Arg Thr
20 25 30
Cys Leu Tyr Ala Arg Asp Ala Glu Arg Pro Asp Asn His Gly Ser Thr
35 40 45
Val Ala Gly Ile Leu Ala Ala Arg Trp Asp Gln Gly Gly Asn Ser Gly
50 55 60
Phe Leu Arg Gly Leu Asp Arg Ala Ser Gln Gly Phe Glu Val Ile Val
65 70 75 80
Glu Arg Asn Ser Asp Ala Gly Ile Thr Ala Asn Val Ala Ala Ser Val
85 90 95

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp
 355 360 365
 Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile
 370 375 380
 Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly
 385 390 395 400
 Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val
 405 410 415
 Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly
 420 425 430
 Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp
 435 440 445
 Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile
 450 455 460
 Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala
 465 470 475 480
 Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn
 485 490 495
 Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn
 500 505 510
 Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu
 515 520 525
 Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp
 530 535 540
 Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
 545 550 555

<210> 267

<211> 29

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 267

agaggttaatt aaatgccccg ttcatcgt 29

<210> 268

<211> 48

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

	<400> 268	
	tgcaagagaa ttccacggc catcaatggg gttcctgaag acgaatac	48
5	<210> 269	
	<211> 2157	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
10	<220>	
	<223> Constructo de expresión	
	<400> 269	
	tcccaaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
	agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
	agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgccccgttc gatcgtcatc	180
	gtccacggct ggagcgacga ttccaagtcg ttccgccgcc tcgccgagca gttggaagcc	240
	tggttcggca gcgcgccgac gcagatccgc ctaccgcact ggatctccct gcaggacgac	300
	gtcacctacg ccgacctcgc cgccgccctg gatcgcgctt ggaccgccca gggactgtcg	360
	cgggcaccgc gacaggttga cgtggtggtg cacagcaccg gcacctggt gctgcgcgac	420
	tggctgaccc gccacttcga ccccgccagc gcgcgggtca agcgcttcct gatgctcgcc	480
	ccggccaact tcggctcgcc gctggcgcac aagggaagct ccttcacggt tcgcgtgctg	540
	aaaggctgga accgcttcgt cgggcagacc ggacccagg tgctgaagg actggagctg	600
	ggctcgccgt actcctggca actcgccgag cgcgacctgt tcggcgccga ggcctggtac	660
	ggcgccgacc gcctgctcgc caccgtgctg gtgggcaatg tcggctacag cggcgtcgaa	720
	gccatcgcca acgaggccgg cagcgacggc actgtgcgga tcgccacggc gaacctcaac	780
	gcctgcgcgc tgagcctcga actggatgtc cgccagcgcg ccaggcccggt ctggcgccctg	840
	gaagaatcgc gcggcgagat cgccttcgcc atcgtcgacg gcgagaacca cgccagcgtg	900
	gcgctgaagg acccgggacc gaagaacccg cataccctgg agctgatccg cgccgcactg	960
	gaggtcgagg acgccgatta ccggagcagc ggcgcaagct tcccctggca gcgccgcatc	1020
	gatcagctcg accccggcat cgagcgccgc tcgccgcgct acctgaacct ggtcagccac	1080
	gtctgcgacg acctcgacca ggaggtgcgc gactacttca tccagttctt ccgcaagctg	1140
	aacagcgacc ggcgtttcga gcagcgcttc tacgagcagg tcatcgccga cgtccatccc	1200

ES 2 689 245 T3

tacgaggaca	accccgcccta	cgcctcgctg	tacctgtcga	tcgagtcacct	cgacgacctg	1260
ctcgccgggt	tcgccgtgga	cacctgtcg	ctcagcgtgt	cggcccagcc	gccgttcgat	1320
ccgccgcgcc	agccgggtcgg	ctataccgcg	gtgggccccg	gcgacagcga	aggcctggca	1380
attccgctgg	cgcaggtgcc	gcgcttcctc	gcagcccacc	gcacctgct	gctgcgcctc	1440
cgcctgacgc	gcctgggtgga	cagcggcgta	ttcgtcttca	ggaaccccat	tgatggccgt	1500
ggaaattctc	ttgcaaaaaa	tgtattattc	ggtggaaaag	gtaatgacaa	gctgtacggc	1560
agtgaagggg	cagatctgct	tgatgggtgga	gagggggatg	atctcctgaa	aggcggatat	1620
ggtaatgata	tttatcggtta	tctgtcagga	tatggctcatc	atattattga	tgatgatggg	1680
gggaaagagg	ataaactcag	tttggctgat	attgatttcc	gggatgtggc	cttcaagcga	1740
gaaggtaatg	acctcatcat	gtataaagct	gaaggtaatg	ttctttccat	tggtcataaa	1800
aatggtatta	cattcaggaa	ctgggttgaa	aaagagtcag	gtgatattctc	taatcaccag	1860
atagagcaga	tttttgataa	aagtggccgg	ataatcacac	ctgattccct	taaaaaggca	1920
cttgagtatc	aacagcgtaa	taataaggca	agttatgtgt	atgggaatga	tgcattagcc	1980
tatggaagtc	aggggtgatct	taatccatta	attaatgaaa	tcagcaaaat	catttcagct	2040
gcaggtagct	tcgatgttaa	agaggaaaag	actgcagctt	ctttattgca	gttgtccggt	2100
aatgccagtg	atttttcata	tggacggaac	tcaataacct	tgaccacatc	agcataa	2157

<210> 270
 <211> 1998
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Constructo de expresión

<400> 270						
atgccccgtt	cgatcgctcat	cgtccacggc	tggagcgacg	attcgaagtc	gttccgccgc	60
ctcgccgagc	agttggaagc	ctgggttcggc	agcgcgccga	cgcagatccg	cctcaccgac	120
tggatctccc	tgcaggacga	cgtcacctac	gccgacctcg	ccgccgccct	ggatcgcgcc	180
tggaccgccc	agggactgtc	gcgggcaccg	cgcacggttg	acgtgggtgt	gcacagcacc	240
ggcaccctgg	tgctgcgcga	ctggctgacc	cgccacttcg	accccgccag	cgcgcgggtc	300
aagcgcttcc	tgatgctcgc	cccggccaac	ttcggtcgcg	cgtggcgca	caagggacgc	360
tccttcatcg	gtcgcgtgct	gaaaggtgg	aaccgcttcg	tcgggcagac	cggcaccag	420
gtgctgaagg	gactggagct	gggctcgccg	tactcctggc	aactcgccga	gcgcgacctg	480
ttcggcgccg	aggcctggta	gggcgccgac	cgctgtctcg	ccacggtgct	ggtgggcaat	540
gtcggctaca	gcggcgctga	agccatcgcc	aacgaggccg	gcagcgacgg	cactgtgcgg	600

ES 2 689 245 T3

```

atcgccacgg cgaacctcaa cgcctgccgc ctgagcctcg aactggatgt ccgccagcgc 660
gccaggcccc gctggcgccct ggaagaatcg cgcggcgaga tcgccttcgc catcgtcgac 720
ggcgagaacc acgccagcgt ggcgctgaag gaccgcggac cgaagaaccc gcataccctg 780
gagctgatcc gcgcgcgact ggaggtcgag gacgccgatt accggagcag cggcgcaagc 840
ttcccctggc agcgcgcgat cgatcagctc gaccccgga tcgagcgccg ctcgccgcgc 900
tacctgaacc tggtcagcca cgtctgcgac gacctcgacc aggaggtgcg cgactacttc 960
atccagttct tccgcaagct gaacagcgac cggcgtttcg agcagcgctt ctacgagcag 1020
gtcatcgccg acgtccatcc ctacgaggac aaccccgccct accgctcgct gtacctgtcg 1080
atcgagtccc tcgacgacct gctcgccggc ttcgccgtgg acaccctgtc gctcagcgctg 1140
tcggcccagc cgcggttcga tccgccgcgc cagccggctg gctataccgc ggtgggcccc 1200
ggcgacagcg aaggcctggc aattccgctg gcgcagggtg cgcgcttcct cgcagccac 1260
cgcaccctgc tgetgcgcat ccgcctgacg cgcctggtgg acagcggcgt attcgtcttc 1320
aggaacccca ttgatggccg tggaaattct cttgcaaaaa atgtattatt cgggtgaaaa 1380
ggtaatgaca agctgtacgg cagtgagggg gcagatctgc ttgatggtg agagggggat 1440
gatctcctga aaggcggata tggtaatgat atttatcggt atctgtcagg atatggtcat 1500
catattattg atgatgatgg ggggaaagag gataaactca gtttggctga tattgatttc 1560
cgggatgtgg ccttcaagcg agaaggtaat gacctcatca tgtataaagc tgaaggtaat 1620
gttctttcca ttggtcataa aaatggtatt acattcagga actggtttga aaaagagtca 1680
ggtgatatct ctaatcacca gatagagcag atttttgata aaagtggccg gataatcaca 1740
cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat caacagcgta ataataaggc aagttatgtg 1800
tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt cagggtgatc ttaatccatt aattaatgaa 1860
atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc ttcgatgtta aagaggaaag aactgcagct 1920
tctttattgc agttgtccgg taatgccagt gatttttcat atggacggaa ctcaataacc 1980
ctgaccacat cagcataa 1998

```

<210> 271
 <211> 665
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión PlaB-HlyA1

<400> 271
 Met Pro Arg Ser Ile Val Ile Val His Gly Trp Ser Asp Asp Ser Lys
 1 5 10 15

ES 2 689 245 T3

Ser Phe Arg Arg Leu Ala Glu Gln Leu Glu Ala Trp Phe Gly Ser Ala
 20 25 30
 Pro Thr Gln Ile Arg Leu Thr Asp Trp Ile Ser Leu Gln Asp Asp Val
 35 40 45
 Thr Tyr Ala Asp Leu Ala Ala Ala Leu Asp Arg Ala Trp Thr Ala Gln
 50 55 60
 Gly Leu Ser Arg Ala Pro Arg Thr Val Asp Val Val Val His Ser Thr
 65 70 75 80
 Gly Thr Leu Val Leu Arg Asp Trp Leu Thr Arg His Phe Asp Pro Ala
 85 90 95
 Ser Ala Pro Val Lys Arg Phe Leu Met Leu Ala Pro Ala Asn Phe Gly
 100 105 110
 Ser Pro Leu Ala His Lys Gly Arg Ser Phe Ile Gly Arg Val Leu Lys
 115 120 125
 Gly Trp Asn Arg Phe Val Gly Gln Thr Gly Thr Gln Val Leu Lys Gly
 130 135 140
 Leu Glu Leu Gly Ser Pro Tyr Ser Trp Gln Leu Ala Glu Arg Asp Leu
 145 150 155 160
 Phe Gly Ala Glu Ala Trp Tyr Gly Ala Asp Arg Leu Leu Ala Thr Val
 165 170 175
 Leu Val Gly Asn Val Gly Tyr Ser Gly Val Glu Ala Ile Ala Asn Glu
 180 185 190
 Ala Gly Ser Asp Gly Thr Val Arg Ile Ala Thr Ala Asn Leu Asn Ala
 195 200 205
 Cys Arg Leu Ser Leu Glu Leu Asp Val Arg Gln Arg Ala Arg Pro Gly
 210 215 220
 Trp Arg Leu Glu Glu Ser Arg Gly Glu Ile Ala Phe Ala Ile Val Asp
 225 230 235 240
 Gly Glu Asn His Ala Ser Val Ala Leu Lys Asp Arg Gly Pro Lys Asn
 245 250 255
 Pro His Thr Leu Glu Leu Ile Arg Ala Ala Leu Glu Val Glu Asp Ala
 260 265 270

ES 2 689 245 T3

Asp Tyr Arg Ser Ser Gly Ala Ser Phe Pro Trp Gln Arg Arg Ile Asp
 275 280 285

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

Val Ser His Val Cys Asp Asp Leu Asp Gln Glu Val Arg Asp Tyr Phe
 305 310 315 320

Ile Gln Phe Phe Arg Lys Leu Asn Ser Asp Arg Arg Phe Glu Gln Arg
 325 330 335

Phe Tyr Glu Gln Val Ile Ala Asp Val His Pro Tyr Glu Asp Asn Pro
 340 345 350

Ala Tyr Arg Ser Leu Tyr Leu Ser Ile Glu Ser Leu Asp Asp Leu Leu
 355 360 365

Ala Gly Phe Ala Val Asp Thr Leu Ser Leu Ser Val Ser Ala Gln Pro
 370 375 380

Pro Phe Asp Pro Pro Arg Gln Pro Val Gly Tyr Thr Ala Val Gly Pro
 385 390 395 400

Gly Asp Ser Glu Gly Leu Ala Ile Pro Leu Ala Gln Val Pro Arg Phe
 405 410 415

Leu Ala Ala His Arg Thr Leu Leu Leu Arg Ile Arg Leu Thr Arg Leu
 420 425 430

Val Asp Ser Gly Val Phe Val Phe Arg Asn Pro Ile Asp Gly Arg Gly
 435 440 445

Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys
 450 455 460

Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp
 465 470 475 480

Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser
 485 490 495

Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys
 500 505 510

Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu
 515 520 525

ES 2 689 245 T3

Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu Ser Ile
530 535 540

Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser
545 550 555 560

Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly
565 570 575

Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln
580 585 590

Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr
595 600 605

Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile
610 615 620

Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala
625 630 635 640

Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg
645 650 655

Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
660 665

<210> 272
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 272
agaggaatt aaatgccccg accactttcc 30

<210> 273
<211> 43
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 273
tgcaagagaa ttccacggc catcaatcag acactcccc gcg 43

<210> 274
<211> 2004
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 274

ES 2 689 245 T3

tcccaaaact	catgttggta	aagtatcaga	atttcatgga	ggtaaaattg	ataaacagtt	60
agcgaataaa	atttttaaac	aatatcacca	cgagttaata	actgaagtaa	aaagaaagtc	120
agattttaat	ttttcattaa	ctggttaaga	ggtaattaaa	tgccccgacc	actttccac	180
cggaaacttg	ccatgacgcc	ccaaggccac	tgtgacagcc	gtttcgcccc	gcttgccgag	240
gccttcgccc	ggcttttcga	caatccgcag	gagcgcgggc	cggcggttg	cctggaggtc	300
ggtggcgaga	cggtggtcga	cctctggggc	ggcgtcgcg	acaaggacgg	cgagcagccc	360
tggcagcgcg	acaccatcct	caatctgttc	tcctgcacca	agaccttcac	cgccgttgcc	420
gtgctgcaac	tggtgccga	gggcaagctc	gaactggacg	cgcgggtggc	acactactgg	480
cccaggttcg	ccgcggcccg	caaggcagcg	atcagcgtgc	gccagttgct	ctgccatcgc	540
gccggcctgc	cggcgctgcg	cgagcagatg	ccgcccaggg	cactctacga	ctggcagggc	600
atgaccacgg	cactggccgc	cgaggagccc	tggtggaagc	ctggcgaagc	gcacggctat	660
gcaccgatta	cctatggctg	gctgctcggc	gaggtgatcc	gccgggtcga	cggccgcgag	720
ccgggcgagg	ccatcgtggc	gcgcaccgcg	gcaccgctgg	gcctggattt	ccatgtcggc	780
ctggacgaca	gccagttcgg	ccgcgtcgcc	cacatggcac	ggagcaaggg	cagcctcggc	840
gacgctgccg	cccagcgcac	gctgaagacc	atgatgagcg	agccattggc	gctgaccacc	900
cgtgccttca	ccaatccgcc	gtcgatcctc	accagcacca	acaagccgga	atggcgacgc	960
atgcagcagc	cggccgccaa	tggccatggc	aacgcgcgcg	cgctcgccgg	cttctatagc	1020
ggcctgttgc	agggacgttt	gctggaagat	gaactgctgg	gccagttggc	ccacgaacac	1080
gcggtagggc	aggatcggac	cttgctgacc	cggaccogct	tcggcctcgg	caccatgctc	1140
gaccaaccgg	gcgtggccaa	tgcgacctac	ggactcggcc	ccaaggcctt	cggccaccct	1200
ggggcggggtg	gctcgatcgg	cttcgccgat	cccagcgcg	acctggcttt	ttcctttgtc	1260
agcaacgcct	tggggccgta	tgtgctgatg	gatccgcggg	cgcagcagct	ggcgcgtgtc	1320
gcgggggag	gtctgattga	tggccgtgga	aattctcttg	caaaaaatgt	attattcgg	1380
ggaaaaggta	atgacaagct	gtacggcag	gagggggcag	atctgcttga	tggtgagag	1440
ggggatgatc	tcctgaaagg	cggatatggt	aatgatattt	atcgttatct	gtcaggatat	1500
ggtcatcata	ttattgatga	tgatgggggg	aaagaggata	aactcagttt	ggctgatatt	1560
gatttcgggg	atgtggcctt	caagcgagaa	ggtaatgacc	tcacatgta	taaagctgaa	1620
ggtaatgttc	tttccattgg	tcataaaaat	ggtattacat	tcaggaactg	gtttgaaaaa	1680
gagtcagggtg	atatctctaa	tcaccagata	gagcagattt	ttgataaaa	tggccggata	1740
atcacacctg	attcccttaa	aaaggcactt	gagtatcaac	agcgtaataa	taaggcaagt	1800
tatgtgtatg	ggaatgatgc	attagcctat	ggaagtccag	gtgatcttaa	tccattaatt	1860
aatgaaatca	gcaaaatcat	ttcagctgca	ggtagcttcg	atgttaaaga	ggaaagaact	1920
gcagcttctt	tattgcagtt	gtccggtaat	gccagtgatt	tttcatatgg	acggaactca	1980
ataaccctga	ccacatcagc	ataa				2004

5
<210> 275
<211> 1845
<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Constructo de expresión

