

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 060**

51 Int. Cl.:

C12N 9/12 (2006.01)

C12N 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2018** **PCT/US2018/046989**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019** **WO19036682**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2018** **E 18845635 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3668971**

54 Título: **Variantes de ARN polimerasa**

30 Prioridad:

18.08.2017 US 201762547677 P

09.02.2018 US 201862628484 P

05.03.2018 US 201862638684 P

29.05.2018 US 201862677527 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2024

73 Titular/es:

MODERNATX, INC. (100.0%)

325 Binney Street

Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

RABIDEAU, AMY, E.;

DOUSIS, ATHANASIOS;

RAVICHANDRAN, KANCHANA y

HOBERT, ELISSA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 983 060 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

Variantes de ARN polimerasa

5 Antecedentes

La transcripción *in vitro* (TIV) usa polimerasas de ácido ribonucleico (ARN) dependientes de ADN de bacteriófago (p. ej., SP6, T3 y T7) para sintetizar transcritos de ARNm dirigidos por molde. Los problemas en la reacción de TIV pueden dar como resultado un fallo total (p. ej., no se genera un transcrito) o transcritos de tamaño incorrecto (p. ej., más cortos o más largos de lo esperado). Los problemas específicos asociados con las reacciones de TIV incluyen, por ejemplo, transcritos abortivos (truncados), transcritos continuos, variantes de cola de poliA/heterogeneidad 3', transcritos mutados y/o contaminantes bicatenarios producidos durante las reacciones.

15 Las ARN polimerasas exhiben tres fases de transcripción: iniciación, elongación y terminación. Durante la fase de iniciación, la ARN polimerasa se une a una secuencia de ADN promotora específica, abre el dúplex de ADN y alimenta la hebra de molde en el sitio activo. La ARN polimerasa T7, por ejemplo, forma una estructura denominada complejo de iniciación, que incluye un subdominio de haz de seis hélices (el dominio de unión a promotor) que interactúa con el promotor para iniciar la fusión del dúplex de ADN. Mientras está unida al promotor, la polimerasa produce muchos transcritos cortos (truncados) de 2 a 12 nucleótidos (nt) de longitud, un proceso a menudo denominado síntesis/iniciación abortiva. Los transcritos de ARN truncados no pueden convertirse en transcritos de longitud completa mediante la ARN polimerasa y se vuelven subproductos que se acumulan durante la transcripción. Después de la transición a la fase de elongación y la liberación del promotor, la polimerasa avanza por el molde de ADN produciendo un transcrito de ARN de longitud completa.

25 Durante la fase de elongación, la ARN polimerasa a menudo continúa transcribiendo el ADN más allá del punto en el que debería iniciarse la terminación, generando transcritos de ARN más largos de lo esperado ("transcritos continuos"). La ARN polimerasa T7, por ejemplo, añade nucleótidos al final de un transcrito antes de desprenderse el molde. Los estudios sugieren que más del 70 % de los transcritos generados por la ARN polimerasa T7 *in vitro* pueden ser transcritos continuos. En algunos casos, estos productos de ARN aberrantes tienen el doble de longitud que la secuencia codificada. Debido a que la transcripción continua es estocástica, a menudo existe una gran heterogeneidad 3' entre los productos en una reacción de TIV dada. Esta heterogeneidad 3' es problemática para aplicaciones posteriores, tales como reacciones de ligación, que dependen de transcritos de ARN de una longitud y/o composición de nucleótidos definida.

35 Bandwar, RP et al. Journal of Biological Chemistry 282, 22879-22886 (2007) se refiere a la transición a un complejo de elongación mediante la ARN polimerasa T7 como un proceso multietapa.

Sumario

40 Basándose en la divulgación contenida en el presente documento, la presente invención proporciona una variante de la polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) T7 que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido correspondiente a la posición G47 de SEQ ID NO:1; en donde la sustitución de aminoácido es alanina (G47A).

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para efectuar una reacción de transcripción *in vitro* (TIV), que comprende poner en contacto un molde de ADN con la ARN polimerasa T7 de la invención en presencia de trifosfatos de nucleósidos y tampón en condiciones que dan como resultado la producción de transcrito de ARN.

50 En otros aspectos adicionales, la presente invención proporciona un ácido nucleico que codifica la variante de ARN polimerasa T7 de la invención, así como un vector que comprende dicho ácido nucleico y una célula hospedadora que comprende dicho ácido nucleico.

55 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de adición de caperuza cotranscripcional para la síntesis de ácido ribonucleico (ARN), comprendiendo el método hacer reaccionar un molde de polinucleótido con: (i) la variante de ARN polimerasa T7 de la invención, (ii) trifosfatos de nucleósidos y (iii) un análogo de caperuza, en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir transcritos de ARN.

La presente invención algunas realizaciones preferidas de la misma se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

60 Descripción detallada

La información técnica expuesta a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la invención, que se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para ubicar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

Además, las referencias incidentales a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal no deben interpretarse como una reivindicación de protección para tales métodos como tales, sino que deben interpretarse como refiriéndose a productos, en particular sustancias o composiciones, para uso en cualquiera de estos métodos.

5 Durante la iniciación de la transcripción, la ARN polimerasa equilibra dos fases opuestas. La polimerasa primero debe asociarse con el promotor lo suficientemente fuerte como para permitir la disociación de las dos hebras de ADN (una de las cuales es la hebra de molde) y comenzar la transcripción. Luego, la polimerasa debe liberar el promotor y entrar en una fase de elongación altamente procesiva. La competencia entre estas dos fases conduce a la producción de transcritos abortivos. La polimerasa intenta repetidamente eliminar el promotor, pero es incapaz de superar la barrera de transición y libera productos de ARN cortos (abortivos). Por el contrario, la polimerasa a menudo no logra "desprender" el molde de ADN, generando una población de transcritos de ARN con heterogeneidad 3'. En el presente documento se proporcionan variantes de ARN polimerasas, que aumentan la eficiencia de la transcripción y la homogeneidad 3', transcritos continuos, contaminantes bicatenarios o cualquier combinación de los mismos, producidos durante una reacción de transcripción *in vitro* (TIV), por ejemplo.

20 Durante la transición de la iniciación a la elongación, la ARN polimerasa experimenta un cambio conformacional que requiere una gran reordenación del dominio amino-terminal (dominio N-terminal) (véanse, p. ej., Bandwar, RP et al. Journal of Biological Chemistry 282, 22879-22886 (2009); Guillerez, J. et al. Proc National Acad Sci 102, 5958-5963 (2005); Durniak, K. et al. Science (Nueva York, N.Y.) 322, 553 (2008); y Tahirov, TH et al. Nature 420, 43-50 (2002)). Dentro de este dominio N-terminal hay una "hélice C" (p. ej., los aminoácidos 28-71 de la ARN polimerasa T7) y un "enlazador C" (p. ej., los aminoácidos 258-266 de la ARN polimerasa T7), cada uno de los cuales contiene subregiones (aminoácidos 42-47 y 257-262, respectivamente) que experimentan un cambio conformacional de una estructura de bucle a una estructura de hélice a medida que la ARN polimerasa pasa de un complejo de iniciación a un complejo de elongación (véase, p. ej., la FIG. 10), anulando el sitio de unión al promotor, ampliando el sitio activo y creando un túnel de salida para el transcrito de ARN. Las mutaciones en subregiones en la estructura de hélice C y/o en la región del enlazador C pueden impulsar el equilibrio conformacional hacia el complejo de elongación al aumentar la estabilidad termodinámica del complejo de elongación con respecto al complejo de iniciación. Sin estar ceñido a ninguna teoría, también se cree que las mutaciones en regiones seleccionadas, tales como la estructura de hélice C y/o la región enlazadora del enlazador C, pueden cambiar la forma en que el túnel de salida de la polimerasa interactúa con el transcrito durante la elongación, causando una reducción significativa de los errores de transcripción (p. ej., transcritos continuos). Por tanto, las polimerasas variantes de la presente divulgación incluyen una (al menos una) mutación en la hélice C y/o el enlazador C para impulsar el equilibrio conformacional hacia el complejo de elongación.

35 Pueden mutarse otras regiones del dominio N-terminal que contienen estructuras de bucle que pasan a estructuras de hélice a medida que la polimerasa avanza desde la iniciación hasta la elongación (mutación puntual, denominada sustitución), como se divulga en el presente documento. Los ejemplos de tales regiones de bucle a hélice incluyen regiones que abarcan los aminoácidos 55-73, 164-169 o 176-187 de la ARN polimerasa T7 (p. ej., SEQ ID NO:1), o regiones de otras ARN polimerasas de subunidad única (véase, por ejemplo, Cermakian, N. et al. J Mol Evol 45, 671-681 (1997)) que son homólogas (p. ej., al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 98 % idénticas) a las regiones anteriores. Los ejemplos de otras ARN polimerasas de subunidad única incluyen ARN polimerasa T3, ARN polimerasa K11 y ARN polimerasa SP6.

45 En el presente documento se divulgan variantes de ARN polimerasa (es decir, variantes de ARN polimerasa T7), que incluyen mutaciones en residuos que tienen una alta propensión a la hélice (es decir, alanina) o que limitan la flexibilidad de la cadena principal para coincidir específicamente con la del complejo de elongación. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

50 En el presente documento se proporcionan además variantes de ARN polimerasa que incluyen al menos un aminoácido adicional en el extremo C de la polimerasa. Por ejemplo, las variantes de ARN polimerasa T7 pueden incluir al menos un aminoácido adicional, tal como una glicina (G) adicional en el extremo C de la polimerasa. Sorprendentemente, la población de transcritos de ARN producidos usando una ARN polimerasa T7 modificada para incluir una G adicional en la región "de pie" C-terminal (p. ej., la región que comprende aminoácidos "FAFA" en las posiciones 880-883 de ARNP T7 de tipo silvestre) exhibe menos heterogeneidad 3'. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 23, una variante de ARN polimerasa T7 que incluye una glicina C-terminal (es decir, ...FAFAG) produce una población de transcritos de ARN en la que al menos un 85 % de los transcritos son homogéneos en el extremo 3'. Estos datos son particularmente inesperados, dado que estudios previos han mostrado que las adiciones/inserciones C-terminales daban como resultado la pérdida de función de la polimerasa T7 (Gardner LP, et al. Biochemistry 36, 2908-2918 (1997) y Gross L, et al. Journal of Molecular Biology 228, 488-505 (1992)).

65 También se proporcionan en el presente documento métodos para añadir caperuza a un ARNmc (p. ej., ARNm) con análogos de caperuza (p. ej., trinucleótidos) cotranscripcionalmente (métodos de adición de caperuza cotranscripcional) en un ensayo de transcripción *in vitro* usando una variante de ARN polimerasa T7 descrita en el presente documento (p. ej., variante de ARN polimerasa T7 G47A o variante C-terminal G47A*). La adición de caperuza cotranscripcional eficiente típicamente incluye un molde de ADN bicatenario (ADNbc) que inicia la

transcripción con 5'ATP y concentraciones equimolares de NTP y trinucleótidos. En estas condiciones, la ARN polimerasa T7 exhibe una actividad de iniciación muy reducida con 5'ATP. Inesperadamente, los datos proporcionados en este documento muestran que, en presencia de trinucleótidos GAG (p. ej., m⁷GpppA_{2'}OMe pG), por ejemplo, la actividad de iniciación limitada de la ARN polimerasa T7 con 5'ATP impulsa la iniciación con el trinucleótido en lugar de 5'ATP, generando productos de ARN con caperuza cotranscripcionalmente. Sorprendentemente, en algunas realizaciones, más de un 90 % del ARN producido comprende transcritos monocatenarios de longitud completa, al menos un 90 % del ARN producido incluye una caperuza funcional y el ARN producido no desencadena una respuesta sustancial de citocinas, incluso en ausencia de purificación post-TIV.

La presente invención se define como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación proporciona variantes de ARN polimerasa que comprenden al menos una sustitución de aminoácido, con respecto a la polimerasa de tipo silvestre, que causa que al menos una estructura de bucle de la variante de ARN polimerasa experimente un cambio conformacional a una estructura de hélice a medida que la variante de ARN polimerasa pasa de un complejo de iniciación a un complejo de elongación. Se puede estimar que al menos una sustitución de aminoácido tiene un cambio más negativo en la energía libre de plegamiento en el complejo de elongación que en el complejo de iniciación. Al menos una sustitución de aminoácido puede tener una alta propensión a la hélice, con respecto al aminoácido de tipo silvestre. La variante de ARN polimerasa puede comprender un residuo (al menos uno) de aminoácido adicional en el extremo C. Por ejemplo, una variante de ARN polimerasa (es decir, una variante de ARN polimerasa T7) puede comprender una glicina (G) en el extremo C.

En la invención, la ARN polimerasa es ARN polimerasa T7.