5

<400> 275

atgccccgac cactttccca ccggaacttg cccatgacgc cccaaggcca ctgtgacagc	60
cgtttcgccc cgcttgccga ggccttcgcc cggcttttcg acaatccgca ggagcgcggc	120
gcggcggttg gcctggaggt cgggtggcgag acggtggtcg acctctgggg cggcgctcgcg	180
gacaaggacg gcgagcagcc ctggcagcgc gacaccatcc tcaatctgtt ctccctgcacc	240
aagaccttca ccgccgttgc cgtgctgcaa ctggtggccg agggcaagct cgaactggac	300
gcgccggttg cactactg gcccgagttc gccgcggccg gcaaggcagc gatcagcgtg	360
cgccagttgc tctgccatcg cgccggcctg ccgscgctgc gcgagcagat gccgcccag	420
gcactctacg actggcaggc gatgaccacg gcactggccg ccgaggagcc ctggtggacg	480
cctggcgaag cgacaggcta tgcaccgatt acctatggct ggctgctcgg cgaggtgatc	540
cgccgggtcg acggccgcga gccgggcgag gccatcgttg cgcgaccgc ggcaccgctg	600
ggcctggatt tccatgtcgg cctggacgac agccagttcg gccgcgtcgc ccacatggca	660
cggagcaagg gcagcctcgg cgacgctgcc gccagcgcga tgctgaagac catgatgagc	720
gagccatttg cgtgaccac ccgtgccttc accaatccgc cgtcgatcct caccagcacc	780
aacaagccgg aatggcgacg catgcagcag ccggccgcga atggccatgg caacgcgcgc	840
gcgctcgccg gcttctatag cggcctgttg caggacgctt tgctggaaga tgaactgctg	900
ggccagtttg cccacgaaca cgcggtaggc gaggatcgga ccttgctgac ccggaccgcg	960
ttcggcctcg gcaccatgct cgaccaaccg ggcgtggcca atgcgacctc cggactcggc	1020
cccaaggcct tcggccaccc tggggcgggg ggctcgatcg gcttcgccga tcccagcgc	1080
gacctggctt tttcctttgt cagcaacgcc ttggggccgt atgtgctgat ggatccgcgg	1140
gcgcagcagc tggcgcggtg cgcgggggag tgtctgattg atggccgtgg aaattctctt	1200
gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagg aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca	1260
gatctgcttg atggtggaga ggggatgat ctccctgaaag gcggatatgg taatgatatt	1320
tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat	1380
aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac	1440
ctcatcatgt ataaagctga aggtaatggt ctttccattg gtcataaaaa tggattaca	1500
ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggat gatattctta atcaccagat agagcagatt	1560
tttgataaaa gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa	1620
cagcgtaata ataaggcaag ttatgtgtat gggaatgatg cattagccta tggaagtcag	1680
ggtgatctta atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc	1740
gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat	1800
ttttcatatg gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa	1845

10

<210> 276

<211> 614

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Fusión PlaK-HlyA1

5

<400> 276

Met Pro Arg Pro Leu Ser His Arg Asn Leu Pro Met Thr Pro Gln Gly
1 5 10 15

His Cys Asp Ser Arg Phe Ala Pro Leu Ala Glu Ala Phe Ala Arg Leu
20 25 30

Phe Asp Asn Pro Gln Glu Arg Gly Ala Ala Leu Cys Leu Glu Val Gly
35 40 45

Gly Glu Thr Val Val Asp Leu Trp Gly Gly Val Ala Asp Lys Asp Gly
50 55 60

Glu Gln Pro Trp Gln Arg Asp Thr Ile Leu Asn Leu Phe Ser Cys Thr
65 70 75 80

Lys Thr Phe Thr Ala Val Ala Val Leu Gln Leu Val Ala Glu Gly Lys
85 90 95

Leu Glu Leu Asp Ala Pro Val Ala His Tyr Trp Pro Glu Phe Ala Ala
100 105 110

Ala Gly Lys Ala Ala Ile Ser Val Arg Gln Leu Leu Cys His Arg Ala
115 120 125

ES 2 689 245 T3

Gly Leu Pro Ala Leu Arg Glu Gln Met Pro Pro Glu Ala Leu Tyr Asp
 130 135 140

Trp Gln Ala Met Thr Thr Ala Leu Ala Ala Glu Glu Pro Trp Trp Thr
 145 150 155 160

Pro Gly Glu Ala His Gly Tyr Ala Pro Ile Thr Tyr Gly Trp Leu Leu
 165 170 175

Gly Glu Val Ile Arg Arg Val Asp Gly Arg Glu Pro Gly Glu Ala Ile
 180 185 190

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

Asp Asp Ser Gln Phe Gly Arg Val Ala His Met Ala Arg Ser Lys Gly
 210 215 220

Ser Leu Gly Asp Ala Ala Ala Gln Arg Met Leu Lys Thr Met Met Ser
 225 230 235 240

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

Leu Thr Ser Thr Asn Lys Pro Glu Trp Arg Arg Met Gln Gln Pro Ala
 260 265 270

Ala Asn Gly His Gly Asn Ala Arg Ala Leu Ala Gly Phe Tyr Ser Gly
 275 280 285

Leu Leu Gln Gly Arg Leu Leu Glu Asp Glu Leu Leu Gly Gln Leu Ala
 290 295 300

His Glu His Ala Val Gly Glu Asp Arg Thr Leu Leu Thr Arg Thr Arg
 305 310 315 320

Phe Gly Leu Gly Thr Met Leu Asp Gln Pro Gly Val Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Tyr Gly Leu Gly Pro Lys Ala Phe Gly His Pro Gly Ala Gly Gly Ser
 340 345 350

Ile Gly Phe Ala Asp Pro Glu Arg Asp Leu Ala Phe Ser Phe Val Ser
 355 360 365

Asn Ala Leu Gly Pro Tyr Val Leu Met Asp Pro Arg Ala Gln Gln Leu

ES 2 689 245 T3

370 375 380

Ala Arg Val Ala Gly Glu Cys Leu Ile Asp Gly Arg Gly Asn Ser Leu
385 390 395 400

Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly
405 410 415

Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu
420 425 430

Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly
435 440 445

His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu
450 455 460

Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp
465 470 475 480

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

Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile
500 505 510

Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile
515 520 525

Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn
530 535 540

Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln
545 550 555 560

Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala
565 570 575

Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu
580 585 590

Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile
595 600 605

Thr Leu Thr Thr Ser Ala
610

<210> 277
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 277
agaggttaatt aaatgagcgt acgcaccgtc 30

<210> 278
 <211> 40
 <212> ADN
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 10 <400> 278
 tgcaagagaa ttccacggc catcaatgcg accggccacc 40

 <210> 279
 <211> 1692
 15 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Constructo de expresión
 20
 <400> 279
 tcccaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
 agcgaataaa atttttaaac aatatacaca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
 agatttttaatt ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgagcgtacg caccgtcgag 180
 cgcggtctcg ccggtctcag cgagcacagc gtgcaggctg acaacctgga gatcgccctac 240
 ctggaaggtg gctcggagaa gaacccgacc ctgttgctga tccacggctt cggcgccgac 300
 aaggacaact ggctgcgctt cgcccggcg ctgaccgagc gctaccatgt ggtcgccctc 360
 gacctgccc gcttcggcga cagcagcaag ccgcaacagg ccagctacga cgtcggcacc 420
 caggccgagc gagtgcgcaa tttcgccgcc gccatcggcg tgcgcccct gcacctggcc 480
 ggcaactcca tggcggggca catcgccgcg ctctacgagg cgcgccatcc ggaacaggtg 540
 ctatcgctgg cgctgatcga caacgccggg gtgatgccgg cgcgcaagag cgaactgttc 600
 gaggacctgg agcggggcga gaatcccctg gtggtgcgcc agccggaaga cttccagaag 660
 ctgctcgact tcgtgttcgt ccagcaaccg ccgctgccgg cgccgctcaa gcgctacctc 720
 ggcgagcgcg cggtagccgc gtcggcggtc aacgcgcaga tattcgaaca actgcgccag 780
 cgctacatcc cgctggagcc ggaactgccg aagatcgagg caccgaccct gctgctgtgg 840
 ggcgaccgcg accggtgct ggacgtctcc agcatcgagg tgatgcgtcc gctgctgaag 900

ES 2 689 245 T3

cggcccagcg tggatgatcat ggaaaactgc ggacacgtgc cgatggtcga acgcccggag 960
 gaaaccgcgc agcactacca ggccttcctc gacggcgtag ggaacgcca ggtggccggt 1020
 cgcatgatg gccgtggaaa ttctcttgca aaaaatgtat tattcgggtg aaaagtaat 1080
 gacaagctgt acggcagtga gggggcagat ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc 1140
 ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt 1200
 attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctacgttttg ctgatattga tttccgggat 1260
 gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg taatgttctt 1320
 tccattgggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggg ttgaaaaaga gtcaggatgat 1380
 atctctaata accagataga gcagattttt gataaaagtg gccggataat cacacctgat 1440
 tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg 1500
 aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaata cattaattaa tgaaatcagc 1560
 aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaaggag aaagaactgc agcttcttta 1620
 ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatatt tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc 1680
 acatcagcat aa 1692

<210> 280
 <211> 1533
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Constructo de expresión

<400> 280
 atgagcgtag gcaccgtcga gcgcgggtctc gccggtctca gcgagcacag cgtgcaggtc 60
 gacaacctgg agatgcgcta cctggaagggt ggctcggaga agaaccgcac cctgttgctg 120
 atccacgggt tcggcgccga caaggacaac tggctgcgct tcgcccggcc gctgaccgag 180
 cgctaccatg tggtcgccct cgacctgccg ggcttcggcg acagcagcaa gccgcaacag 240
 gccagctacg acgtcggcac ccaggccgag cgagtcgcca atttcgccgc cgccatcggc 300
 gtgcgcggcc tgcacctggc cggcaactcc atggcggggc acatcgccgc gctctacggg 360
 gcgcgccatc cggaaacagg gctatcgctg gcgctgatcg acaacgccgg ggtgatgccg 420
 gcgcgcaaga gcgaactggt cgaggacctg gagcgggcg agaatcccct ggtggtgcgc 480
 cagccggaag acttcagaa gctgctcgac ttcgtgttcg tccagcaacc gccgctgcgc 540
 gcgccgctca agcgctacct cggcgagcgc gcggtagccg cgtcggcggt caacgcgcag 600
 atattcgaac aactgcgcca gcgctacatc ccgtggagc cggaaactgcc gaagatcgag 660
 gcaccgacct tgcgtgctgt gggcgaccgc gaccgcgtgc tggacgtctc cagcatcgag 720
 gtgatgcgtc cgctgctgaa gcggcccagc gtggtgatca tggaaaactg cggacacgtg 780

ES 2 689 245 T3

```

ccgatggtcg aacgcccgga ggaaaccgcg cagcactacc aggccttcct cgacggcgta      840
cggaacgccc aggtggccgg tcgcattgat ggccgtggaa attctcttgc aaaaaatgta      900
ttattcgggtg gaaaaggtaa tgacaagctg tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat      960
ggtggagagg gggatgatct cctgaaaggc ggatatggta atgatattta tcgttatctg     1020
tcaggatatg gtcacatcat tattgatgat gatgggggga aagaggataa actcagtttg     1080
gctgatattg atttccggga tgtggccttc aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat     1140
aaagctgaag gtaatgttct ttccattggg cataaaaatg gtattacatt caggaaactgg     1200
tttgaaaaag agtcagggtga tatctctaata caccagatag agcagatttt tgataaaagt     1260
ggccgggataa tcacacctga ttcccttaaa aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat     1320
aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaat     1380
ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt tcagctgcag gtagcttcga tgttaaagag     1440
gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga     1500
cggaactcaa taaccctgac cacatcagca taa                                     1533

```

<210> 281
 <211> 510
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión PlbF-HlyA1

<400> 281
 Met Ser Val Arg Thr Val Glu Arg Gly Leu Ala Gly Leu Ser Glu His
 1 5 10 15
 Ser Val Gln Val Asp Asn Leu Glu Ile Ala Tyr Leu Glu Gly Gly Ser
 20 25 30
 Glu Lys Asn Pro Thr Leu Leu Leu Ile His Gly Phe Gly Ala Asp Lys
 35 40 45
 Asp Asn Trp Leu Arg Phe Ala Arg Pro Leu Thr Glu Arg Tyr His Val
 50 55 60
 Val Ala Leu Asp Leu Pro Gly Phe Gly Asp Ser Ser Lys Pro Gln Gln
 65 70 75 80
 Ala Ser Tyr Asp Val Gly Thr Gln Ala Glu Arg Val Ala Asn Phe Ala
 85 90 95
 Ala Ala Ile Gly Val Arg Arg Leu His Leu Ala Gly Asn Ser Met Gly

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val
355 360 365

Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly
370 375 380

Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp
385 390 395 400

Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile
405 410 415

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

Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn
435 440 445

Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn
450 455 460

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

Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp
485 490 495

Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
500 505 510

<210> 282
<211> 31
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 282
agaggaatt aaatgcagac gctgtgggc g 31

<210> 283
<211> 44
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador oligonucleótido

<400> 283
tgcaagagaa ttccacggc catcaataag cagcggttc agcg 44

<210> 284
<211> 1371
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

ES 2 689 245 T3

<400> 284
tccccaaaact catgtttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgcagacgct gttggtcgtg 180
ggcgatagta tcagcgccgc tttgggactg gataccagcc agggctgggt cgccctgctg 240
cagaagcgcc tcgccgacga aggttacgac taccgggtgg tgaacgcctc gatcagcggc 300
gacacctccg cgggtggcct ggcgcgcctg ccggcgctgc ttgccgagga gaagccggcg 360
ctggtggtga tcgagctggg aggcaacgac gggctgcgcg gaatggcacc ggcgcaattg 420
caacagaatc ttgccagcat ggcgcaaaag gcccgggcgg aaggagcgaa ggtgctgctg 480
ctgggtatcc agttgccacc gaactacggc ccgcgctaca tcgaggcctt ttccagggtc 540
tacggcgcgg tcgcggcgca ggaaaagacc gccctggtgc cgtttttcct cgaaggggtc 600
ggcgggggtcc aggggatgat gcaggcggat ggcatccatc cggcgctcgc cgccagccg 660
aggctcctgg aaaatgtctg gccgacgctg aaaccgctgc ttattgatgg ccgtggaaat 720
tctcttgcaa aaaatgtatt attcgggtga aaaggtaatg acaagctgta cggcagtga 780
ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg gatgatctcc tgaaaggcgg atatggtaat 840
gatatttata gttatctgtc aggatatggt catcatatta ttgatgatga tggggggaaa 900
gaggataaac tcagtttggc tgatattgat ttccgggatg tggccttcaa gcgagaaggt 960
aatgacctca tcatgtataa agctgaaggt aatgttcttt ccatttgtca taaaaatggt 1020
attacattca ggaactggtt tgaaaaagag tcaggtgata tctctaatac ccagatagag 1080
cagatttttg ataaaagtgg ccggataatc acacctgatt cccttaaaaa ggcacttgag 1140
tatcaacagc gtaataataa ggcaagtat gtgtatggga atgatgcatt agcctatgga 1200
agtcagggtg atcttaatcc attaatat gaaatcagca aaatcatttc agctgcagg 1260
agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca gcttctttat tgcagttgtc cggtaatgcc 1320
agtgattttt catatggacg gaactcaata accctgacca catcagcata a 1371

<210> 285
<211> 1212
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 285

ES 2 689 245 T3

```

atgcagacgc tgttggtcgt gggcgatagt atcagcgccg ctttgggact ggataccagc      60
cagggctggg tcgccctgct gcagaagcgc ctccgccgacg aaggttacga ctaccgggtg      120
gtgaacgcct cgatcagcgg cgacacctcc gcgggtggcc tggcgcgccct gccggcgctg      180
cttgccgagg agaagccggc gctggtggtg atcgagctgg gaggcaacga cgggctgcgc      240
ggaatggcac cggcgcaatt gcaacagaat cttgccagca tggcgcaaaa ggcccgggcg      300
gaaggagcga aggtgctgct gctgggtatc cagttgccac cgaactacgg cccgcgctac      360
atcgaggcct tttccagggt ctacggcgcg gtcgcggcgc aggaaaagac cgccctggtg      420
ccgtttttcc tcgaaggggt cggcggggtc caggggatga tgcaggcgga tggcatccat      480
ccggcgctcg ccgccagcc gaggtcctg gaaaatgtct ggccgacgct gaaaccgctg      540
cttattgatg gccgtgaaa ttctcttgca aaaaatgtat tattcgttg aaaggtaat      600
gacaagctgt acggcagtga gggggcagat ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc      660
ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatttat cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt      720
attgatgatg atggggggaa agaggataaa ctcagtttgg ctgatattga tttccgggat      780
gtggccttca agcgagaagg taatgacctc atcatgtata aagctgaagg taatgttctt      840
tccattggtc ataaaaatgg tattacattc aggaactggg ttgaaaaaga gtcaggtgat      900
atctctaata accagataga gcagattttt gataaaagtg gccggataat cacacctgat      960
tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg     1020
aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggt gatcttaata cattaattaa tgaaatcagc     1080
aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta     1140
ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatatt tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc     1200
acatcagcat aa                                                                1212

```

<210> 286
 <211> 403
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión tesA-HlyA1

<400> 286
 Met Gln Thr Leu Leu Val Val Gly Asp Ser Ile Ser Ala Ala Leu Gly
 1 5 10 15