La al menos una estructura de bucle puede estar en la estructura de hélice C. La al menos una estructura de bucle puede estar en la estructura del enlazador C. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

Se divulga en el presente documento, en algunos casos, al menos una sustitución de aminoácido que es al menos una sustitución de aminoácido de alta propensión a hélice. Por ejemplo, al menos una sustitución de aminoácido con alta propensión a hélice puede seleccionarse de alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato. En la invención, la al menos una sustitución de aminoácido con alta propensión a hélice es alanina. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

La ARN polimerasa T7 puede comprender además, en algunas realizaciones, una o más sustituciones de aminoácidos adicionales (además de al menos una sustitución de aminoácido con alta propensión a hélice). Por tanto, la presente divulgación abarca la modificación adicional de variantes de ARN polimerasa T7 existentes (p. ej., actualmente disponibles y/o comercialmente disponibles) con una o más sustituciones de aminoácidos con alta propensión a hélice como se proporciona en el presente documento.

En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 modificada para incluir al menos una sustitución de aminoácido de un aminoácido con alta propensión a hélice, en donde la al menos una sustitución de aminoácido comprende G47A.

En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende al menos un aminoácido C-terminal adicional. En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende al menos dos aminoácidos C-terminales adicionales.

En algunas realizaciones, los al menos dos aminoácidos C-terminales adicionales comprenden el mismo tipo de aminoácido (p. ej., todos Gly, todos Ala). En algunas realizaciones, los al menos dos aminoácidos C-terminales adicionales comprenden al menos dos tipos diferentes de aminoácidos (p. ej., GlyAla, AlaGly).

En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende al menos tres aminoácidos C-terminales adicionales. En algunas realizaciones, los al menos tres aminoácidos C-terminales adicionales comprenden al menos dos o al menos tres del mismo tipo o tipos diferentes de aminoácidos (p. ej., GlyGlyGly, AlaAlaAla).

En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende de 1 a 10 (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) aminoácidos C-terminales adicionales. En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende 1 a 5 aminoácidos C-terminales adicionales.

En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende un extremo C que comprende un motivo FAFAX_n, en donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero mayor de cero. En algunas realizaciones, X es glicina (G). En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3, 4 o 5. Debe entenderse que, en realizaciones donde n es mayor de 1, de tal modo que el motivo C terminal es FAFXX, FAFAXXX, FAFAXXXX o FAFAXXXXX, por ejemplo, las X pueden ser el mismo aminoácido o pueden ser aminoácidos diferentes. Por ejemplo, el motivo C-terminal puede ser FAFAGG o FAFAGGG, o el motivo C-terminal puede ser FAFAGA, FAFAGC, FAFAGAA, FAFAGAG, FAFAGAC, etc. Pueden

usarse otras combinaciones de aminoácidos C-terminales.

En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende un extremo C que comprende un motivo FAFAG.

- 5 En algunas realizaciones, una ARN polimerasa T7 comprende un motivo XAFAX_n, un motivo FXFAX_n, un motivo FAXAX_n o un motivo FAFXX_n, en donde cada X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero mayor de cero. Por tanto, la presente divulgación comprende diversos motivos C-terminales F⁸⁸⁰A⁸⁸¹F⁸⁸²A⁸⁸³, en donde el aminoácido en una o más de las posiciones 880, 881, 882 u 883 (p. ej., con respecto a la ARNP T7 de tipo silvestre, p. ej., de SEQ ID NO:1) se modifica para incluir al menos una sustitución de aminoácido, con o sin un aminoácido C-terminal adicional (X_n).

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona ARN polimerasas que comprenden al menos un aminoácido C-terminal adicional con respecto a una ARN polimerasa de tipo silvestre correspondiente.

- 15 La presente divulgación también proporciona métodos para producir ARN que comprenden poner en contacto un molde de ADN con una variante de ARN polimerasa como se describe en el presente documento en condiciones que dan como resultado la producción de un transcrito de ARN (p. ej., en condiciones de TIV).

- 20 La presente divulgación proporciona además métodos para realizar una reacción de TIV, que comprende poner en contacto un molde de ADN con una variante de ARN polimerasa como se proporciona en el presente documento en presencia de trifosfatos de nucleósidos (NTP) y tampón en condiciones que dan como resultado la producción de transcritos de ARN.

- 25 En la invención, el método para efectuar una reacción de TIV comprende poner en contacto un molde de ADN con la ARN polimerasa ARN polimerasa T7 como se define en las reivindicaciones adjuntas en presencia de trifosfatos de nucleósidos y tampón en condiciones que dan como resultado la producción de transcrito de ARN.

- 30 En algunas realizaciones, el transcrito de ARN producido, cuando se suministra a las células, opcionalmente en forma no purificada, estimula una respuesta de citocinas que es al menos un 50 % (p. ej., al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 95 % o al menos un 98 %) menor con respecto al ARN producido usando ARN polimerasa de tipo silvestre en las mismas condiciones de TIV.

- 35 En algunas realizaciones, la concentración de transcrito de ARNbc producido por TIV es al menos un 50 % (p. ej., al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 95 % o al menos un 98 %) menor con respecto al transcrito de ARNbc producido usando polimerasa de tipo silvestre.

En algunas realizaciones, menos de un 20 % (p. ej., menos de un 15 %, menos de un 10 %, menos de un 5 %) de los transcritos de ARN producidos exhiben heterogeneidad 3'.

- 40 En algunas realizaciones, menos de un 50 % (p. ej., menos de un 40 %, menos de un 30 %, menos de un 20 %, menos de un 10 %) del transcrito de ARN producido es un transcrito de ARN truncado.

- 45 En algunas realizaciones, menos de un 50 % (p. ej., menos de un 40 %, menos de un 30 %, menos de un 20 %, menos de un 10 %) del transcrito de ARN producido es un transcrito continuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de transcrito de ARN de longitud completa producido es al menos 15 veces mayor que la cantidad de molde de ADN.

- 50 En algunas realizaciones, la relación de transcrito de ARN truncado:transcrito de ARN de longitud completa producido es menor de 1:1.

En algunas realizaciones, el transcrito de ARN producido tiene menos de 1 mutación por 100 nucleótidos con respecto al molde de ADN.

- 55 La presente divulgación, en algunos aspectos, proporciona ácidos nucleicos que codifican variantes de ARN polimerasa y, en algunas realizaciones, vectores (p. ej., plásmidos) y/o células hospedadoras (p. ej., células de mamífero, p. ej., células humanas) que comprenden los ácidos nucleicos.

- 60 También se proporcionan los transcritos de ARN producidos mediante los métodos de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los transcritos de ARN (p. ej., ARNm) se formulan en una nanopartícula lipídica. La nanopartícula lipídica puede comprender, por ejemplo, una relación molar de 20-60 % de lípido catiónico ionizable, 5-25 % de lípido no catiónico, 25-55 % de esteroles y 0,5-15 % de lípido modificado con PEG. Véase, por ejemplo, el documento WO 2017/070624, publicado el 27 de abril de 2017.

- 65 En el presente documento se divulgan otras composiciones y kits que comprenden las variantes de ARN polimerasa.

También se proporcionan en el presente documento métodos de adición de caperuza cotranscripcional para la síntesis de ácido ribonucleico (ARN), comprendiendo los métodos hacer reaccionar un molde de polinucleótido con una variante de ARN polimerasa T7, trifosfatos de nucleósidos y un análogo de caperuza en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir transcrito de ARN.

- 5 En algunas realizaciones, más de un 80 %, más de un 85 % o más de un 90 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones,
- 10 más de un 95 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional.
- En algunas realizaciones, los trifosfatos de nucleósidos comprenden ATP modificado o no modificado, UTP modificado o no modificado, GTP modificado o no modificado y/o CTP modificado o no modificado.
- 15 En la invención, la variante de polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1) modificada para incluir la sustitución de aminoácido G47A.
- En algunas realizaciones, los trifosfatos de nucleósidos y el análogo de caperuza están presentes en la reacción en concentraciones equimolares. En algunas realizaciones, la relación molar de análogo de caperuza a trifosfatos de nucleósidos en la reacción es mayor de 1:1. En algunas realizaciones, la relación molar de análogo de caperuza a trifosfatos de nucleósidos en la reacción es menor de 1:1.
- 20 En algunas realizaciones, el análogo de caperuza es una caperuza de dinucleótido, una caperuza de trinucleótido o una caperuza de tetranucleótido. En algunas realizaciones, el análogo de caperuza es una caperuza de trinucleótido.
- 25 En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: GAA, GAC, GAG, GAU, GCA, GCC, GCG, GCU, GGA, GGC, GGG, GGU, GUA, GUC, GUG y GUU.
- En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: m⁷GpppApA, m⁷GpppApC, m⁷GpppApG, m⁷GpppApU, m⁷GpppCpA, m⁷GpppCpC, m⁷GpppCpG, m⁷GpppCpU, m⁷GpppGpA, m⁷GpppGpC, m⁷GpppGpG, m⁷GpppGpU, m⁷GpppUpA, m⁷GpppUpC, m⁷GpppUpG, y m⁷GpppUpU.
- 30 En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: m⁷G³OMepppApA, m⁷G³OMepppApC, m⁷G³OMepppApG, m⁷G³OMepppApU, m⁷G³OMepppCpA, m⁷G³OMepppCpC, m⁷G³OMepppCpG, m⁷G³OMepppCpU, m⁷G³OMepppGpA, m⁷G³OMepppGpC, m⁷G³OMepppGpG, m⁷G³OMepppGpU, m⁷G³OMepppUpA, m⁷G³OMepppUpC, m⁷G³OMepppUpG y m⁷G³OMepppUpU.
- 35 En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: m⁷G³OMepppA²OMeApA, m⁷G³OMepppA²OMeApC, m⁷G³OMepppA²OMeApG, m⁷G³OMepppA²OMeApU, m⁷G³OMepppC²OMeApA, m⁷G³OMepppC²OMeApC, m⁷G³OMepppC²OMeApG, m⁷G³OMepppC²OMeApU, m⁷G³OMepppG²OMeApA, m⁷G³OMepppG²OMeApC, m⁷G³OMepppG²OMeApG, m⁷G³OMepppG²OMeApU, m⁷G³OMepppU²OMeApA, m⁷G³OMepppU²OMeApC, m⁷G³OMepppU²OMeApG y m⁷G³OMepppU²OMeApU.
- 40 En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: m⁷GpppA²OMeApA, m⁷GpppA²OMeApC, m⁷GpppA²OMeApG, m⁷GpppA²OMeApU, m⁷GpppC²OMeApA, m⁷GpppC²OMeApC, m⁷GpppC²OMeApG, m⁷GpppC²OMeApU, m⁷GpppG²OMeApA, m⁷GpppG²OMeApC, m⁷GpppG²OMeApG, m⁷GpppG²OMeApU, m⁷GpppU²OMeApA, m⁷GpppU²OMeApC, m⁷GpppU²OMeApG y m⁷GpppU²OMeApU.
- 45 En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: GAG, GCG, GUG y GGG. En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende la secuencia GAG. En algunas realizaciones, la caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppA²OMeApG.
- 50 En algunas realizaciones, el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxitimidina en la posición del molde +1. En algunas realizaciones, el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxicidina en la posición del molde +1. En algunas realizaciones, el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxiadenosina en la posición del molde +1. En algunas realizaciones, el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxiguanosina en la posición del molde +1.
- 55 También se proporcionan en el presente documento métodos de adición de caperuza cotranscripcional para la síntesis de ARN, comprendiendo los métodos hacer reaccionar un molde de polinucleótido con (a) una variante de ARN polimerasa T7 que comprende al menos una sustitución de aminoácido, con respecto a la ARN polimerasa de tipo silvestre, que causa que al menos una estructura de bucle de la variante de ARN polimerasa experimente un cambio conformacional a una estructura de hélice a medida que la variante de ARN polimerasa pasa de un complejo de iniciación a un complejo de elongación, (b) trifosfatos de nucleósidos, y (c) una caperuza de trinucleótido que comprende la secuencia GpppA²OMeApG, en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir un transcrito
- 60
- 65

de ARN, en donde el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxitimidina en la posición del molde +1. En la invención, la ARN polimerasa T7 se modifica para incluir una sustitución de aminoácido G47A como se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 5 En algunas realizaciones, el transcrito de ARN producido, cuando se suministra a las células, opcionalmente en forma no purificada, no estimula una respuesta de citocina detectable.

En el presente documento se divulgan además composiciones que comprenden un ARN transcrito *in vitro* (TIV) y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre de ARN contaminante inductor de citocinas en ausencia de purificación post-TIV.

Una composición puede comprender un ARN de TIV y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición tiene menos de un 5 % de especies de ARN sin caperuza.

- 15 Más de un 80 %, 85 % o 90 % del ARN de TIV puede incluir una caperuza funcional. Más de un 95 % del ARN de TIV puede incluir una caperuza funcional.

En algunos casos, el ARN de TIV no se modifica químicamente. En otros casos, el ARN de TIV se modifica químicamente.

- 20 Más de un 95 % del ARN de TIV puede comprender transcritos monocatenarios de longitud completa.