Leu Asp Thr Ser Gln Gly Trp Val Ala Leu Leu Gln Lys Arg Leu Ala
 20 25 30

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His
290 295 300

Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp
305 310 315 320

Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser
325 330 335

Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu
340 345 350

Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser
355 360 365

Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser
370 375 380

Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr
385 390 395 400

Thr Ser Ala

<210> 287

<211> 34

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 287

agaggttaatt aaatgaaaa cgaagaaggt aaac 34

<210> 288

<211> 45

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 288

tgcaagagaa ttccacggc catcaatctt ggtgatacga gtctg 45

<210> 289

<211> 1941

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Constructo de expresión

<400> 289

ES 2 689 245 T3

tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgaaaatcga agaaggtaaa	180
ctggtaatct ggattaacgg cgataaaggc tataacggtc tcgctgaagt cggtaagaaa	240
ttcgagaaag ataccggaat taaagtcacc gttgagcatc cggataaact ggaagagaaa	300
ttcccacagg ttgcggcaac tggcgaatgg cctgacatta tcttctgggc acacgaccgc	360
tttggtaggt acgctcaatc tggcctgttg gctgaaatca ccccgacaa agcgttccag	420
gacaagctgt atccgtttac ctgggatgcc gtacgttaca acggcaagct gattgcttac	480
ccgatcgctg ttgaagcggt atcgctgatt tataacaaag atctgctgcc gaaccgccca	540
aaaacctggg aagagatccc ggcgctggat aaagaactga aagcgaaag taagagcgcg	600
ctgatgttca acctgcaaga accgtacttc acctggccgc tgattgctgc tgacgggggt	660
tatgcgttca agtatgaaaa cggcaagtac gacattaaag acgtgggctg ggataacgct	720
ggcgcgaaag cgggtctgac cttcctggtt gacctgatta aaaacaaaca catgaatgca	780
gacaccgatt actccatcgc agaagctgcc tttaataaag gcgaaacagc gatgaccatc	840
aacggcccggt gggcatggtc caacatcgac accagcaaag tgaattatgg tgtaacggtg	900
ctgccgacct tcaaggggtca accatccaaa ccgttcgttg gcgtgctgag cgcaggtatt	960
aacgccgccca gtccgaacaa agagctggcg aaagagttcc tcgaaaacta tctgctgact	1020
gatgaaggctc tggaagcggt taataaagac aaaccgctgg gtgccgtagc gctgaagtct	1080
tacgaggaag agttggcgaa agatccacgt attgccgccca ccatggaaaa cgcccagaaa	1140
ggtgaaatca tgccgaacat cccgcagatg tccgctttct ggtatgccgt gcgtactgcg	1200
gtgatcaacg ccgccagcgg tcgtcagact gtcgatgaag ccctgaaaga cgcgcagact	1260
cgtatcacca agattgatgg ccgtgaaat tctcttgcaa aaaatgtatt attcgtgga	1320
aaagtaatg acaagctgta cggcagtgag ggggcagatc tgcttgatgg tggagagggg	1380
gatgatctcc tgaaaggcgg atatggtaat gatatttatc gttatctgtc aggatatggt	1440
catcatatta ttgatgatga tggggggaaa gaggataaac tcagtttggc tgatattgat	1500
ttccgggatg tggccttcaa gcgagaaggt aatgacctca tcatgtataa agctgaagggt	1560
aatgttcttt ccattggtca taaaaatggt attacattca ggaactggtt tgaaaaagag	1620
tcaggtgata tctctaatac ccagatagag cagatttttg ataaaagtgg ccggataatc	1680
acacctgatt cccttaaaaa ggcacttgag tatcaacagc gtaataataa ggcaagttat	1740
gtgtatggga atgatgcatt agcctatgga agtcagggtg atcttaatcc attaattaat	1800
gaaatcagca aaatcatttc agctgcaggt agcttcgatg ttaaagagga aagaactgca	1860
gcttctttat tgcagttgtc cggtaatgcc agtgattttt catatggacg gaactcaata	1920
accctgacca catcagcata a	1941

5
 <210> 290
 <211> 1782
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

<223> Constructo de expresión

<400> 290

```

atgaaaatcg aagaaggtaa actggtaatc tggattaacg gcgataaagg ctataacggt      60
ctcgtctgaag tcggttaagaa attcgagaaa gataccggaa ttaaagtcac cgttgagcat      120
ccggataaac tggaaagagaa attcccacag gttgcggcaa ctggcgatgg ccctgacatt      180
atcttcttggg cacacgaccg ctttgggtggc tacgctcaat ctggcctgtt ggctgaaatc      240
accccggaac aagcgttcca ggacaagctg tatccgttta cctgggatgc cgtacgttac      300
aacggcaagc tgattgctta cccgatcgct gttgaagcgt tatcgctgat ttataacaaa      360
gatctgctgc cgaacccgcc aaaaacctgg gaagagatcc cggcgctgga taaagaactg      420
aaagcgaag gtaagagcgc gctgatgttc aacctgcaag aaccgtactt cacctggccg      480
ctgattgctg ctgacggggg ttatgcgttc aagtatgaaa acggcaagta cgacattaaa      540
gacgtgggcg tggataacgc tggcgcgaaa gcgggtctga ccttcctggt tgacctgatt      600
aaaaacaaac acatgaatgc agacaccgat tactccatcg cagaagctgc ctttaataaa      660
ggcgaaacag cgatgaccat caacggcccg tgggcatggt ccaacatcga caccagcaaa      720
gtgaattatg gtgtaacggt actgccgacc ttcaagggtc aaccatccaa accgttcgtt      780
ggcgtgctga gcgcaggtat taacgccgcc agtccgaaca aagagctggc gaaagagttc      840
ctcgaaaact atctgctgac tgatgaaggt ctggaagcgg ttaataaaga caaaccgctg      900
ggtgccgtag cgctgaagtc ttacgaggaa gagttggcga aagatccacg tattgccgcc      960
accatggaaa acgcccagaa aggtgaaatc atgccgaaca tcccgcatat gtccgctttc     1020
tggtatgccg tgcgtactgc ggtgatcaac gccgccagcg gtcgtcagac tgtcgatgaa     1080
gccctgaaag acgcgcagac tcgtatcacc aagattgatg gccgtggaaa ttctcttgca     1140
aaaaatgtat tattcgggtg aaaaggtaat gacaagctgt acggcagtga gggggcagat     1200
ctgcttgatg gtggagaggg ggatgatctc ctgaaaggcg gatatggtaa tgatatattat     1260
cgttatctgt caggatatgg tcatcatatt attgatgatg atggggggaa agaggataaa     1320
5  ctcagtttgg ctgatattga tttccgggat gtggccttca agcgagaagg taatgacctc     1380
atcatgtata aagctgaagg taatgttctt tccattgggtc ataaaaatgg tattacattc     1440
aggaaactggt ttgaaaaaga gtcaggtgat atctctaatac accagataga gcagattttt     1500
gataaaaagtg gccggataat cacacctgat tcccttaaaa aggcacttga gtatcaacag     1560
cgtaataata aggcaagtta tgtgtatggg aatgatgcat tagcctatgg aagtcagggg     1620
gatcttaatac cattaattaa tgaaatcagc aaaatcattt cagctgcagg tagcttcgat     1680
gttaaagagg aaagaactgc agcttcttta ttgcagttgt ccggtaatgc cagtgatatt     1740
tcatatggac ggaactcaat aaccctgacc acatcagcat aa                          1782

```

<210> 291

<211> 593

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

ES 2 689 245 T3

<223> Fusión MBP-HlyA1

<400> 291

Met Lys Ile Glu Glu Gly Lys Leu Val Ile Trp Ile Asn Gly Asp Lys
1 5 10 15

Gly Tyr Asn Gly Leu Ala Glu Val Gly Lys Lys Phe Glu Lys Asp Thr
20 25 30

Gly Ile Lys Val Thr Val Glu His Pro Asp Lys Leu Glu Glu Lys Phe
35 40 45

Pro Gln Val Ala Ala Thr Gly Asp Gly Pro Asp Ile Ile Phe Trp Ala
50 55 60

His Asp Arg Phe Gly Gly Tyr Ala Gln Ser Gly Leu Leu Ala Glu Ile
65 70 75 80

Thr Pro Asp Lys Ala Phe Gln Asp Lys Leu Tyr Pro Phe Thr Trp Asp
85 90 95

Ala Val Arg Tyr Asn Gly Lys Leu Ile Ala Tyr Pro Ile Ala Val Glu
100 105 110

Ala Leu Ser Leu Ile Tyr Asn Lys Asp Leu Leu Pro Asn Pro Pro Lys
115 120 125

Thr Trp Glu Glu Ile Pro Ala Leu Asp Lys Glu Leu Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Lys Ser Ala Leu Met Phe Asn Leu Gln Glu Pro Tyr Phe Thr Trp Pro
145 150 155 160

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

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

Ala

<210> 292
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 292
 agaggttaatt aaatggaaaa cagatggcag gtg 33

<210> 293
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 293
 tgcaagagaa ttccacggc catcaatgtg tccattcatt gtgtggct 48

5	<210> 294		
	<211> 1404		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
10	<220>		
	<223> Constructo de expresión		
	<400> 294		
	tcccaaaact catgttgga aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60	
	agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120	
	agattttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tggaaaacag atggcaggtg	180	
	atgattgtgt ggcaagtaga caggatgagg attaacacat ggaaaagatt agtaaacac	240	
	catatgtata tttcaaggaa agctaaggac tggttttata gacatcacta tgaaagtact	300	
	aatccaaaaa taagttcaga agtacacatc ccactagggg atgctaaatt agtaataaca	360	
	acatatggg gtctgcatac aggagaaaga gactggcatt tgggtcaggg agtctccata	420	
	gaatggagga aaaagagata tagcacacaa gtagacctg acctagcaga ccaactaatt	480	
	catctgcact attttgattg tttttcagaa tctgctataa gaaataccat attaggacgt	540	
	atagttagtc ctagggtgta atatcaagca ggacataaca aggtaggatc tctacagtac	600	
	ttggcactag cagcattaat aaaacaaaaa cagataaagc cacctttgcc tagtgtagg	660	
	aaactgacag aggacagatg gaacaagccc cagaagacca agggccacag agggagccac	720	
	acaatgaatg gacacattga tggccgtgga aattctcttg caaaaaatgt attattcggg	780	
	ggaaaaggta atgacaagct gtacggcagt gagggggcag atctgcttga tgggtgagag	840	
	ggggatgatc tcctgaaagg cggatatggt aatgatattt atcgttatct gtcaggatat	900	
	ggatcatcata ttattgatga tgatggggg aaagaggata aactcagttt ggctgatatt	960	
	gatttccggg atgtggcctt caagcgagaa ggtaatgacc tcatcatgta taaagctgaa	1020	
	ggtaatgttc tttccattgg tcataaaaaat ggtattacat tcaggaactg gtttgaaaaa	1080	
	gagtcagggtg atatctctaa tcaccagata gagcagattt ttgataaaag tggccggata	1140	
	atcacacctg attcccttaa aaaggcactt gagtatcaac agcgtataaa taaggcaagt	1200	
	tatgtgtatg ggaatgatgc attagcctat ggaagtcagg gtgatcttaa tccattaatt	1260	
	aatgaaatca gcaaaatcat ttcagctgca ggtagcttcg atgttaaaga ggaaagaact	1320	
	gcagcttctt tattgcagtt gtccgtaat gccagtgatt tttcatatgg acggaactca	1380	
	ataaccctga ccacatcagc ataa	1404	
15	<210> 295		
	<211> 1404		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
20	<220>		
	<223> Constructo de expresión		
	<400> 295		

ES 2 689 245 T3

tcccaaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
 agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
 agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tggaaaacag atggcaggtg 180
 atgattgtgt ggcaagtaga caggatgagg attaacacat ggaaaagatt agtaaaacac 240
 catatgtata tttcaaggaa agctaaggac tggttttata gacatcacta tgaaagtact 300
 aatccaaaaa taagttcaga agtacacatc ccactagggg atgctaaatt agtaataaca 360
 acatattggg gtctgcatac aggagaaaga gactggcatt tgggtcaggg agtctccata 420
 gaatggagga aaaagagata tagcacacaa gtagaccctg acctagcaga ccaactaatt 480
 catctgcact attttgattg tttttcagaa tctgtataa gaaataccat attaggacgt 540
 atagttagtc ctagggtgtga atatcaagca ggacataaca aggtaggatc tctacagtac 600
 ttggcactag cagcattaat aaaacccaaa cagataaagc cacctttgcc tagtgtagg 660
 aaactgacag aggacagatg gaacaagccc cagaagacca agggccacag agggagccac 720
 acaatgaatg gacacattga tggccgtgga aattctcttg caaaaaatgt attattcggg 780
 ggaaaaggta atgacaagct gtacggcagt gagggggcag atctgcttga tgggtggagag 840
 ggggatgatc tcctgaaagg cggatatggt aatgatattt atcgttatct gtcaggatat 900
 ggtcatcata ttattgatga tgatgggggg aaagaggata aactcagttt ggctgatatt 960
 gatttccggg atgtggcctt caagcgagaa ggtaatgacc tcatcatgta taaagctgaa 1020
 ggtaatgttc tttccatttg tcataaaaaat ggtattacat tcaggaactg gtttgaaaaa 1080
 gagtcaggtg atatctctaa tcaccagata gacagattt ttgataaaaag tggccggata 1140
 atcacacctg attcccttaa aaaggcactt gagtatcaac agcgtaataa taaggcaagt 1200
 tatgtgtatg ggaatgatgc attagcctat ggaagtcagg gtgatcttaa tccattaatt 1260
 aatgaaatca gcaaaatcat ttcagctgca ggtagcttcg atgttaaaga ggaaagaact 1320
 gcagcttctt tattgcagtt gtccggtaat gccagtgatt tttcatatgg acggaactca 1380
 ataaccctga ccacatcagc ataa 1404

<210> 296
 <211> 414
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión Vif-HlyA1
 <400> 296

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

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

<210> 297
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 297
 agaggaatt aaatgggcat ctttagctat aagg 34

<210> 298
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

	<400> 298		
	tgcaagagaa ttccggcca acaccacctg	30	
5	<210> 299		
	<211> 2655		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
10	<220>		
	<223> Constructo de expresión		
	<400> 299		
	tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60	
	agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120	
	agatttttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgggcatctt tagctataag	180	
	gatctggacg aaaacgcgctc aaaggcgctg ttttccgacg ccttggccat ctctacctac	240	
	gcttaccaca atatcgataa cggcttcgat gaaggtatc accagaccgg tttcgggctc	300	
	ggtctgccgc tgacgctgat caccggcgctc atcggcagca cccagtcgca gggcggcctg	360	
	cccggccttc cctggaacctc cgactccgaa caggccgcgc aggaagcggg gaacaatgcc	420	
	ggctggtcgg tgatcagcgc caccgagttg ggttacgccg gcaaaaccga tgcgcgcggc	480	
	acctactacg gcgagaccgc cggttacacc accgcgcagg ccgaggtgct gggaaaatat	540	
	gacagcgaag gcaatctcac cgccattggc atctcatttc gcggcaccag cggcccgcgc	600	
	gagtcgttga tcggcgatac catcggcgat gtgattaacg atctgctggc cgggttcggg	660	
	ccgaaaggct acgccgacgc ctacacgctg aaggcgttcg gcaacttgct gggcgacgtg	720	
	gcgaaattcg cgcaggccca cgggctgagc ggcgaggacg tgggtggtcag cggccacagc	780	
	ctcggcgggc tggcgggtcaa cagcatggcg gcgcagagcg acgccaactg gggcggttc	840	
	tacgcgcagt ccaactatgt cgccttcgcc tcgcccaccc agtacgaagc cggcggcaag	900	
	gtgatcaaca tcggctatga gaacgatccg gtgtttcgcg cgctcgacgg cacctcgctg	960	
	accctgccgt cattgggcgt tcacgatgcg ccgcatacct ccgccaccaa caatatcgtc	1020	
	aacttcaacg atcactacgc gtcggacgcc tggaatctgt tgccgttctc cattctcaac	1080	
	attccgacct ggctatccca cctgccgttc ttctatcagg atggcctgat gcgggtgctg	1140	
	aactccgagt tttattcgct gaccgacaaa gactcgacca tcatcgctctc caacctgtcg	1200	

ES 2 689 245 T3

aacgtgacgc gcggcaatac ctgggtggaa gacctgaacc gcaacgcgga aacgcacagc 1260
 gggccgacgt ttatcatcgg cagcgacggc aatgatttga tcaagggcgg caaaggcaat 1320
 gactatctcg agggccgcga cggcgacgat atcttcgcgg acgccggcgg ctataacctg 1380
 atcgccggcg gcaaaaggcca caatatcttc gataccacgc aggcgttgaa gaataccgag 1440
 gtcgcctacg acggcaaacac gctttacctg cgcgacgcca agggcgggcat tacgctggca 1500
 gacgacatca gcacctgcg cagcaaagaa acctcctggc ttatcttcaa caaagaagtg 1560
 gatcatcagg taaccgccgc cggattgaaa tcggaactcag gcctcaaagc ctatgccgcc 1620
 gccaccggcg gcgacggcga tgacgtcctg caggctcgca gccacgacgc ctggctgttc 1680
 ggcaacgccg gcaacgacac gctgatcggc cagcggcgcg gcaacctgac cttcgtcggc 1740
 ggcagcgcg atgacatcct gaagggcgtc ggcaacggca acaccttcct gttcagcggc 1800
 gatttcggcc gcgaccagct gtatggcttc aacgccagcg ataaactggg ttttatcggc 1860
 accgaaggtg ccagcggcaa tatccgcgac tacgccacgc agcaaacga cgatctggtg 1920
 ctggccttcg gccacagcca gggtcacgtg atcggcgtct cgctcgatca catcagcacc 1980
 gatcaggtgg tgttggccgg aaattctctt gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaagg 2040
 aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca gatctgcttg atggtggaga ggggatgat 2100
 ctctgaaag gcggatatgg taatgatatt tatcggtatc tgtcaggata tggatcatcat 2160
 attattgatg atgatggggg gaaagaggat aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg 2220
 gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac ctcatcatgt ataaagctga aggtaatgtt 2280
 ctttccattg gtcataaaaa tggattaca ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggt 2340
 gatatctcta atcaccagat agagcagatt tttgataaaa gtggccggat aatcacacct 2400
 gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa cagcgttaata ataaggcaag ttatgtgtat 2460
 gggaatgatg cattagccta tggaagtcag ggtgatctta atccattaat taatgaaatc 2520
 agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct 2580
 ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat tttcatatg gacggaactc aataaccctg 2640
 accacatcag cataa 2655

<210> 300
 <211> 2655
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Constructo de expresión

<400> 300
 tcccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
 agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120