El ARN se puede producir mediante un proceso que comprende: hacer reaccionar un molde de polinucleótido con (a) una variante de ARN polimerasa T7 que comprende al menos una sustitución de aminoácido, con respecto a la ARN polimerasa de tipo silvestre, que causa que al menos una estructura de bucle de la variante de ARN polimerasa experimente un cambio conformacional a una estructura de hélice a medida que la variante de ARN polimerasa pasa de un complejo de iniciación a un complejo de elongación, (b) trifosfatos de nucleósidos, y (c) una caperuza de trinucleótido que comprende la secuencia GpppA_{2'}OmepG, en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir un transcrito de ARN, en donde el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxitimidina en la posición del molde +1.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para efectuar una reacción de TIV, que comprende poner en contacto un molde de ADN con una variante de ARN polimerasa de la divulgación en presencia de trifosfato de nucleósido y tampón en condiciones que dan como resultado la producción de transcritos de ARN. En algunas realizaciones, el ARN producido, cuando se suministra a las células, opcionalmente en forma no purificada, estimula una respuesta de citocinas que es al menos un 50 % menor con respecto al transcrito de ARNbc producido usando una WT. En algunas realizaciones, menos de un 30 % de los transcritos de ARN producidos por la reacción de TIV exhiben heterogeneidad 3'.

- 40 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra cromatogramas de HPLC a 260 nm de ARNm de eritropoyetina humana (hEPO) generado usando polimerasa T7 de tipo silvestre (WT) o variantes de polimerasa T7, G47A* (con G C-terminal) y S43A* (con G C-terminal).

La FIG 2, panel izquierdo, muestra un gráfico que representa la respuesta de IFN β en fibroblastos BJ transfectados con transcrito de ARN de hEPO químicamente no modificado producido usando ARN polimerasa WTT7 o una de las variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal), con o sin purificación en fase inversa (RP). La FIG. 2, panel derecho, muestra un gráfico que representa la expresión de hEPO en células transfectadas.

La FIG. 3, panel superior, muestra un gráfico que representa la respuesta de IFN β en fibroblastos BJ transfectados con transcritos de ARN de hEPO químicamente modificados (modificaciones de N1-metilpseudouracilo (m¹ψ)) producidos usando ARN polimerasa WTT7 o una de las variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal), con o sin purificación en fase inversa (RP). La FIG. 3, panel inferior, muestra un gráfico que representa la respuesta de IFN β en fibroblastos BJ transfectados con transcrito de ARN de hEPO químicamente modificados (modificaciones de 5-metoxiuridina (mo⁵U)) producidos usando ARN polimerasa WTT7 o una de las variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal), con o sin purificación en fase inversa (RP).

La FIG. 4, paneles superior e inferior, muestran gráficos que representan la expresión de hEPO en células transfectadas con los transcritos de ARN de hEPO usados para la FIG. 3. La expresión de hEPO modificada con N1-metilpseudouracilo (m¹ψ) se muestra en el gráfico superior y la expresión de hEPO modificada con 5-metoxiuridina (mo⁵U) se muestra en el gráfico inferior.

La FIG. 5 muestra un gráfico de la respuesta de IP10 en macrófagos derivados de monocitos transfectados con

transcrito de ARN de hEPO químicamente no modificado producido usando ARN polimerasa T7 WT o variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal).

La FIG. 6, panel superior, muestra un gráfico que representa la respuesta de IP10 en macrófagos derivados de monocitos transfectados con transcrito de ARN de hEPO químicamente modificado (N1-metilpseudouracilo ($m^1\psi$)) producido usando ARN polimerasa WTT7 o una de las variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal). La FIG. 6, panel inferior, muestra un gráfico que representa la respuesta de IP10 en macrófagos derivados de monocitos transfectados con transcrito de ARN de hEPO químicamente modificado (5-metoxiuridina (m^5U)) producido usando ARN polimerasa WTT7 o una de las variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal).

La FIG. 7 muestra gráficos que representan la concentración de ARN bicatenario (bc) contaminante detectado usando un ELISA de ARNbc con 1 μ g de transcrito de ARN de hEPO químicamente no modificado (izquierda) o 5 μ g de transcrito de ARN de hEPO químicamente no modificado producido mediante reacción de TIV usando ARN polimerasa T7 WT o variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal).

La FIG. 8 muestra gráficos que representan la concentración de ARNbc contaminante detectado usando un ELISA de ARNbc con transcrito de ARN de hEPO modificado químicamente (modificación N1-metilpseudouracilo ($m^1\psi$), superior; modificación 5-metoxiuridina (m^5U), inferior).

Las FIG. 9A-9B muestran resultados de cromatograma de masas de una digestión de cola de ARNasa T1 de un transcrito de ARN de hEPO producido usando ARN polimerasa T7 WT o variantes de ARN polimerasa T7, S43A* (con G C-terminal) o G47A* (con G C-terminal). La FIG. 9A muestra los resultados de un análisis de LCMS. La FIG. 9B muestra la cuantificación de la distribución de la población del extremo 3' de la FIG. 9A.

La FIG. 10 muestra un esquema de las estructuras de hélice C y bucle de enlazador C que cambian su conformación a estructuras de hélice C y hélice de bucle C a medida que la ARN polimerasa T7 pasa del complejo de iniciación al complejo de elongación.

La FIG. 10 se generó a partir de las estructuras cristalinas de PDB 1MSW y 1QLN y se representó en Molecular Operating Environment [Chemical Computing Group ULC].

La FIG. 11A muestra un esquema del uso de un puente de ADN en presencia de ligasa para ligar un transcrito de ARN "de lado izquierdo" producido por TIV a una señal poliiA marcada fluorescentemente "de lado derecho". Incluso un solo nucleótido protuberante en el sitio de ligación anula la ligación de manera eficiente. La FIG. 11B es un gel de PAGE-D que muestra la eficacia de ligación para los lados derechos producidos con variantes de ARN polimerasa T7 WT y ARN polimerasa T7, G47A* (con G C-terminal) o S43A* (con G C-terminal).

La FIG. 12 muestra un gel radiactivo que usa 32P-GTP para marcar transcritos abortivos o 32P-CTP para marcar complementos inversos. Las TIV se efectuaron usando un transcrito modelo corto. Estos datos demuestran que las variantes de la ARN polimerasa T7 S43A* (con G C-terminal) y G47A* (con G C-terminal) reducen la formación de complemento inverso.

La FIG. 13 es un esquema de un método convencional para producir un ARNm con caperuza mediante transcripción *in vitro*.

Las FIG. 14A-14E son gráficos que muestran los resultados de un ensayo de adición de caperuza cotranscripcional usando ARN polimerasa T7 de tipo silvestre o una variante de ARN polimerasa T7 de la presente divulgación (G47A*). La FIG. 14A muestra ejemplos de caperuzas de dinucleótido (cap1 de Vaccinia) o de trinucleótido (GAG o GmAG). Se usaron caperuzas de trinucleótidos en el ensayo de adición de caperuza cotranscripcional. La FIG. 14B muestra los rendimientos de ARNm del ensayo de adición de caperuza cotranscripcional. La FIG. 14C muestra que los ARNm producidos en el ensayo de adición de caperuza cotranscripcional tenían una alta integridad. La FIG. 14D muestra que los ARNm con caperuza producidos por la ARN polimerasa T7 WT inducían la producción de citocinas en fibroblastos BJ, mientras que los ARNm con caperuza producidos por la variante G47A* de la ARN polimerasa T7 (con G C-terminal), sorprendentemente, no inducían la producción de citocinas. La FIG. 14E muestra que los ARNm con caperuza producidos por la ARN polimerasa T7 WT no expresaban la proteína codificada (hEPO) en fibroblastos BJ, mientras que los ARNm con caperuza producidos por la variante G47A* de la ARN polimerasa T7 (con G C-terminal) conducen a un nivel de expresión de hEPO comparable al control. El control es un ARNm producido por la ARN polimerasa WTT7 y con caperuza cap1 de Vaccinia.

La FIG. 15 muestra los resultados del análisis de espectrometría de masas por LC del ARNm producido en el ensayo de adición de caperuza cotranscripcional. El resultado muestra inesperadamente que la variante G47A* de la ARN polimerasa T7 (con G C-terminal) producía un ARNm más limpio que la ARN polimerasa T7 WT. Las tasas de incorporación de trinucleótidos parecían equivalentes para ambas enzimas.

Las FIG. 16A y 16B son gráficos que comparan la respuesta de citocinas (FIG. 16A) o expresión (FIG. 16B) de ARNm

producidos y con caperuza de trinucleótido GAG en el ensayo de adición de caperuza cotranscripcional o con caperuza de un ensayo de adición de caperuza estándar con cap1 de Vaccinia.

La FIG. 17 es un esquema que muestra el ensayo de adición de caperuza cotranscripcional descrito en el presente documento usando la variante G47A* de la ARN polimerasa T7 y una caperuza de trinucleótido m⁷GpppA_{2'}OmepG.

Las FIG. 18A y 18B son resultados de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) que muestran la comparación de la eficacia de adición de caperuza para ARNm que comienzan con 5'ATP o 5'GTP. La FIG. 18A muestra el análisis de ARNm intactos. La FIG. 18B muestra el análisis de los extremos 5' de los ARNm escindidos por la ARNasa H.

Las FIG. 19A-19C son gráficos que muestran el análisis de ARNm modificado químicamente con 1-metilpseudouridina producido a partir de moldes de fragmentos de PCR para tres constructos modelo (hEPO, luciferasa y eGFP). La FIG. 19A muestra que los ARNm tienen la misma secuencia, según se analiza mediante el ensayo de huella genética de ARNasa T1. La FIG. 19B muestra que los ARNm tienen un alto grado de integridad. La FIG. 19C muestra que los ARNm no inducían respuesta de citocinas en fibroblastos BJ.

Las FIG. 20A-20F son gráficos que muestran el análisis de ARNm modificados químicamente con 1-metilpseudouridina producidos a partir de moldes de fragmentos de plásmidos para tres constructos modelo (hEPO, luciferasa y eGFP). Se muestra el consumo de NTP en los ensayos de adición de caperuza cotranscripcional usando plásmidos de hEPO (FIG. 20A) o plásmidos de eGFP (FIG. 20B) como moldes. La FIG. 20C muestra que los productos de ARNm tienen una alta integridad. La FIG. 20D muestra la respuesta de citocinas de los productos de ARNm. La FIG. 20E muestra la expresión de ARNm que codifica hEPO en fibroblastos BJ. La FIG. 20F muestra la expresión de ARNm que codifica luciferasa (Luc) en fibroblastos BJ. La FIG. 20G muestra la expresión de ARNm que codifica eGFP en fibroblastos BJ.

La FIG. 21 es un gráfico que muestra que más de un 85 % (p. ej. -90 %) de los transcritos de ARNm producidos usando la variante G47A* de ARNP T7 que comprende una glicina C-terminal (G) tienen un grupo hidroxilo en el extremo 3'.

La FIG. 22 muestra la producción de ARNm de hEPO no modificado a partir de reacciones de TIV que contienen variantes de ARNP WT o G47A T7, algunas de las cuales tienen aminoácidos adicionales en el extremo C (p. ej., una o dos glicinas o dos alaninas).

La FIG. 23 muestra la producción de ARNm de hEPO modificado con 1-metilpseudouridina a partir de reacciones de TIV que contienen variantes de ARNP T7 WT, G47A o S43A/G47A como se indica, algunas de las cuales tienen aminoácidos adicionales en el extremo C (p. ej., una o dos glicinas o dos alaninas).

Las FIG. 24A-24D muestran resultados de una digestión de cola de ARNasa T1 del transcrito de ARNm de hEPO producido usando variantes de ARNP T7 WT, G47A o S43A/G47A como se indica, algunas de las cuales tienen aminoácidos adicionales en el extremo C terminal (p. ej., una o dos glicinas o dos alaninas). La FIG. 24A muestra los resultados de un análisis de LCMS de ARNm de hEPO producido a partir de reacciones de TIV usando ARNP T7 WT con concentraciones equimolares de NTP (WT EQ), ARNP T7 WT con exceso de GTP y ATP (WT alfa), o ARNP T7 G47A* con una glicina C-terminal adicional con concentraciones equimolares de NTP (G47A* EQ). La FIG. 24B muestra la cuantificación de la distribución de la población del extremo 3' de la FIG. 24A. La FIG. 24C muestra el porcentaje de poblaciones de extremo 3' limpio producidas en reacciones de TIV usando ARNm no modificado. La FIG. 24D muestra el porcentaje de poblaciones de extremo 3' limpio producidas en reacciones de TIV usando ARNm modificado con 1-metilpseudouridina.

Las FIG. 25A-25B son gráficos que comparan la respuesta de citocinas de fibroblastos BJ con ARNm no modificados (FIG. 25A) y modificados con 1-metilpseudouridina (FIG. 25B) producidos a partir de reacciones de TIV que contienen variantes de ARNP T7 WT, G47A o S43A/G47A como se indica, algunas de las cuales tienen sustituciones en el extremo C.