ES 2 689 245 T3

agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgggcatcct tagctataag	180
gatctggacg aaaacgcgtc aaaggcgctg ttttccgacg ccttggccat ctctacctac	240
gcttaccaca atatcgataa cggcttcgat gaaggctatc accagaccgg tttcgggctc	300
ggtctgccgc tgacgctgat cacggcgctc atcggcagca cccagtcgca gggcggcctg	360
cccggccttc cctggaaccc cgactccgaa caggccgcgc aggaagcggg gaacaatgcc	420
ggctggctcg tgatcagcgc cacgcagttg ggttacgccg gcaaaaccga tgcgcgcggc	480
acctactacg gcgagaccgc cggttacacc accgcgcagg ccgaggtgct gggaaaatat	540
gacagcgaag gcaatctcac cgccattggc atctcatttc gcggcaccag cggcccgccg	600
gagtcgttga tcggcgatac catcggcgat gtgattaacg atctgctggc cgggttcggg	660
ccgaaaggct acgccgacgg ctacacgctg aaggcgctcg gcaacttgct gggcgacgtg	720
gcgaaattcg cgcaggccca cgggctgagc ggcgaggacg tggtggtcag cggccacagc	780
ctcggcgggc tggcgggtcaa cagcatggcg gcgcagagcg acgccaaactg gggcggttc	840
tacgcgcagt ccaactatgt cgcttcgcc tcgccgacct agtacgaagc cggcggaag	900
gtgatcaaca tcggctatga gaacgatccg gtgtttcgcg cgctcgacgg cacctcgtg	960
accctgccgt cattgggcgt tcacgatgcg ccgcatacct ccgccaccaa caatatcgtc	1020
aacttcaacg atcactacgc gtcggacgcc tggaatctgt tgccgttctc cattctcaac	1080
attccgacct ggctatccca cctgccgttc ttctatcagg atggcctgat gcgggtgctg	1140
aactccgagt tttattcgtc gaccgacaaa gactcgacca tcatcgtctc caacctgtcg	1200
aacgtgacgc gcggcaatac ctgggtggaa gacctgaacc gcaacgcgga aacgcacagc	1260
gggccgacgt ttatcatcgg cagcgacggc aatgatttga tcaagggcgg caaaggcaat	1320
gactatctcg agggccgcga cggcgacgat atcttcgcg acgccggcgg ctataacctg	1380
atcgcggcg gcgaaaggcca caatatcttc gataccagc aggcgttgaa gaataccgag	1440
gtcgcttacg acggcaacac gctttacctg cgcgacgcca agggcggcat tacgctggca	1500
gacgacatca gcaccctgcg cagcaaagaa acctcctggc ttatcttcaa caaagaagtg	1560
gatcatcagg taaccgccgc cggattgaaa tcggactcag gcctcaaagc ctatgccgcc	1620
gccaccggcg gcgacggcga tgacgtcctg caggctcgca gccacgacgc ctggctgttc	1680
ggcaacgccg gcaacgacac gctgatcggc cacgccggcg gcaacctgac cttcgtcggc	1740
ggcagcggcg atgacatcct gaaggcgctc ggcaacggca acaccttcct gttcagcggc	1800
gatttcggcc gcgaccagct gtatggcttc aacgccagcg ataaactggt gtttatcggc	1860
accgaagggt ccagcggcaa tatccgcgac tacgccacgc agcaaaacga cgatctggtg	1920
ctggccttcg gccacagcca ggtcacgctg atcggcgtct cgctcgatca catcagcacc	1980

ES 2 689 245 T3

gatcaggtgg tgttgcccg aaattctctt gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaaggt 2040
aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca gatctgcttg atggtggaga gggggatgat 2100
ctcctgaaag gcggatatgg taatgatatt tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat 2160
attattgatg atgatggggg gaaagaggat aaactcagtt tggctgatat tgatttcggg 2220
gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac ctcatcatgt ataaagctga aggtaatgtt 2280
ctttccattg gtcataaaaa tggattaca ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcagggt 2340
gatatctcta atcaccagat agagcagatt ttgataaaa gtggccggat aatcacacct 2400
gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa cagcgtata ataaggcaag ttatgtgtat 2460
gggaatgatg cattagccta tggaagtcag ggtgatctta atccattaat taatgaaatc 2520
agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct 2580
ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat tttcatatg gacggaactc aataaccctg 2640
accacatcag cataa 2655

<210> 301
<211> 831
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Fusión LipA-HlyA1

<400> 301
Met Gly Ile Phe Ser Tyr Lys Asp Leu Asp Glu Asn Ala Ser Lys Ala
1 5 10 15
Leu Phe Ser Asp Ala Leu Ala Ile Ser Thr Tyr Ala Tyr His Asn Ile
20 25 30
Asp Asn Gly Phe Asp Glu Gly Tyr His Gln Thr Gly Phe Gly Leu Gly
35 40 45
Leu Pro Leu Thr Leu Ile Thr Ala Leu Ile Gly Ser Thr Gln Ser Gln
50 55 60
Gly Gly Leu Pro Gly Leu Pro Trp Asn Pro Asp Ser Glu Gln Ala Ala
65 70 75 80
Gln Glu Ala Val Asn Asn Ala Gly Trp Ser Val Ile Ser Ala Thr Gln
85 90 95
Leu Gly Tyr Ala Gly Lys Thr Asp Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Gly Glu
100 105 110

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Pro Thr Phe Ile Ile Gly Ser Asp Gly Asn Asp Leu Ile Lys Gly Gly
 370 375 380
 Lys Gly Asn Asp Tyr Leu Glu Gly Arg Asp Gly Asp Asp Ile Phe Arg
 385 390 395 400
 Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Leu Ile Ala Gly Gly Lys Gly His Asn Ile
 405 410 415
 Phe Asp Thr Gln Gln Ala Leu Lys Asn Thr Glu Val Ala Tyr Asp Gly
 420 425 430
 Asn Thr Leu Tyr Leu Arg Asp Ala Lys Gly Gly Ile Thr Leu Ala Asp
 435 440 445
 Asp Ile Ser Thr Leu Arg Ser Lys Glu Thr Ser Trp Leu Ile Phe Asn
 450 455 460
 Lys Glu Val Asp His Gln Val Thr Ala Ala Gly Leu Lys Ser Asp Ser
 465 470 475 480
 Gly Leu Lys Ala Tyr Ala Ala Ala Thr Gly Gly Asp Gly Asp Asp Val
 485 490 495
 Leu Gln Ala Arg Ser His Asp Ala Trp Leu Phe Gly Asn Ala Gly Asn
 500 505 510
 Asp Thr Leu Ile Gly His Ala Gly Gly Asn Leu Thr Phe Val Gly Gly
 515 520 525
 Ser Gly Asp Asp Ile Leu Lys Gly Val Gly Asn Gly Asn Thr Phe Leu
 530 535 540
 Phe Ser Gly Asp Phe Gly Arg Asp Gln Leu Tyr Gly Phe Asn Ala Ser
 545 550 555 560
 Asp Lys Leu Val Phe Ile Gly Thr Glu Gly Ala Ser Gly Asn Ile Arg
 565 570 575
 Asp Tyr Ala Thr Gln Gln Asn Asp Asp Leu Val Leu Ala Phe Gly His
 580 585 590
 Ser Gln Val Thr Leu Ile Gly Val Ser Leu Asp His Ile Ser Thr Asp
 595 600 605
 Gln Val Val Leu Ala Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly
 610 615 620

ES 2 689 245 T3

Gly Lys Gly Asn Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu
625 630 635 640

Asp Gly Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp
645 650 655

Ile Tyr Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp
660 665 670

Gly Gly Lys Glu Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp
675 680 685

Val Ala Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu
690 695 700

Gly Asn Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn
705 710 715 720

Trp Phe Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln
725 730 735

Ile Phe Asp Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys
740 745 750

Ala Leu Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly
755 760 765

Asn Asp Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile
770 775 780

Asn Glu Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys
785 790 795 800

Glu Glu Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser
805 810 815

Asp Phe Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
820 825 830

<210> 302

<211> 33

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 302

agaggaatt aaatgagcga agaaccgccg att 33

<210> 303

<211> 44

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

	<400> 303	
	cggcggttct tcgctgataa ttccatcag ttacggtg ctgt	44
5	<210> 304	
	<211> 1065	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
10	<220>	
	<223> Constructo de expresión	
	<400> 304	
	tcccaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
	agcgaataaa atttttaaac aatataacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
	agatttttaatt ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgagcgaaga accgccgatt	180
	tctctggatc tgacctttca tctgctgcgt gaagtgcctg aaatggcacg tgcagaacag	240
	ctggcacagc aggcgcacag caaccgtaaa ctgatggaaa ttatcagcga agaaccgccg	300
	atttctctgg atctgacctt tcatctgctg cgtgaagtgc tggaaatggc acgtgcagaa	360
	cagctggcac agcagggcga cagcaaccgt aaactgatgg aaattatcgg aaattctctt	420
	gcaaaaaatg tattattcgg tggaaaaggt aatgacaagc tgtacggcag tgagggggca	480
	gatctgcttg atggtggaga gggggatgat ctctgaaag gcggatatgg taatgatatt	540
	tatcgttatc tgtcaggata tggatcatcat attattgatg atgatggggg gaaagaggat	600
	aaactcagtt tggctgatat tgatttccgg gatgtggcct tcaagcgaga aggtaatgac	660
	ctcatcatgt ataaagctga aggtaatggt ctttccattg gtcataaaaa tggattaca	720
	ttcaggaact ggtttgaaaa agagtcaggt gatattctcta atcaccagat agagcagatt	780
	tttgataaaa gtggccggat aatcacacct gattccctta aaaaggcact tgagtatcaa	840
	cagcgttaata ataaggcaag ttatgtgtat gggaatgatg cattagccta tggaagtcag	900
	ggtagatctta atccattaat taatgaaatc agcaaaatca tttcagctgc aggtagcttc	960
	gatgttaaag aggaaagaac tgcagcttct ttattgcagt tgtccggtaa tgccagtgat	1020
	ttttcatatg gacggaactc aataaccctg accacatcag cataa	1065
15	<210> 305	
	<211> 906	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
20	<220>	
	<223> Constructo de expresión	
	<400> 305	

ES 2 689 245 T3

```

atgagcgaag aaccgccgat ttctctggat ctgacctttc atctgctgctg tgaagtgctg      60
gaaatggcac gtgcagaaca gctggcacag caggcgacaca gcaaccgtaa actgatggaa      120
attatcagcg aagaaccgcc gatttctctg gatctgacct ttcatctgct gcgtgaagtg      180
ctggaaatgg cacgtgcaga acagctggca cagcaggcgc acagcaaccg taaactgatg      240
gaaattatcg gaaattctct tgcaaaaaat gtattattcg gtggaaaagg taatgacaag      300
ctgtacggca gtgagggggc agatctgctt gatggtggag agggggatga tctcctgaaa      360
ggcggatatg gtaatgatat ttatcgttat ctgtcaggat atggtcatca tattattgat      420
gatgatgggg ggaagagga taaactcagt ttggctgata ttgatttccg ggatgtggcc      480
ttcaagcgag aaggtaatga cctcatcatg tataaagctg aaggtaatgt tctttccatt      540
ggtcataaaa atggtattac attcaggaac tggtttgaag aagagtcagg tgatatctct      600
aatcaccaga tagagcagat ttttgataaa agtggccgga taatcacacc tgattccctt      660
aaaaaggcac ttgagtatca acagcgtaat aataaggcaa gttatgtgta tgggaatgat      720
gcattagcct atggaagtca gggtagcttt aatccattaa ttaatgaaat cagcaaaatc      780
atttcagctg caggtagctt cgatgttaaa gaggaagaa ctgcagcttc tttattgcag      840
ttgtccggta atgccagtga tttttcatat ggacggaact caataaccct gaccacatca      900
gcataa                                           906

```

<210> 306
 <211> 301
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión 2xHCRF-HlyA1

<400> 306
 Met Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu
 1 5 10 15

Arg Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala
 20 25 30

His Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile Ser Glu Glu Pro Pro Ile
 35 40 45

Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg Glu Val Leu Glu Met Ala

ES 2 689 245 T3

50

55

60

Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg Lys Leu Met
65 70 75 80

Glu Ile Ile Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys
85 90 95

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

Gly Glu Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr
115 120 125

Arg Tyr Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly
130 135 140

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

Phe Lys Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn
165 170 175

Val Leu Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe
180 185 190

Glu Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe
195 200 205

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

Glu Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp
225 230 235 240

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu
245 250 255

Ile Ser Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu
260 265 270

Arg Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe
275 280 285

Ser Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
290 295 300

<210> 307

<211> 28

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 307

catttaatta cctcttaacc agttaatg 28

5 <210> 308
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 10 <400> 308
 agcgaagaac cgccg 15

 15 <210> 309
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 20 <400> 309
 ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtatta 27

 25 <210> 310
 <211> 67
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 30 <400> 310
 gccctgaaaa tacagggtttt cgtggtggtg gtggtggtgc atttaattac ctcttaacca 60

 gttaatg 67

 35 <210> 311
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 40 <400> 311
 tgtgatctgc cgcagac 17

 45 <210> 312
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Artificial

 50 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

 55 <400> 312
 catttaatta cctcttaacc agttaatgaa aa 32

 60 <210> 313
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cebador oligonucleótido

ES 2 689 245 T3

	<400> 313		
	agaggtaatt aaatgggaaa ttctcttg	28	
5	<210> 314		
	<211> 42		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
10	<220>		
	<223> Cebador oligonucleótido		
	<400> 314		
	ctgcggcaga tcacaatcaa tatcagccaa actgagttta tc	42	
15	<210> 315		
	<211> 1383		
	<212> ADN		
	<213> Artificial		
20	<220>		
	<223> Constructo de expresión		
	<400> 315		
	atgggaaatt ctcttgcaaa aaatgtatta ttcggtggaa aaggtaatga caagctgtac	60	
	ggcagtgagg ggcagatct gcttgatggt ggagaggggg atgatctcct gaaaggcgga	120	
	tatggtaatg atatttatcg ttatctgtca ggatatggtc atcatattat tgatgatgat	180	
	ggggggaaaag aggataaact cagtttggt gatattgatt gtgatctgcc gcagactcac	240	
	tctctgggtt ctcgctgtac tctgatgctg ctggctcaga tgcgtcgtat ctctcttttc	300	
	tcctgcttga aggaccgtca tgactttgga tttccccagg aggagtttgg caaccagttc	360	
	caaaaggctg aaaccatccc tgtcctccat gagatgatcc agcagatctt caatctcttc	420	
	agcacaaagg actcatctgc tgcttgggat gagaccctcc tagacaaatt ctacactgaa	480	
	ctctaccagc agctgaatga cctggaagcc tgtgtgatac agggggtggg ggtgacagag	540	
25	actcccctga tgaaggagga ctccattctg gctgtgagga aatacttcca aagaatcact	600	

ES 2 689 245 T3

```

ctctatctga aagagaagaa atacagccct tgtgcctggg aggttgtcag agcagaaatc 660
atgagatcctt tttctttgtc aacaaacttg caggaaagtt taagaagtaa ggaaattgat 720
ggccgtggaa attctcttgc aaaaaatgta ttattcgggtg gaaaaggtaa tgacaagctg 780
tacggcagtg agggggcaga tctgcttgat ggtggagagg gggatgatct cctgaaaggg 840
ggatatggta atgatattta tcgttatctg tcaggatatg gtcatcatat tattgatgat 900
gatgggggga aagaggataa actcagtttg gctgatattg atttccggga tgtggccttc 960
aagcgagaag gtaatgacct catcatgtat aaagctgaag gtaatgttct ttccattggg 1020
cataaaaatg gtattacatt caggaactgg ttgaaaaag agtcaggatga tatctctaata 1080
caccagatag agcagatttt tgataaaaagt ggccggataa tcacacctga ttcccttaaa 1140
aaggcacttg agtatcaaca gcgtaataat aaggcaagtt atgtgtatgg gaatgatgca 1200
ttagcctatg gaagtcaggg tgatcttaat ccattaatta atgaaatcag caaaatcatt 1260
tcagctgcag gtagcttcga tggttaaagag gaaagaactg cagcttcttt attgcagttg 1320
tccggtaatg ccagtgattt ttcatatgga cggaactcaa taaccctgac cacatcagca 1380
taa 1383

```

<210> 316
 <211> 460
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión RTX-IFNa2-HlyA1

<400> 316
 Met Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu
 20 25 30
 Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr
 35 40 45
 Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu
 50 55 60
 Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Cys Asp Leu Pro Gln Thr His
 65 70 75 80
 Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg
 85 90 95

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Lys Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp
355 360 365

Lys Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu
370 375 380

Tyr Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala
385 390 395 400

Leu Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile
405 410 415

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

Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser
435 440 445

Tyr Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
450 455 460

<210> 317

<211> 32

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 317

agaggttaatt aaatgtgtga tctccctgag ac 32

<210> 318

<211> 36

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 318

gtgacggcca tcaatttct tctccttaa tctttc 36

<210> 319

<211> 32

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

<400> 319

agaggttaatt aaatgtgtga tctgcctcag ac 32

<210> 320

<211> 38

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador oligonucleótido

	<400> 320 gtgacggcca tcaatttcct tactcttcaa tccttttt	38
5	<210> 321 <211> 32 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> Cebador oligonucleótido	
	<400> 321 agaggttaatt aaatgtgtga tctgcctcag ac	32
15	<210> 322 <211> 38 <212> ADN <213> Artificial	
20	<220> <223> Cebador oligonucleótido	
25	<400> 322 gtgacggcca tcaatatacct tccttcttaa tccttttt	38
30	<210> 323 <211> 32 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador oligonucleótido	
35	<400> 323 agaggttaatt aaatgtgtga tctgcctcag ac	32
40	<210> 324 <211> 38 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador oligonucleótido	
45	<400> 324 gtgacggcca tcaatatacct tccttcttaa tccttttt	38
50	<210> 325 <211> 1347 <212> ADN <213> Artificial	
55	<220> <223> Constructo de expresión	
	<400> 325	

ES 2 689 245 T3

tccccaaaact catgttggta aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt	60
agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc	120
agatttttaat ttttcattaa ctgggtaaga ggtaattaaa tgtgtgatct ccctgagacc	180
cacagcctgg ataacaggag gaccttgatg ctctctggcac aaatgagcag aatctctcct	240
tcctcctgtc tgatggacag acatgacttt ggatttcccc aggaggagt t gatggcaac	300
cagttccaga aggctccagc catctctgtc ctccatgagc tgatccagca gatcttcaac	360
ctctttacca caaaagattc atctgctgct tgggatgagg acctcctaga caaattctgc	420
accgaactct accagcagct gaatgacttg gaagcctgtg tgatgcagga ggagagggtg	480
ggagaaaactc ccctgatgaa tgcggactcc atcttggctg tgaagaaata cttccgaaga	540
atcactctct atctgacaga gaagaaatac agcccttgtg cctgggaggt tgtcagagca	600
gaaatcatga gatccctctc tttatcaaca aacttgcaag aaagattaag gaggaaggaa	660
attgatggcc gtcaccacca ccaccaccac ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc	720
gggtggaag gtaatgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga	780
gagggggatg atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgta tctgtcagga	840
tatggtcatc atattattga tgatgatggg gggaagagg ataaactcag tttggctgat	900
attgatattc gggatgtggc cttcaagcga gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct	960
gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa aatgggatta cattcaggaa ctggtttgaa	1020
aaagagtcag gtgatattctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg	1080
ataatcacac ctgattccct taaaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca	1140
agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc agggatgatct taatccatta	1200
attaatgaaa tcagcaaaat catttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga	1260
actgcagctt ctttattgca gttgtccggt aatgccagtg atttttcata tggacggaac	1320
tcaataaacc tgaccacatc agcataa	1347