Las FIG. 26A-26B muestran ARNm radiomarcados producidos a partir de reacciones de TIV que contienen variantes de ARNP T7 WT o G47A como se indica, algunas de las cuales tienen aminoácidos adicionales en el extremo C-terminal. Los productos de ARNm de TIV se separan por tamaño en un gel desnaturante de poliacrilamida. En la FIG. 26A, el ARNm no modificado o modificado con 1-metilpseudouridina está radiomarcado con ³²P-CTP. En la FIG. 26B, el ARNm del complemento inverso está radiomarcado con ³²P-CTP.

Las FIG. 27A y 27B muestran gráficos de datos que demuestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican la luciferasa de luciérnaga (ffLuc) inducen niveles de citocina sérica IP-10 *in vivo* en el día 1 (FIG. 27A) y el día 29 (FIG. 27B) que son similares a los controles de ARNm.

Las FIG. 28A y 28B muestran gráficos de datos que demuestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican ffLuc inducen niveles basales de citocinas *in vitro* en fibroblastos BJ (BJF) (FIG. 28A) y en macrófagos

derivados de monocitos (MDM) (FIG. 28B) que son similar a los controles de ARNm.

La FIG. 29 muestra un gráfico de datos que demuestra que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican fLuc mantienen una alta expresión *in vivo* después de seis (6) dosis semanales.

La FIG. 30 muestra un gráfico de datos que demuestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican fLuc inducen niveles bajos de IgM anti-PEG después de seis (6) dosis semanales.

La FIG. 31 muestra un gráfico de datos que demuestra que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican fLuc exhiben una baja activación de células B, similar a los controles de ARNm.

Las FIG. 32A y 32B muestran gráficos de datos que demuestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican la eritropoyetina humana (hEPO) inducen niveles de citocina sérica IP-10 *in vivo* en el día 1 (FIG. 32A) y el día 22 (FIG. 32B) que son similares a los controles de ARNm.

Las FIG. 33A y 33B muestran gráficos de datos que demuestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican hEPO inducen niveles basales de citocinas *in vitro* en fibroblastos BJ (BJF) (FIG. 33A) y en macrófagos derivados de monocitos (MDM) (FIG. 33B) que son similares a los controles de ARNm.

La FIG. 34 muestra un gráfico de datos que demuestra que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican hEPO mantienen una alta expresión *in vivo* después de seis (6) dosis semanales.

La FIG. 35 muestra un gráfico de datos que demuestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican hEPO inducen niveles bajos de IgM anti-PEG después de seis (6) dosis semanales.

La FIG. 36 muestra un gráfico de datos que demuestra que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican hEPO exhiben una baja activación de células B, similar a los controles de ARNm.

Las FIG. 37A y 37B muestran que la variante de ARN polimerasa T7 G47A* no afecta la frecuencia de indeles (FIG. 37A) o la frecuencia de mutación puntual (FIG. 37B).

Descripción detallada adicional

La presente invención se define como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación proporciona variantes de ARN polimerasa (ARNP) que aumentan la eficiencia de la transcripción y la homogeneidad 3' al tiempo que reducen el número de transcritos continuos y/o contaminantes bicatenarios producidos durante una reacción de transcripción *in vitro* (TIV), por ejemplo. Estas variantes de ARNP, que pueden incluir una sustitución de un solo aminoácido, facilitan la transición conformacional de ARNP del complejo de iniciación al complejo de elongación, reduciendo así muchos de los problemas asociados con la fase de iniciación de la transcripción.

En el presente documento se proporcionan resultados experimentales inesperados que demuestran que la modificación o modificaciones de la hélice C N-terminal y/o de la estructura o estructuras del enlazador C de la ARN polimerasa dependiente de ADN (es decir, ARN polimerasa T7) impulsan el equilibrio de conformación de la polimerasa hacia el complejo de elongación, facilitando la liberación del promotor del molde de ADN y el comienzo de una fase de elongación altamente procesiva. Sorprendentemente, el uso de las variantes de polimerasa proporcionadas en el presente documento en reacciones de VIT reduce la heterogeneidad 3' entre los transcritos producidos y también reduce (o elimina) la producción de contaminantes bicatenarios. Además, los resultados muestran que los niveles de pureza y expresión de los transcritos producidos usando las variantes de polimerasa son comparables a los de los transcritos producidos usando polimerasa de tipo silvestre.

Por tanto, el uso de las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación reduce muchos de los problemas asociados con los productos de reacción de VIT. Aunque la ARN polimerasa T7 (ARNP) de tipo silvestre se usa comúnmente tanto en la industria como en el mundo académico, varias de sus actividades comprometen significativamente la pureza de los transcritos de ARN resultantes. En particular, el uso de esta enzima ARNP T7 de tipo silvestre da como resultado la adición sin molde de nucleótidos al extremo 3' de los transcritos de ARN. Por ejemplo, la ARNP T7 de tipo silvestre coloca al menos 1, y a menudo 2 o más, nucleótidos sin molde en el extremo 3' con aparentemente poca preferencia por la identidad de las nucleobases. Sorprendentemente, las variantes de ARNP T7 proporcionadas en el presente documento reducen la aparición de heterogeneidad 3'. En la presente invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

En algunas realizaciones, menos de un 30 % de los transcritos de ARN producidos por VIT usando una variante de ARN polimerasa de la presente divulgación exhiben heterogeneidad 3'. En algunas realizaciones, menos de un 20 % (p. ej., menos de un 15 %, 10 % o 5 %) de los transcritos de ARN producidos por VIT usando una variante de ARN

polimerasa de la presente divulgación exhiben heterogeneidad 3'. En algunas realizaciones, 1-20 %, 1-15 %, 1-10 % o 1-5 % de los transcritos de ARN producidos por VIT exhiben heterogeneidad 3'. En algunas realizaciones, menos de un 1 % de los transcritos de ARN producidos por VIT usando una variante de ARN polimerasa de la presente divulgación exhiben heterogeneidad 3'.

5 Por tanto, el uso de las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación, por ejemplo, en una reacción de VIT, da como resultado la producción de un transcrito de ARN "más limpio" (una población de transcritos de ARN con heterogeneidad reducida/homogeneidad aumentada en el extremo 3'). En algunas realizaciones, al menos un 70 % de los transcritos de ARN producidos usando las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación exhiben
10 homogeneidad 3'. En algunas realizaciones, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % de los transcritos de ARN producidos usando las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación exhiben homogeneidad 3'. En algunas realizaciones, al menos un 90 % de los transcritos de ARN producidos usando las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación exhiben homogeneidad 3'. En algunas
15 realizaciones, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, o al menos al menos un 99% de los transcritos de ARN producidos usando las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación exhiben homogeneidad 3'.