<210> 326

<211> 1188

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Constructo de expresión

<400> 326
atgtgtgatc tccctgagac ccacagcctg gataacagga ggaccttgat gctcctggca 60
caaatgagca gaatctctcc ttcctcctgt ctgatggaca gacatgactt tggatttccc 120
caggaggagt ttgatggcaa ccagttccag aaggctccag ccattctctgt cctccatgag 180
ctgatccagc agatcttcaa cctctttacc acaaagatt catctgctgc ttgggatgag 240
gacctcctag acaaattctg caccgaactc taccagcagc tgaatgactt ggaagcctgt 300
gtgatgcagg aggagagggt gggagaaact cccctgatga atgaggactc catcttggtc 360
gtgaagaaat acttccgaag aatcactctc tatctgacag agaagaaata cagcccttgt 420
gcctgggagg ttgtcagagc agaaatcatg agatccctct ctttatcaac aaacttgcaa 480
gaaagattaa ggaggaagga aattgatggc cgtcaccacc accaccacca cggaaattct 540
cttgcaaaaa atgtattatt cgggtgaaaa ggtaatgaca agctgtacgg cagtgagggg 600
gcagatctgc ttgatggtg agagggggat gatctcctga aaggcgata tggtaatgat 660
atztatcggt atctgtcagg atatggtcat catattattg atgatgatgg ggggaaagag 720
gataaactca gtttggtga tattgatttc cgggatgtgg ccttcaagcg agaaggtaat 780
gacctcatca tgtataaagc tgaaggtaat gttctttcca ttggtcataa aaatggtatt 840
acattcagga actggtttga aaaagagtca ggtgatatct ctaatcacca gatagagcag 900
atttttgata aaagtggccg gataatcaca cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat 960
caacagcgta ataataaggc aagttatgtg tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt 1020
cagggtgatc ttaatccatt aattaatgaa atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc 1080
ttcgatgtta aagaggaaag aactgcagct tctttattgc agttgtccgg taatgccagt 1140
gatttttcat atggacggaa ctcaataacc ctgaccacat cagcataa 1188

<210> 327
<211> 1347
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 327
tcccaaaact catgttggtg aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa attttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgtgtgatct gcctcagact 180
cacagcctgg gtaacaggag ggccttgata ctcttggcac aaatgcgaag aatctctcct 240
ttctcctgcc tgaaggacag acatgacttt gaattccccc aggaggagt tggatgataaa 300
cagttccaga aggctcaagc catctctgtc ctccatgaga tgatccagca gaccttcaac 360

ES 2 689 245 T3

ctcttcagca caaaggactc atctgctgct ttggatgaga cccttctaga tgaattctac 420
atcgaacttg accagcagct gaatgacctg gagtccctgtg tgatgcagga agtgggggtg 480
atagagtctc ccctgatgta cgaggactcc atcctggctg tgaggaaata cttccaaaga 540
atcactctat atctgacaga gaagaaatac agctcttgtg cctgggaggt tgtcagagca 600
gaaatcatga gatccttctc tttatcaatc aacttgcaaa aaagattgaa gagtaaggaa 660
attgatggcc gtcaccacca ccaccaccac ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc 720
gggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatgggtga 780
gaggggggatg atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgta tctgtcagga 840
tatggctcatc atattattga tgatgatggg gggaaagagg ataaactcag tttggctgat 900
attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga gaaggaatg acctcatcat gtataaagct 960
gaaggaatg ttctttccat tggtcataaa aatggtatta cattcaggaa ctggtttgaa 1020
aaagagtcag gtgatattctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg 1080
ataatcacac ctgattccct taaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca 1140
agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc aggggtgatct taatccatta 1200
attaatgaaa tcagcaaaat catttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga 1260
actgcagctt ctttattgca gttgtccggt aatgccagtg atttttcata tggacggaac 1320
tcaataaccc tgaccacatc agcataa 1347

<210> 328
<211> 1188
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 328
atgtgtgatc tgccctcagac tcacagcctg ggtaacagga gggccttgat actcctggca 60
caaatgcgaa gaatctctcc tttctcctgc ctgaaggaca gacatgactt tgaattcccc 120
caggaggagt ttgatgataa acagttccag aaggctcaag ccatctctgt cctccatgag 180
atgatccagc agaccttcaa cctcttcagc acaaaggact catctgctgc tttggatgag 240
acccttctag atgaattcta catcgaactt gaccagcagc tgaatgacct ggagtcctgt 300
gtgatgcagg aagtgggggt gatagagtct cccctgatgt acgaggactc catcctggct 360
gtgaggaaat acttccaaag aatcactcta tatctgacag agaagaaata cagctcttgt 420
gcctgggagg ttgtcagagc agaaatcatg agatccttct ctttatcaat caacttgcaa 480
aaaagattga agagtaagga aattgatggc cgtcaccacc accaccacca cggaaattct 540

ES 2 689 245 T3

cttgcaaaaa atgtattatt cgggtgaaaa ggtaatgaca agctgtacgg cagtgagggg 600
gcagatctgc ttgatgggtg agaggggggat gatctcctga aaggcggata tggtaatgat 660
atztatcggt atctgtcagg atatggcat catattattg atgatgatgg ggggaaagag 720
gataaaactca gtttggctga tattgatttc cgggatgtgg ccttcaagcg agaaggtaat 780
gacctcatca tgtataaagc tgaaggtaat gttctttcca ttggtcataa aaatggtatt 840
acattcagga actggtttga aaaagagtca ggtgatattc ctaatcacca gatagagcag 900
atttttgata aaagtggccg gataatcaca cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat 960
caacagcgta ataataaggc aagttatgtg tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt 1020
caggggtatc ttaatccatt aattaatgaa atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc 1080
ttcgaatgta aagaggaaag aactgcagct tctttattgc agttgtccgg taatgccagt 1140
gatttttcat atggacggaa ctcaataacc ctgaccacat cagcataa 1188

<210> 329
<211> 1347
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 329
tcccaaaaact catgttggtg aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa attttttaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agatttttaat ttttcattaa ctgggttaaga ggtaattaaa tgtgtgatct gcctcagact 180
cacagcctgg gtaataggag ggccttgata ctcttggcac aaatgggaag aatctctcat 240
ttctcctgcc tgaaggacag atatgatttc ggattccccc aggaggtgtt tgatggcaac 300
cagttccaga aggctcaagc catctctgcc ttccatgaga tgatccagca gaccttcaat 360
ctcttcagca caaaggattc atctgctgct tgggatgaga ccctcctaga caaattctac 420
attgaacttt tccagcaact gaatgacct gaagcctgtg tgacacagga ggttgggggtg 480
gaagagattg ccctgatgaa tgaggactcc atcctggctg tgaggaaata ctttcaaaga 540
atcactcttt atctgatggg gaagaaatac agcccttgtg cctgggaggt tgtcagagca 600
gaaatcatga gatccttctc tttttcaaca aacttgcaaa aaggattaag aaggaaggat 660
attgatggcc gtcaccacca ccaccaccac ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc 720
ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga 780
gaggggggatg atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgta tctgtcagga 840
tatggtcac atattattga tgatgatggg gggaaagagg ataaactcag tttggctgat 900
attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct 960

ES 2 689 245 T3

gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa aatggtatta cattcaggaa ctggtttgaa 1020
aaagagtcag gtgatatctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg 1080
ataatcacac ctgattccct taaaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca 1140
agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc aggtgatctc taatccatta 1200
attaatgaaa tcagcaaaat catttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga 1260
actgcagctt ctttattgca gttgtccggg aatgccagtg atttttcata tggacggaac 1320
tcaataaacc tgaccacatc agcataa 1347

<210> 330
<211> 1188
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

<400> 330
atgtgtgatc tgcctcagac tcacagcctg ggtaatagga gggccttgat actcctggca 60
caaatgggaa gaatctctca tttctcctgc ctgaaggaca gatatgattt cggattcccc 120
caggaggtgt ttgatggcaa ccagttccag aaggtcaag ccatctctgc cttccatgag 180
atgatccagc agaccttcaa tctcttcagc acaaaggatt catctgctgc ttgggatgag 240
accctcctag acaaattcta cattgaactt ttccagcaac tgaatgacct agaagcctgt 300
gtgacacagg aggttggggg ggaagagatt gccctgatga atgaggactc catcctggct 360
gtgaggaaat actttcaaag aatcactctt tatctgatgg ggaagaaata cagcccttgt 420
gcctgggagg ttgtcagagc agaaatcatg agatccttct ctttttcaac aaacttgcaa 480
aaaggattaa gaaggaagga tattgatggc cgtcaccacc accaccacca cggaaattct 540
cttgcaaaaa atgtattatt cgggtggaaa ggtaatgaca agctgtacgg cagtgagggg 600
gcagatctgc ttgatggtg agagggggat gatctcctga aaggcggata tggtaatgat 660
atztatcggt atctgtcagg atatggtcat catattattg atgatgatgg ggggaaagag 720
gataaactca gtttggctga tattgatttc cgggatgtgg ccttcaagcg agaaggtaat 780
gacctcatca tgtataaagc tgaaggtaat gttctttcca ttggtcataa aatggtatt 840
acattcagga actggtttga aaaagagtca ggtgatatct ctaatcacca gatagagcag 900
atttttgata aaagtggccg gataatcaca cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat 960
caacagcgta ataataaggc aagttatgtg tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt 1020
cagggtgatc ttaatccatt aattaatgaa atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc 1080
ttcgatgtta aagaggaaag aactgcagct tctttattgc agttgtccgg taatgccagt 1140
gatttttcat atggacggaa ctcaataacc ctgaccacat cagcataa 1188

<210> 331
<211> 1347
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Constructo de expresión

ES 2 689 245 T3

<400> 331
tcccaaaact catgttggt aagtatcaga atttcatgga ggtaaaattg ataaacagtt 60
agcgaataaa atttttaaac aatatcacca cgagttaata actgaagtaa aaagaaagtc 120
agattttaat ttttcattaa ctggttaaga ggtaattaaa tgtgtgatct gcctcagacc 180
cacagcctgg gtaataggag ggccttgata ctcttggcac aaatgggaag aatctctcct 240
ttctcctgcc tgaaggacag acatgacttt ggattccccc aggaggagtt tgatggcaac 300
cagttccaga aggctcaagc catctctgtc ctccatgaga tgatccagca gaccttcaat 360
ctcttcagca caaaggactc atctgctact tgggaacaga gcctcctaga aaaattttcc 420
actgaactta accagcagct gaatgacctg gaagcctgcg tgatacagga ggttggggtg 480
gaagagactc ccctgatgaa tgtggactcc atcctggctg tgaagaaata cttccaaaga 540
atcactcttt atctgacaga gaagaaatac agcccttgtg cctgggaggt tgtcagagca 600
gaaatcatga gatccttctc tttatcaaaa atttttcaag aaagattaag gaggaaggaa 660
attgatggcc gtcaccacca ccaccaccac ggaaattctc ttgcaaaaaa tgtattattc 720
ggtggaaaag gtaatgacaa gctgtacggc agtgaggggg cagatctgct tgatggtgga 780
gaggggggatg atctcctgaa aggcggatat ggtaatgata tttatcgta tctgtcagga 840
tatggtcatc atattattga tgatgatggg gggaaagagg ataaactcag tttggctgat 900
attgatttcc gggatgtggc cttcaagcga gaaggtaatg acctcatcat gtataaagct 960
gaaggtaatg ttctttccat tggtcataaa aatggtatta cattcaggaa ctggtttgaa 1020
aaagagtcag gtgatatctc taatcaccag atagagcaga tttttgataa aagtggccgg 1080
ataatcacac ctgattccct taaaaggca cttgagtatc aacagcgtaa taataaggca 1140
agttatgtgt atgggaatga tgcattagcc tatggaagtc aggggtgatct taatccatta 1200
attaatgaaa tcagcaaaat catttcagct gcaggtagct tcgatgttaa agaggaaaga 1260
actgcagctt ctttattgca gttgtccggt aatgccagtg atttttcata tggacggaac 1320
tcaataaacc tgaccacatc agcataa 1347

5 <210> 332
<211> 1188
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> Constructo de expresión
<400> 332

ES 2 689 245 T3

```

atgtgtgatac tgcctcagac ccacagcctg ggtaatagga gggccttgat actcctggca      60
caaatgggaa gaactctctcc tttctcctgc ctgaaggaca gacatgactt tggattcccc      120
caggaggagt ttgatggcaa ccagttccag aaggctcaag ccatctctgt cctccatgag      180
atgatccagc agacottcaa tctcttcagc acaaaggact catctgctac ttgggaacag      240
agcctcctag aaaaattttc cactgaactt aaccagcagc tgaatgacct ggaagcctgc      300
gtgatacagg aggttggggt ggaagagact cccctgatga atgtggactc catcctggct      360
gtgaagaaat acttccaaag aatcactctt tatctgacag agaagaaata cagcccttgt      420
gcctgggagg ttgtcagagc agaaatcatg agatccttct ctttatcaaa aatttttcaa      480
gaaagattaa ggaggaagga aattgatggc cgtcaccacc accaccacca cggaaattct      540
cttgcaaaaa atgtattatt cgggtggaaa ggtaatgaca agctgtacgg cagtgagggg      600
gcagatctgc ttgatggtg agagggggat gatctcctga aaggcggata tggtaatgat      660
atttatcggt atctgtcagg atatggcat catattattg atgatgatgg ggggaaagag      720
gataaactca gtttggctga tattgatttc cgggatgtgg ccttcaagcg agaaggtaat      780
gacctcatca tgtataaagc tgaaggtaat gttctttcca ttggtcataa aaatggtatt      840
acattcagga actggtttga aaaagagtca ggtgatatct ctaatcacca gatagagcag      900
atttttgata aaagtggccg gataatcaca cctgattccc ttaaaaaggc acttgagtat      960
caacagcgta ataataaggc aagttatgtg tatgggaatg atgcattagc ctatggaagt     1020
cagggtgatc ttaatccatt aattaatgaa atcagcaaaa tcatttcagc tgcaggtagc     1080
ttcgatgtta aagaggaaag aactgcagct tctttattgc agttgtccgg taatgccagt     1140
gatttttcat atggacggaa ctcaataacc ctgaccacat cagcataa                     1188

```

<210> 333
 <211> 395
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión IFNA1-HlyA1

<400> 333
 Met Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu
 1 5 10 15

 Met Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met
 20 25 30

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys
290 295 300

Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr
305 310 315 320

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

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

Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr
355 360 365

Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr
370 375 380

Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
385 390 395

<210> 334

<211> 395

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Fusión IFNA8-HlyA1

<400> 334

Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys
20 25 30

Asp Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Lys Gln
35 40 45

Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
50 55 60

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

Thr Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp
85 90 95

ES 2 689 245 T3

Leu Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu
 100 105 110
 Met Tyr Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 115 120 125
 Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Ser Cys Ala Trp Glu Val
 130 135 140
 Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Ile Asn Leu Gln
 145 150 155 160
 Lys Arg Leu Lys Ser Lys Glu Ile Asp Gly Arg His His His His His
 165 170 175
 His Gly Asn Ser Leu Ala Lys Asn Val Leu Phe Gly Gly Lys Gly Asn
 180 185 190
 Asp Lys Leu Tyr Gly Ser Glu Gly Ala Asp Leu Leu Asp Gly Gly Glu
 195 200 205
 Gly Asp Asp Leu Leu Lys Gly Gly Tyr Gly Asn Asp Ile Tyr Arg Tyr
 210 215 220
 Leu Ser Gly Tyr Gly His His Ile Ile Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu
 225 230 235 240
 Asp Lys Leu Ser Leu Ala Asp Ile Asp Phe Arg Asp Val Ala Phe Lys
 245 250 255
 Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Met Tyr Lys Ala Glu Gly Asn Val Leu
 260 265 270
 Ser Ile Gly His Lys Asn Gly Ile Thr Phe Arg Asn Trp Phe Glu Lys
 275 280 285
 Glu Ser Gly Asp Ile Ser Asn His Gln Ile Glu Gln Ile Phe Asp Lys
 290 295 300
 Ser Gly Arg Ile Ile Thr Pro Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr
 305 310 315 320
 Gln Gln Arg Asn Asn Lys Ala Ser Tyr Val Tyr Gly Asn Asp Ala Leu
 325 330 335
 Ala Tyr Gly Ser Gln Gly Asp Leu Asn Pro Leu Ile Asn Glu Ile Ser
 340 345 350
 Lys Ile Ile Ser Ala Ala Gly Ser Phe Asp Val Lys Glu Glu Arg Thr
 355 360 365
 Ala Ala Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gly Asn Ala Ser Asp Phe Ser Tyr
 370 375 380
 Gly Arg Asn Ser Ile Thr Leu Thr Thr Ser Ala
 385 390 395

<210> 335
 <211> 395
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> Fusión IFNA16-HlyA1

<400> 335
 Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu
 1 5 10 15

Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser His Phe Ser Cys Leu Lys
 20 25 30

Asp Arg Tyr Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln
 35 40 45

Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Ala Phe His Glu Met Ile Gln Gln
 50 55 60

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

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

Leu Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu
 100 105 110

Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 115 120 125

Thr Leu Tyr Leu Met Gly Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
 130 135 140

Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln
 145 150 155 160

10

ES 2 689 245 T3

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

<210> 336
 <211> 395
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Fusión IFNA21-HlyA1

<400> 336

ES 2 689 245 T3

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

ES 2 689 245 T3

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

<210> 337
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 337
 atgacaacaa taaccactgc 20

<210> 338
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador oligonucleótido

<400> 338
 gaggaatta atgacaaca ataac 25

REIVINDICACIONES

1. Molécula de ácido nucleico aislada que comprende una primera y una segunda secuencia de ácido nucleico para la producción eficaz de un péptido recombinante o proteína de interés, en la que la primera secuencia de ácido nucleico comprende un fragmento de hemolisina C (HlyC) y

5 (i) tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 1 o uno de sus fragmentos 3', en la que el fragmento comprende al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 5, o su complementaria, o

ii) tiene una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos como se define en i); y

10 la segunda secuencia de ácido nucleico codifica al menos un péptido o proteína de interés y está situada 3' de la primera secuencia de ácido nucleico,

en la que la primera secuencia de ácido nucleico no es una secuencia que codifica HlyC de longitud completa y mejora la expresión de al menos uno péptido o proteína de interés y la molécula de ácido nucleico aislada no incluye una secuencia de nucleótidos que codifica HlyC de longitud completa, en la que los fragmentos de la secuencia que
15 codifica HlyC no son expresados ya que no se transcriben y/o traducen en una secuencia de proteína.

2. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 1, en la que la primera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5-27 y sus fragmentos 3', en la que los fragmentos comprenden al menos la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 5, y sus complementarias.

20 3. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 1 o 2, en la que la molécula de ácido nucleico comprende además una tercera secuencia de ácido nucleico situada en 3' de la primera secuencia de ácido nucleico y 5' o 3' de la segunda secuencia de ácido nucleico o la segunda secuencia de ácido nucleico se inserta en la tercera secuencia de ácido nucleico, en la que el tercer ácido nucleico está operativamente unido a la segunda secuencia de ácido nucleico, codifica hemolisina A (HlyA) o uno de sus fragmentos, y

25 i) tiene la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 29 o uno de sus fragmentos, en la que el fragmento comprende al menos la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO: 30, o su complementaria, o

ii) tiene una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos como se define en i); o

30 iii) tiene una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que tiene al menos 91 % de homología de secuencia con el polipéptido codificado por la secuencia de nucleótidos de (i).

4. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 3, en la que la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 30-40, y sus fragmentos, en la que los fragmentos comprenden al menos la secuencia como se expone en la SEQ. ID NO: 30, o sus
35 complementarias.

5. La molécula de ácido nucleico aislada de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que la primera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 y 5-27 o sus complementarias y la tercera secuencia de ácido nucleico tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 29-40.

40 6. La molécula de ácido nucleico aislada de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la molécula de ácido nucleico comprende además al menos una cuarta secuencia de ácido nucleico que codifica

(i) un marcador de afinidad, en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el marcador de afinidad está operativamente unida al extremo 5' o 3' de la segunda o tercera secuencia de ácido nucleico; y/o

45 (ii) un sitio de escisión de proteasa, en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el sitio de escisión de proteasa está operativamente unida a la segunda molécula de ácido nucleico y a la tercera molécula de ácido nucleico de manera que está situada entre la segunda y la tercera secuencia de ácido nucleico.

7. La molécula de ácido nucleico aislada de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la molécula de ácido nucleico comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico como se expone en cualquiera de las SEQ ID NO: 66, 71, 74, 79, 84, 89, 93, 98, 103, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 220, 227, 234, 239, 244, 249, 254, 259, 264, 269, 274, 279, 284, 289, 294, 299, 304, 325, 327, 329 y 331.

50 8. Vector que comprende una molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. Célula hospedante que comprende una molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un vector según la reivindicación 8.
10. Un procedimiento para la expresión de un péptido o proteína recombinante, en el que el procedimiento comprende:
 - 5 (a) introducir una molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un vector según la reivindicación 8, en la que la molécula de ácido nucleico o vector codifica el péptido o proteína recombinante, en una célula hospedante adecuada; y
 - (b) cultivar la célula hospedante en un medio de cultivo en condiciones que permitan la expresión del péptido o proteína recombinante.
- 10 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el procedimiento comprende además recuperar el péptido o proteína expresado de la célula hospedante y/o el medio de cultivo.
12. El procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que la célula hospedante expresa HlyB y HlyD y el procedimiento comprende opcionalmente además la secreción del péptido o proteína recombinante expresado en el medio de cultivo, cultivando la célula hospedante en condiciones que permiten la secreción del péptido o
- 15 proteína recombinante en el medio de cultivo.
13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en el que:
 - (a) la célula hospedante es una célula procariota; y/o
 - (b) la expresión se lleva a cabo en medio de cultivo mínimo; y/o
 - (c) el medio de cultivo comprende Ca^{2+} 1-40 mM; y/o
- 20 (d) el péptido o proteína recombinante se purifica usando un procedimiento seleccionado de cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de fase inversa, cromatografía de exclusión por tamaño molecular y combinaciones de los mismos; y/o
- (e) el procedimiento comprende el tratamiento del péptido o proteína recombinante con una proteasa adecuada para la escisión de un sitio de escisión de proteasa dentro del péptido o proteína recombinante; y/o
- 25 (f) el procedimiento comprende una etapa como se define en (e) seguido de purificación del péptido o proteína recombinante.



Figura 1

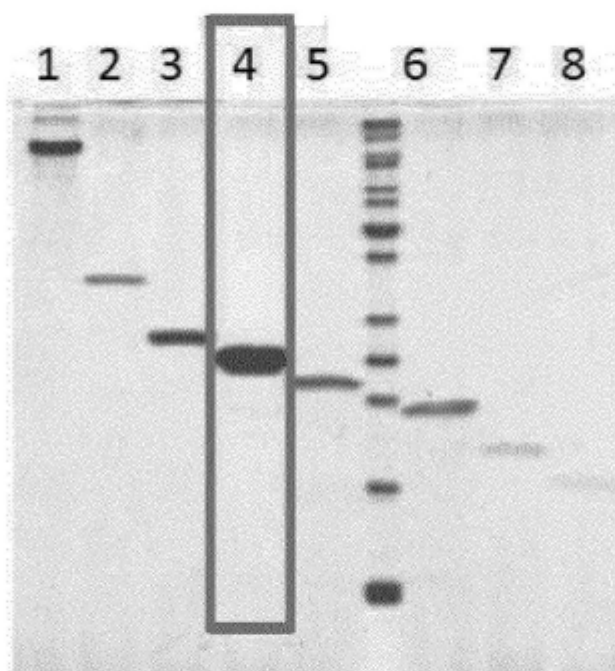


Figura 2



Figura 3

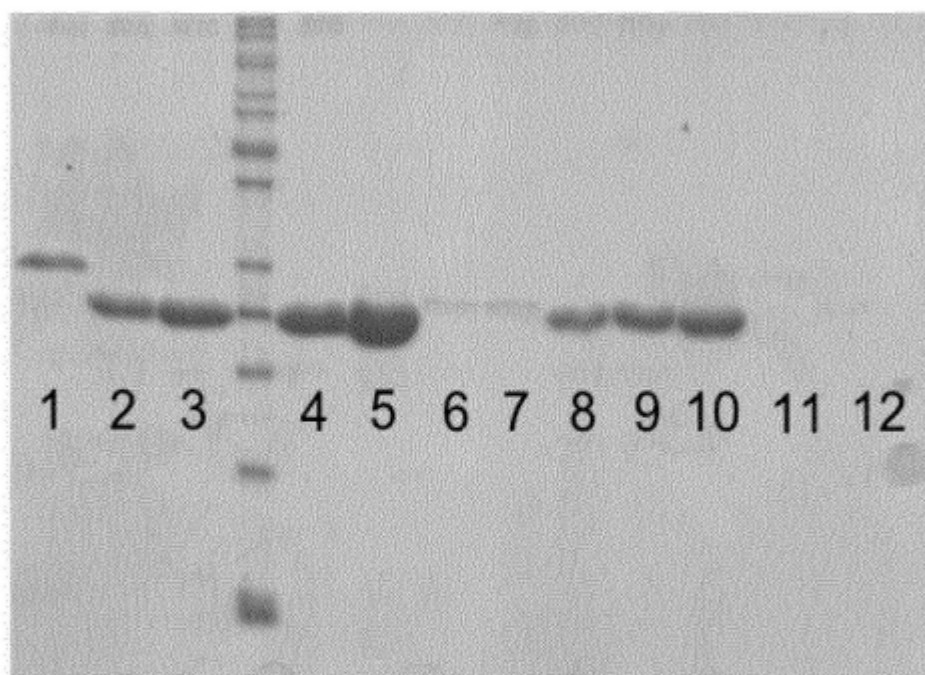


Figura 4A

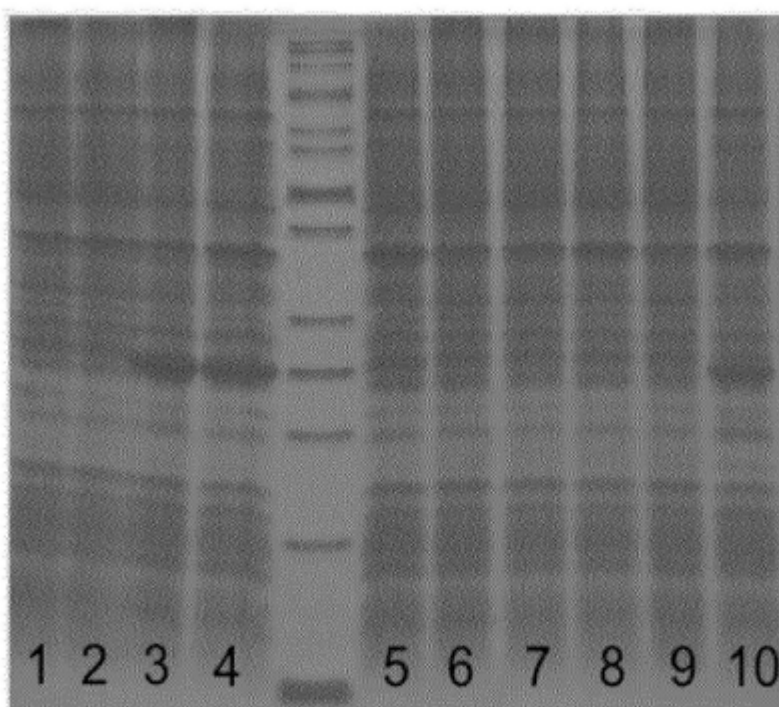


Figura 4B

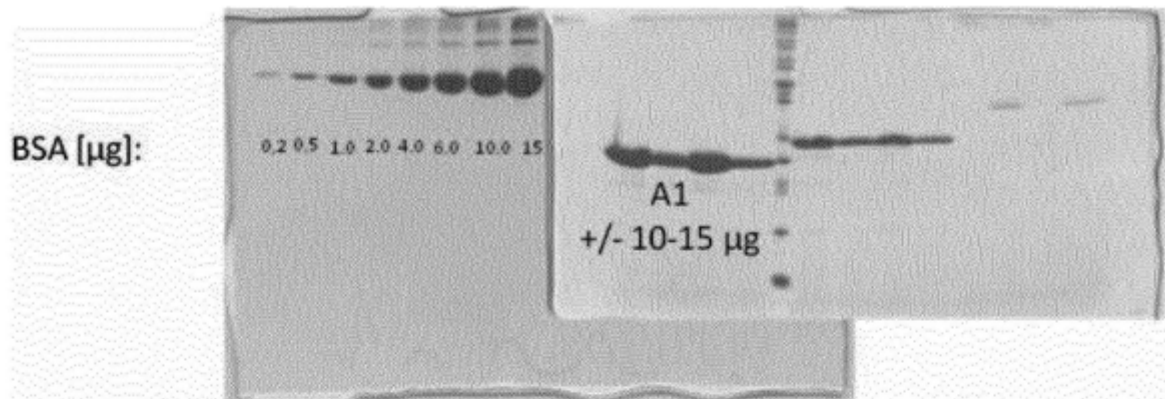


Figura 5

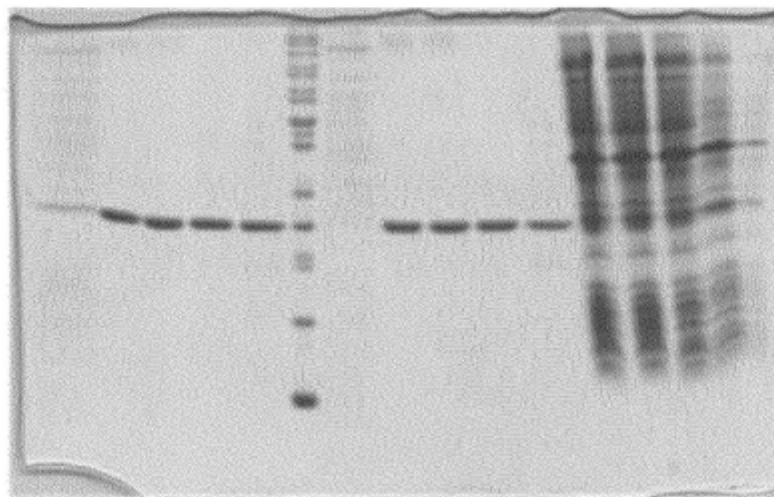


Figura 6

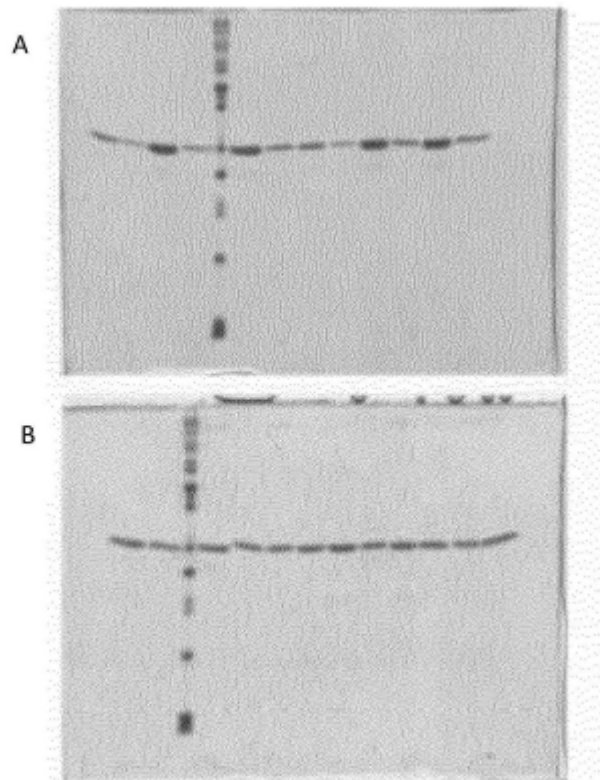


Figura 7

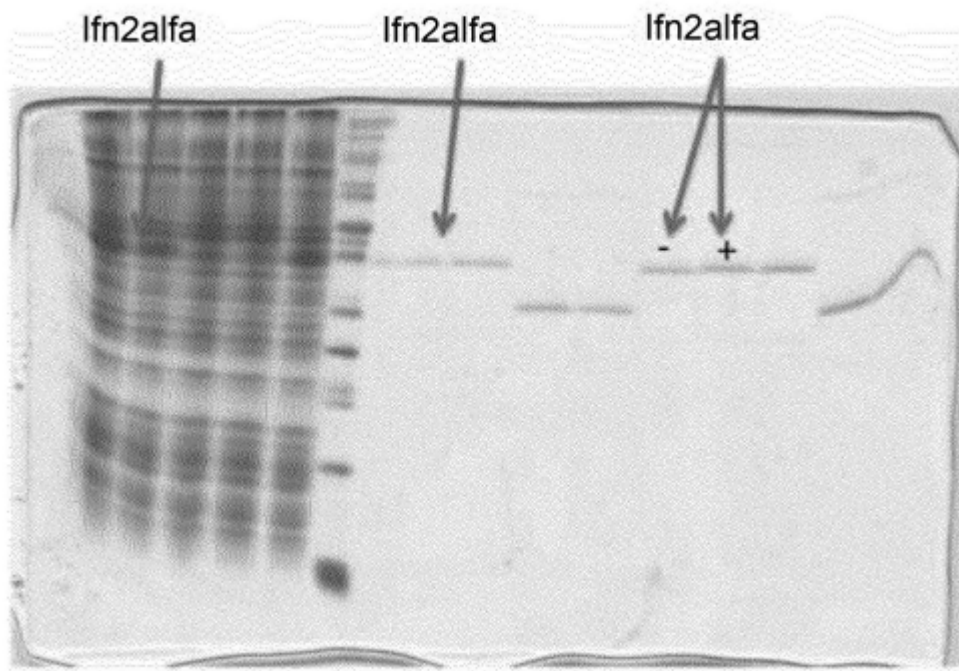


Figura 8

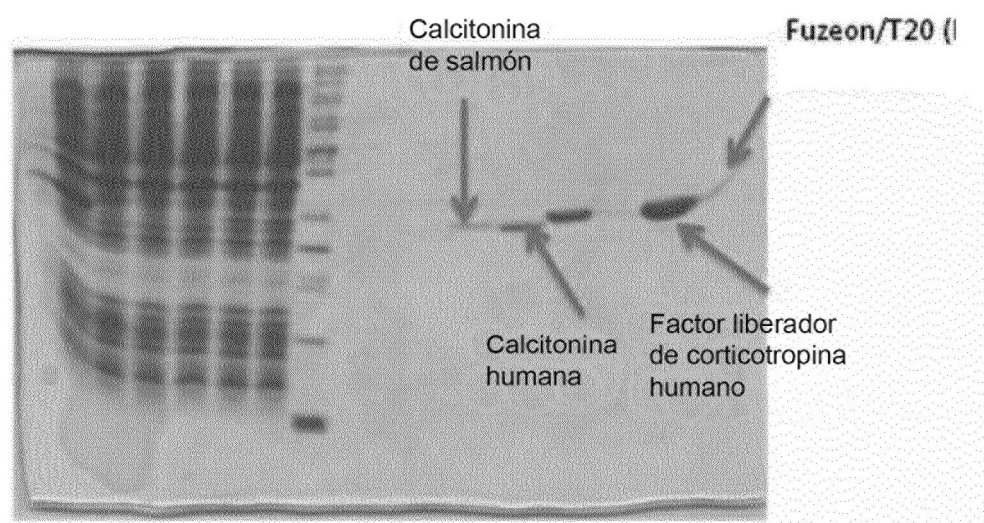


Figura 9

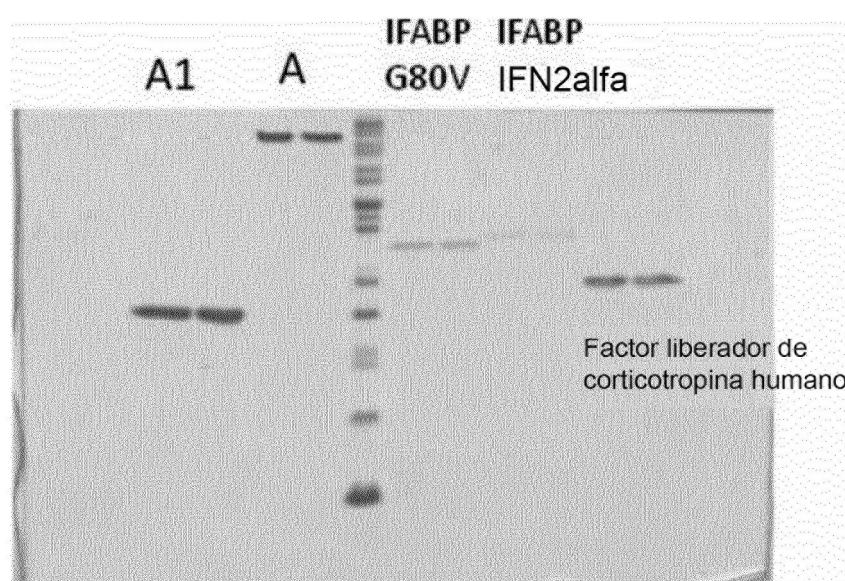


Figura 10

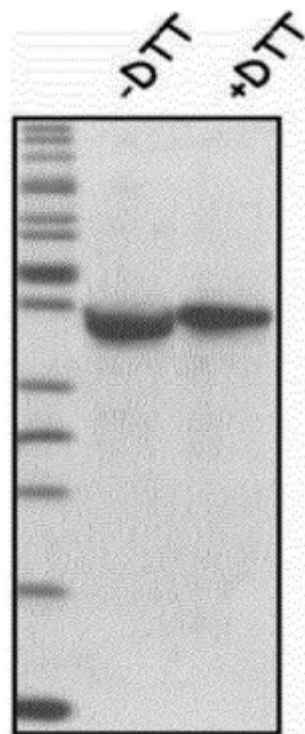


Figura 11

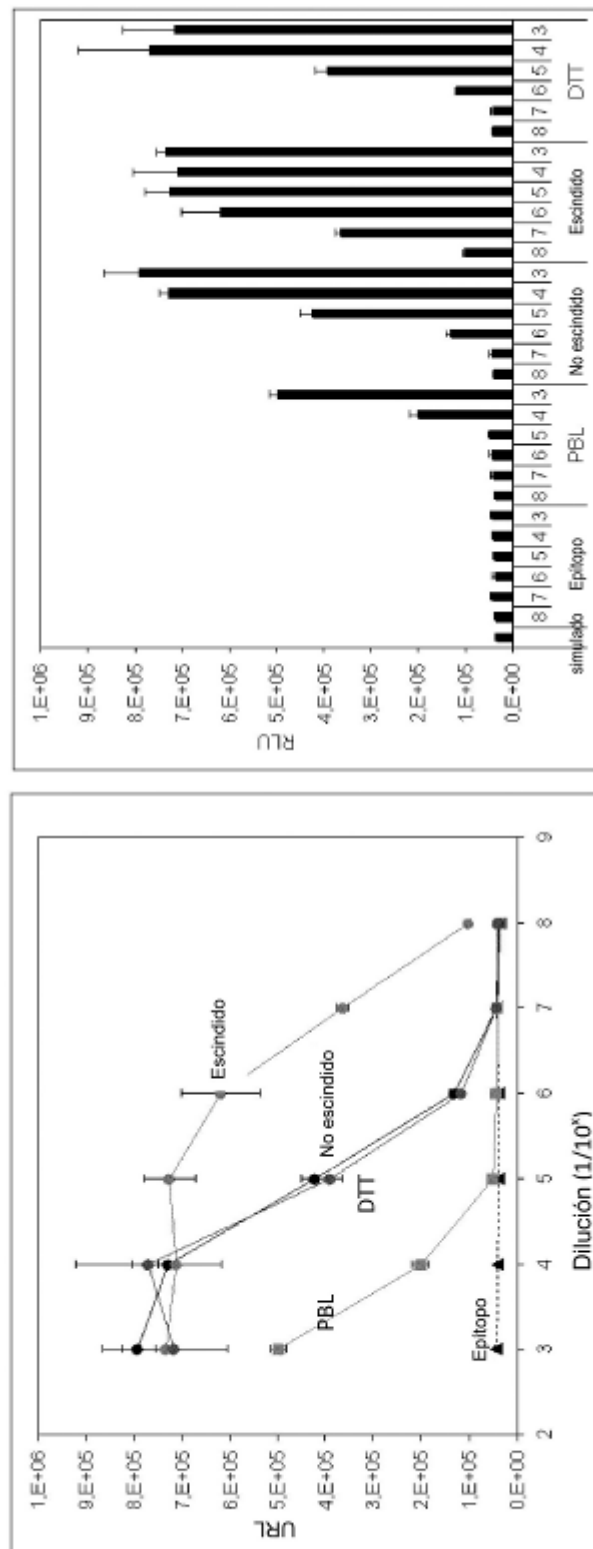


Figura 12

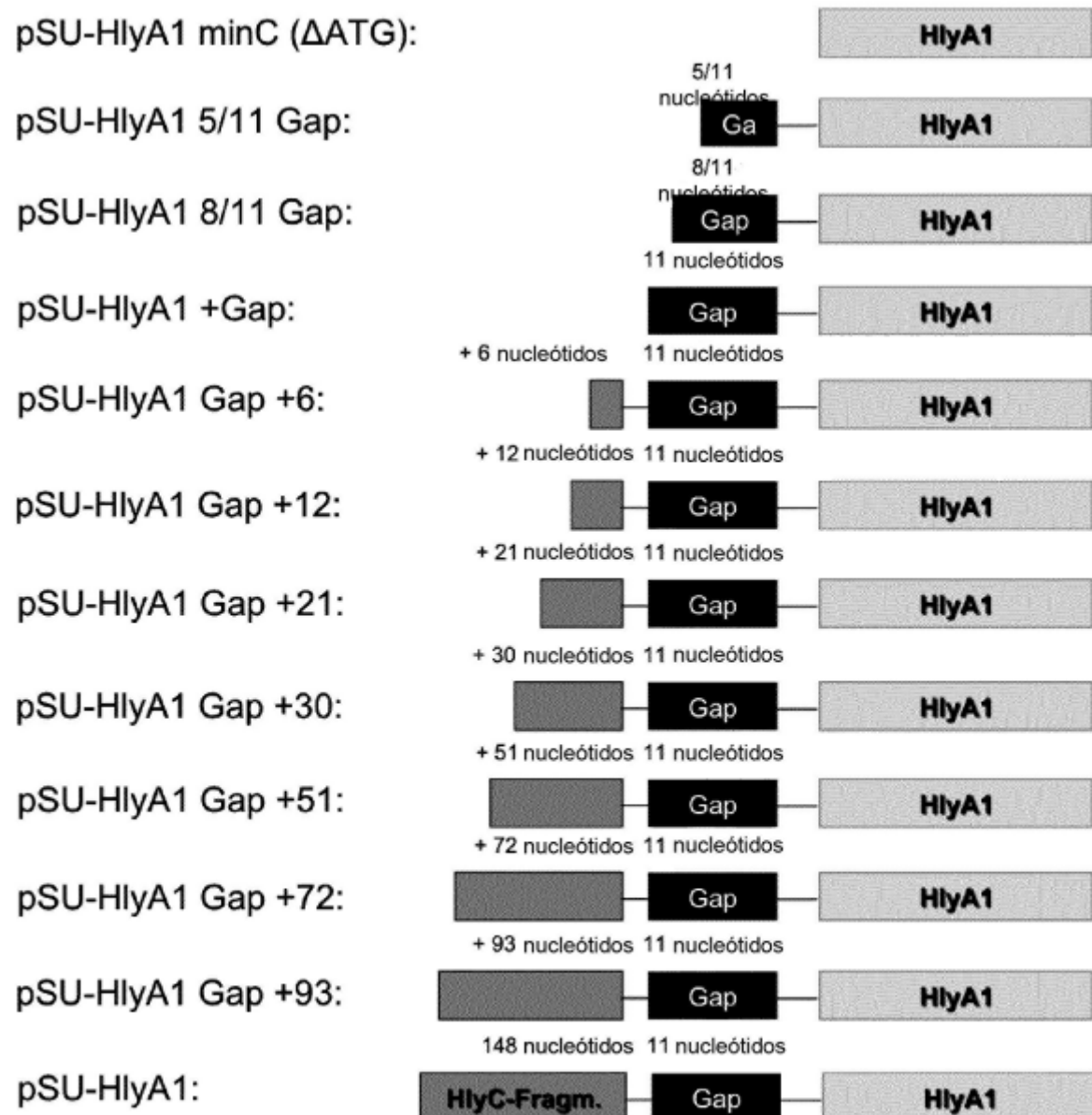


Figura 13A

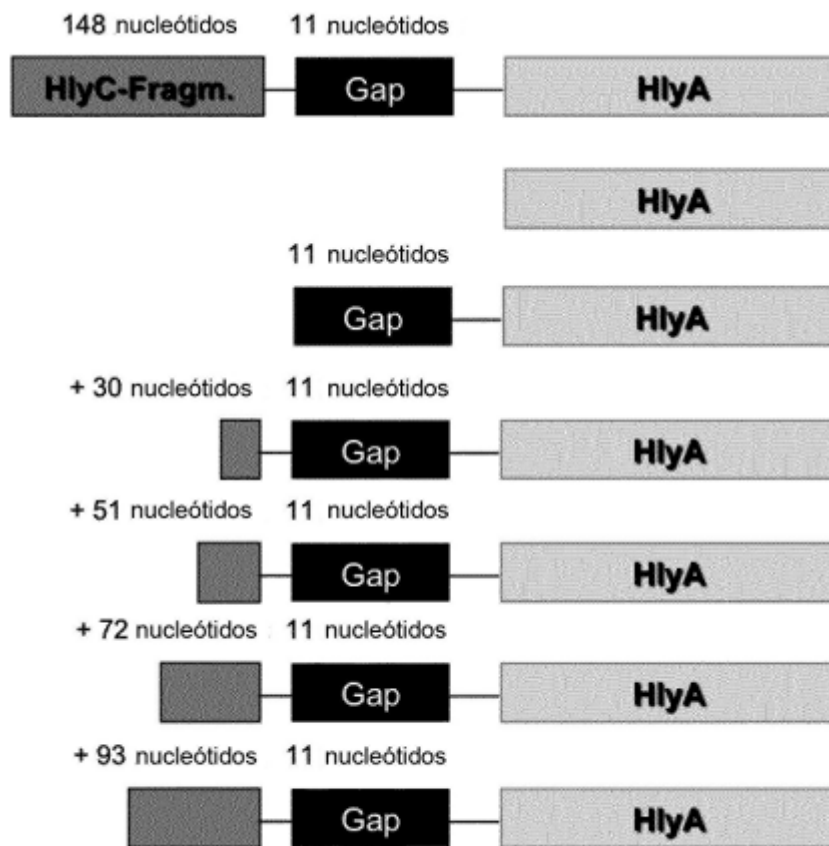


Figura 13B

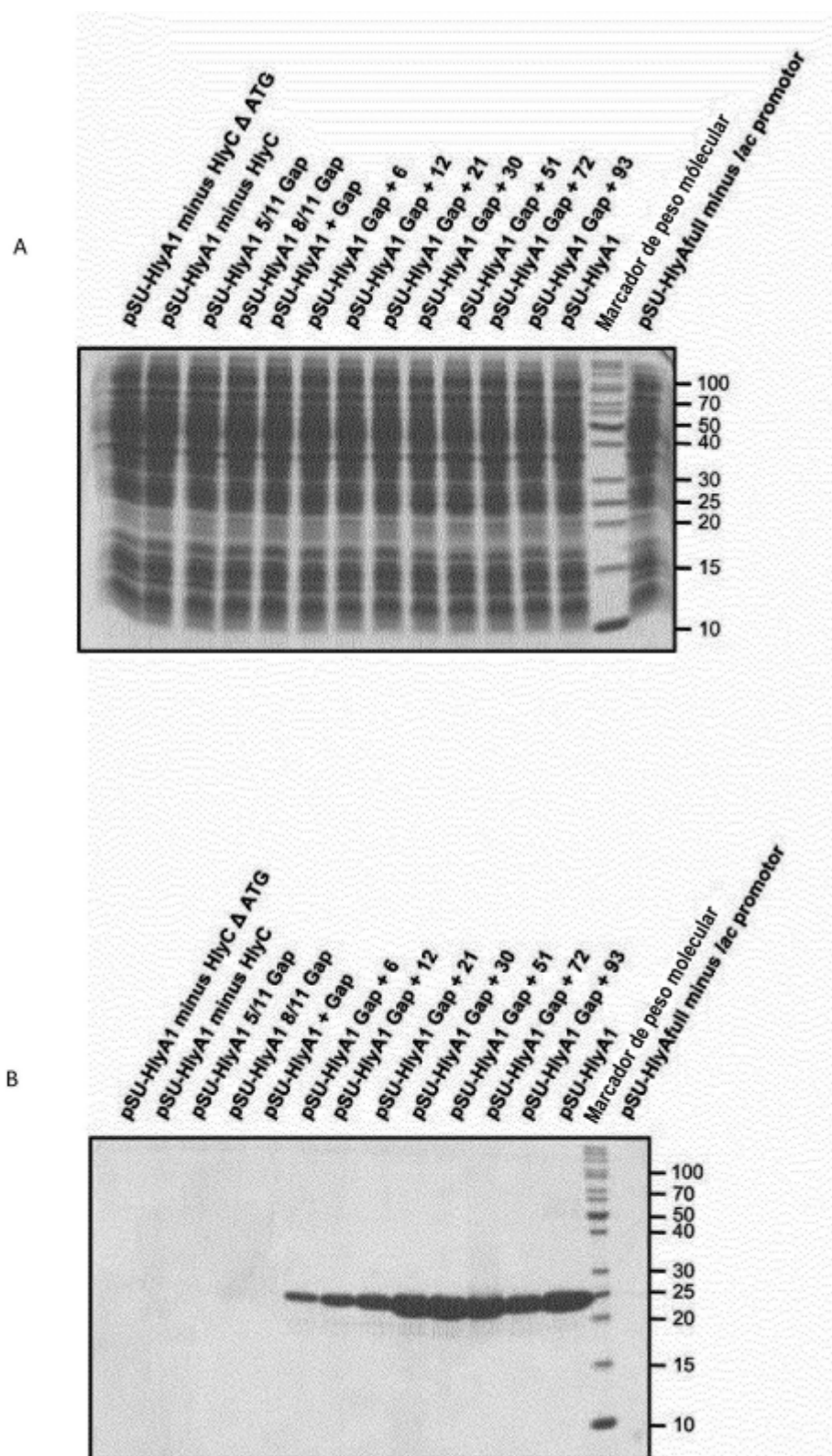


Figura 14

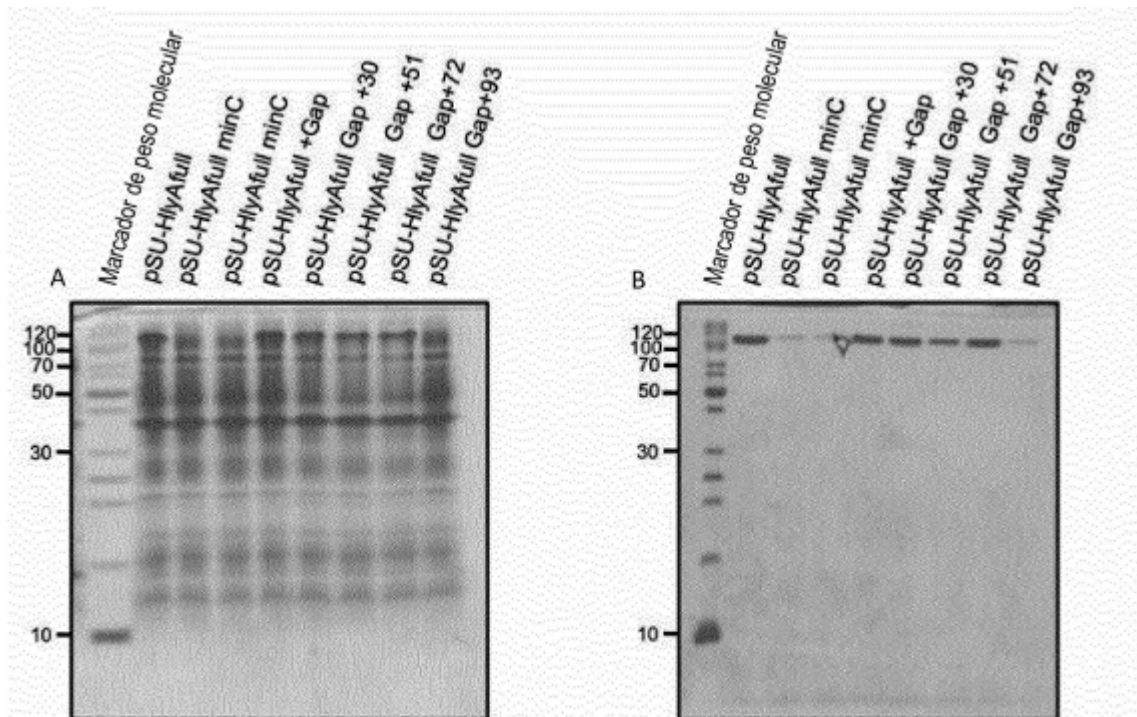


Figura 15

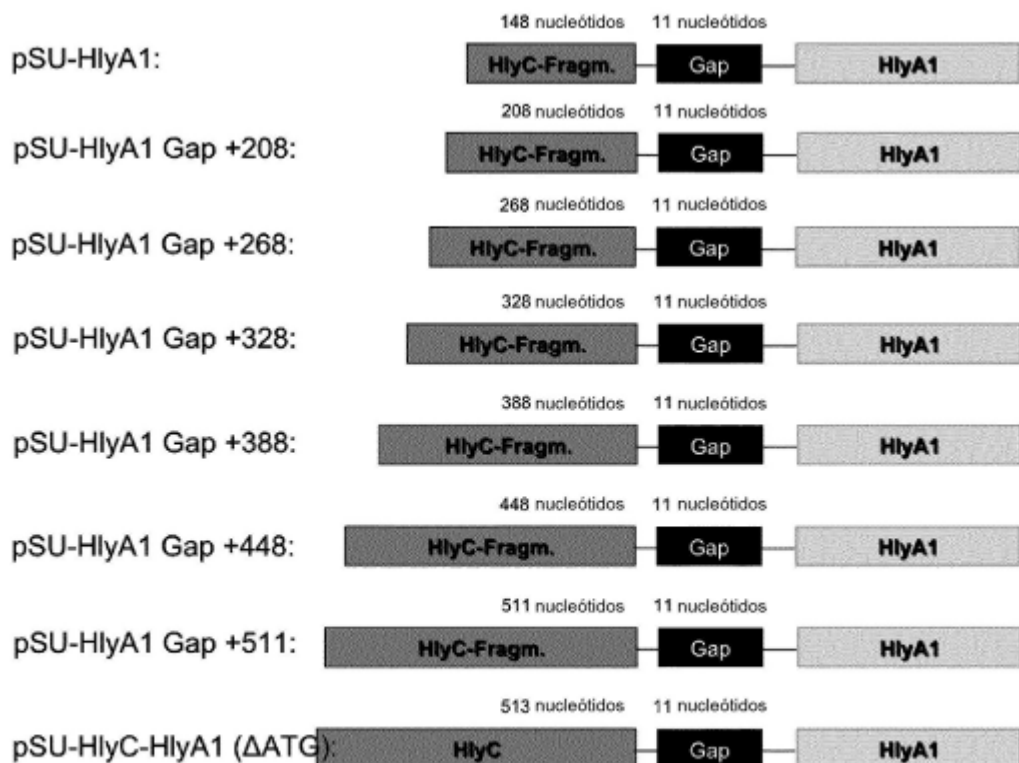


Figura 16

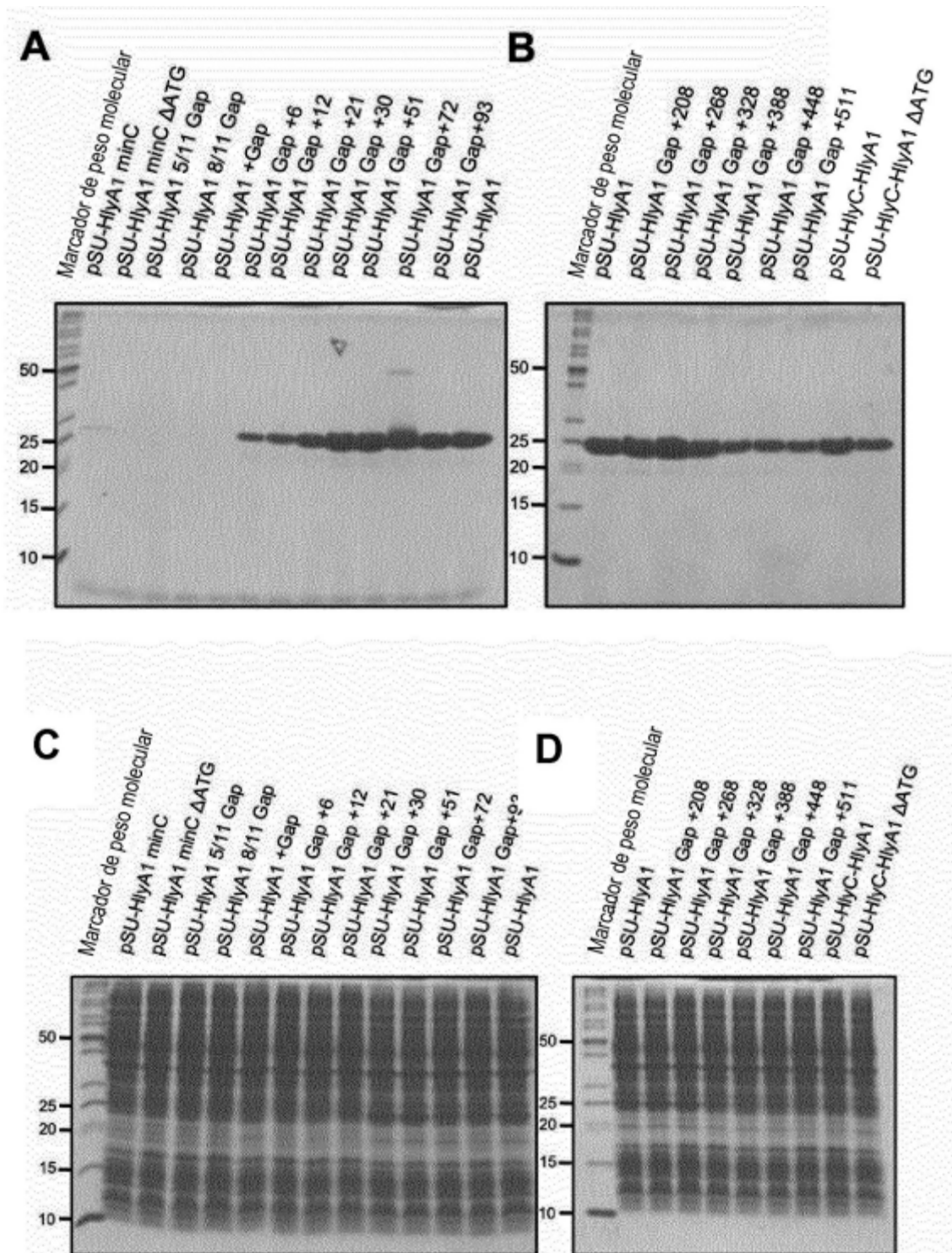


Figura 17

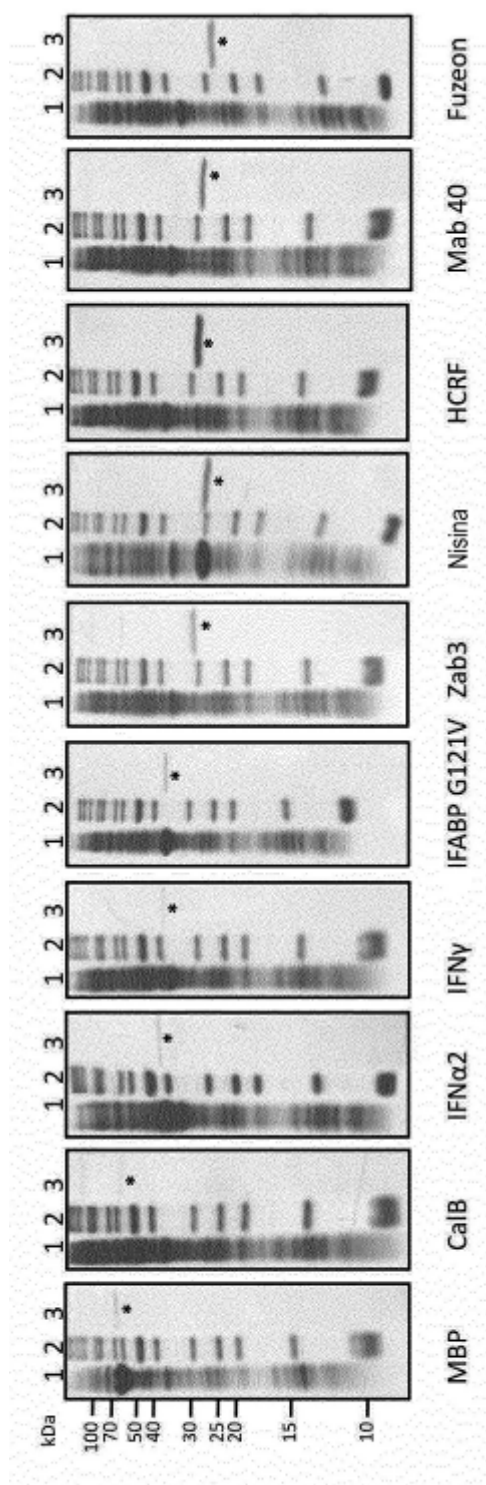


Figura 18

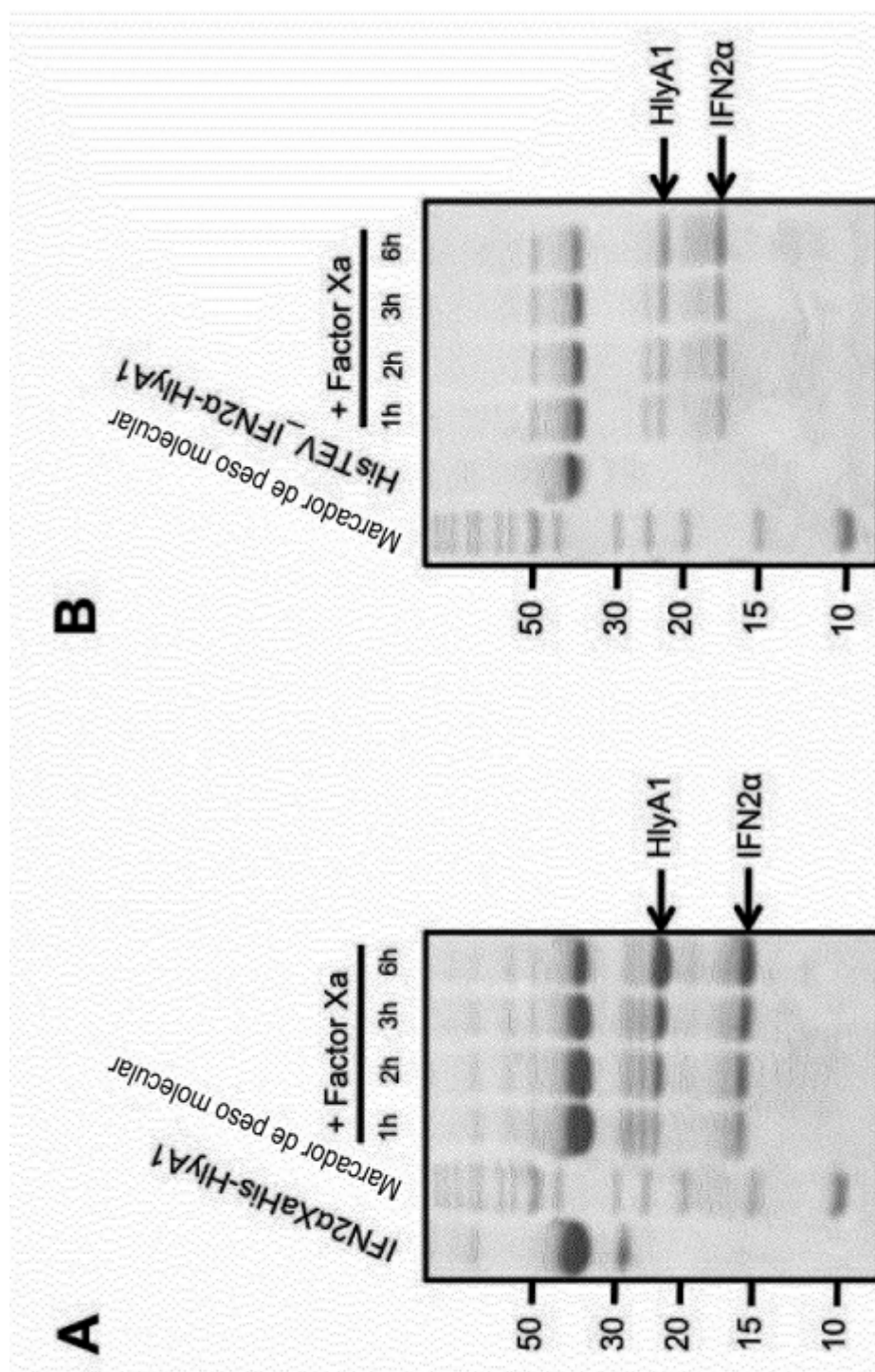


Figura 19

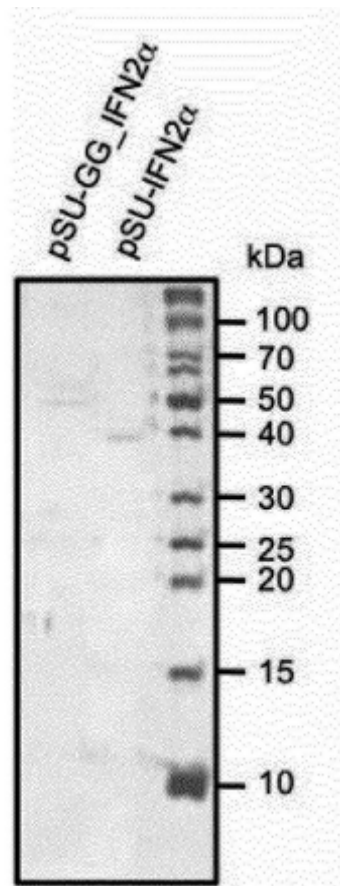


Figura 20

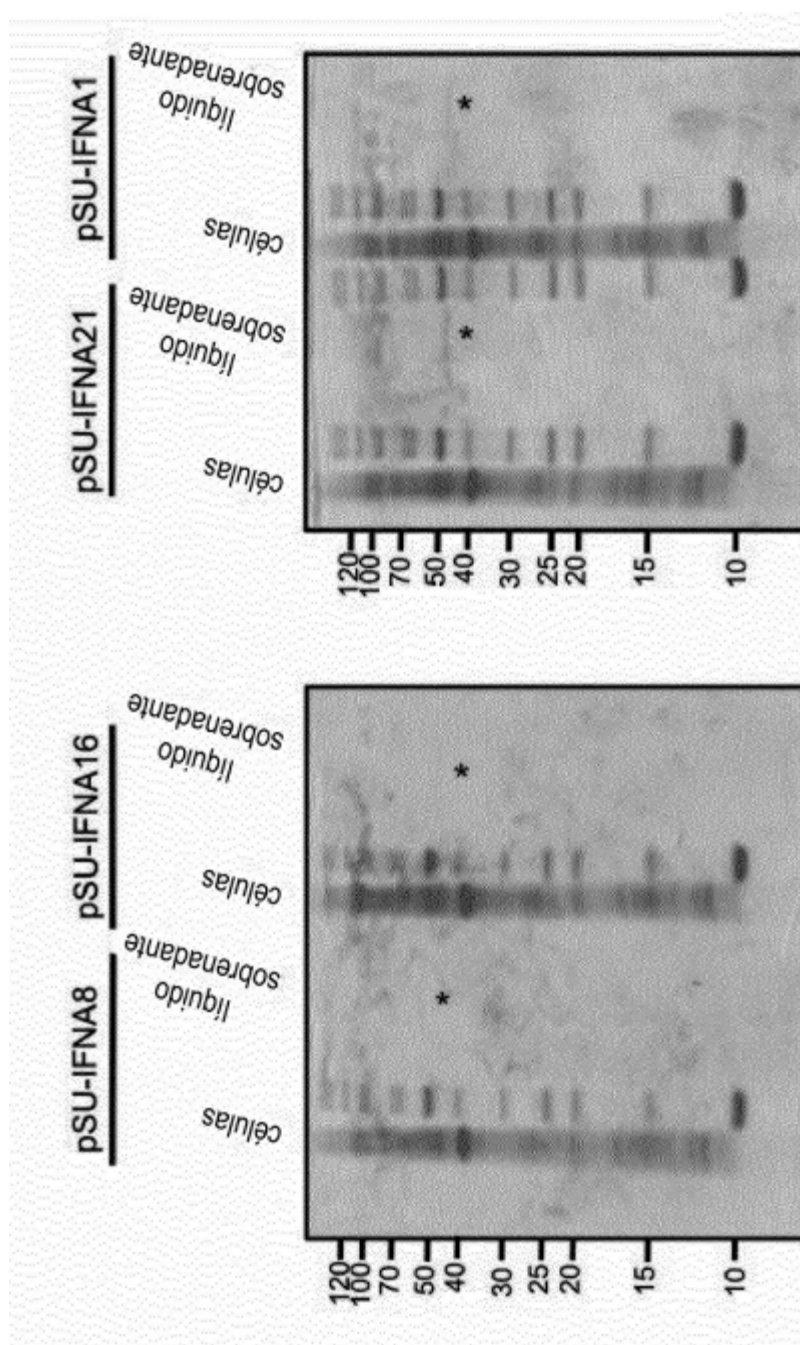


Figura 21

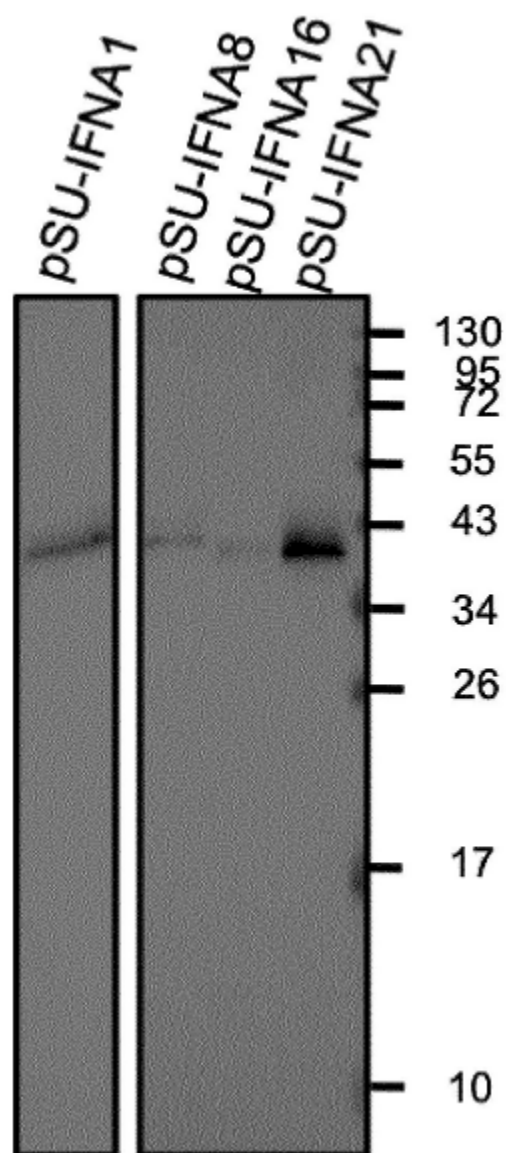


Figura 22