Además, en el presente documento fueron sorprendentes los resultados que demuestran que los transcritos de ARN
20 producidos usando variantes de ARN polimerasa T7 con sustituciones de aminoácidos (p. ej., S43A y/o G47A de SEQ ID NO:1) o adiciones C-terminales (p. ej., WT, S43A*, y/o G47A* con una o más adiciones de aminoácidos), cuando se suministran a las células, opcionalmente en forma no purificada (p. ej., no purificada mediante cromatografía de fase inversa), estimulan una respuesta de citocinas que es menor con respecto al ARN producido usando ARN polimerasa de tipo silvestre. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de
25 aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

En algunas realizaciones, no hay respuesta de citocina detectable de las células que han recibido un transcrito de ARN producido usando una polimerasa variante de ARN T7 de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el
30 ARN producido usando una variante de ARN polimerasa estimula una respuesta de citocinas que es al menos un 50 % (p. ej., 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %) menor con respecto al ARN producido usando ARN polimerasa de tipo silvestre. En algunas realizaciones, el ARN producido usando una variante de ARN polimerasa estimula una respuesta de citocinas que es un 50-60 %, 50-70 %, 50-80 %, 50-90 %, 50-100 %, 60-70 %, 60-80 %, 60-90 %, 60-100 %, 70-80 %, 70-90 %, 70-100 %, 80-90 %, 80-100 % o 90-100 % menor con respecto al
35 ARN producido usando ARN polimerasa de tipo silvestre. En algunas realizaciones, el ARN producido usando una variante de ARN polimerasa estimula una respuesta de citocinas que es al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces o 5 veces menor con respecto al ARN producido usando ARN polimerasa de tipo silvestre. En algunas realizaciones, las células usadas para probar una respuesta de citocinas son células de fibroblastos humanos (p. ej., células BJ (ATCC® CRL-2522™)). En algunas realizaciones, las células usadas para probar una respuesta de citocinas son macrófagos
40 derivados de monocitos (MDM).

En algunas realizaciones, la concentración de transcrito de ARNbc producido usando una variante de ARN polimerasa es al menos un 50 % (por ejemplo, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %) menor con respecto al transcrito de ARNbc producido usando polimerasa de tipo silvestre. En algunas realizaciones, la
45 concentración de transcrito de ARNbc producido es un 50-60 %, 50-70 %, 50-80 %, 50-90 %, 50-100 %, 60-70 %, 60-80 %, 60-90 %, 60-100 %, 70-80 %, 70-90 %, 70-100 %, 80-90 %, 80-100 % o 90-100 % menor con respecto al transcrito de ARNbc producido usando polimerasa de tipo silvestre. En algunas realizaciones, la concentración de transcrito de ARNbc producido es al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces o 5 veces menor con respecto al transcrito de ARNbc producido usando polimerasa de tipo silvestre.

50 El uso de las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación también daba como resultado inesperadamente la producción de contaminantes bicatenarios y menos transcritos continuos.

En algunas realizaciones, menos de un 50 % (por ejemplo, menos de un 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 1 %) del transcrito de ARN producido, por ejemplo, mediante VIT, usando una variante de ARN polimerasa es un contaminante bicatenario. En algunas realizaciones, un 1-50 %, 1-40 %, 1-30 %, 1-20 %, 1-10 %, 1-5 %, 5-50 %, 5-40 %, 5-30 %, 5 -20 %, 5-10 %, 10-50 %, 10-40 %, 10-30 % o 10-20 % del transcrito de ARN producido es contaminante bicatenario.

60 En algunas realizaciones, menos de un 50% (por ejemplo, menos de un 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o 1 %) del transcrito de ARN producido usando una variante de ARN polimerasa es transcrito de ARN continuo. En algunas realizaciones, un 1-50 %, 1-40 %, 1-30 %, 1-20 %, 1-10 %, 1-5 %, 5-50 %, 5-40 %, 5-30 %, 5 -20 %, 5-10 %, 10-50 %, 10-40 %, 10-30 % o 10-20 % del transcrito de ARN producido es transcrito de ARN continuo.

65 En algunas realizaciones, la cantidad de transcrito de ARN de longitud completa producido usando una variante de ARN polimerasa es al menos 15 veces mayor que la cantidad de molde de ADN. Por ejemplo, la cantidad de transcrito

de ARN de longitud completa producida puede ser al menos 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 veces mayor que la cantidad de molde de ADN. En algunas realizaciones, la cantidad de transcrito de ARN de longitud completa producido es 15-100, 15-90, 15-80, 15-70, 15-60, 15-50, 15-40, 15-30, 15-20, 20-100, 20-90, 20-80, 20-70, 20-60, 20-50, 20-40 o 20-30 veces mayor que la cantidad de molde de ADN. En algunas realizaciones, la cantidad de transcrito de ARN de longitud completa producido es 2 veces, 3 veces, 4 veces o 5 veces mayor que la cantidad de molde de ADN.

En algunas realizaciones, la relación de contaminante bicatenario:transcrito de ARN de longitud completa producido usando una variante de ARN polimerasa es menor de 1:1. Por ejemplo, la relación de contaminante bicatenario:transcrito de ARN de longitud completa producido puede ser 0,9:1, 0,8:1, 0,7:1, 0,6:1, 0,5:1, 0,4:1, 0,3:1, 0,2:1 o 0,1:1.

En algunas realizaciones, el transcrito de ARN producido utilizando una variante de ARN polimerasa tiene menos de 1 mutación por cada 100 nucleótidos con respecto al molde de ADN. Por ejemplo, el transcrito de ARN producido puede tener menos de 1 mutación por 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 nucleótidos con respecto al molde de ADN.

ARN polimerasas

La ARN polimerasa (ARN polimerasa dependiente de ADN) es una enzima que cataliza la adición secuencial de un ribonucleótido al extremo 3' de una cadena de ARN en crecimiento (transcripción de ARN en la dirección 5' → 3'), con trifosfatos de nucleósidos (NTP) actuando como sustratos de la enzima y con la secuencia de nucleótidos especificada por un molde de ADN. La transcripción se basa en el emparejamiento complementario de bases. Las dos hebras de una doble hélice se separan localmente y una de las hebras separadas sirve como molde (molde de ADN). Luego, la ARN polimerasa cataliza el alineamiento de los nucleótidos libres en el molde de ADN mediante sus bases complementarias en el molde. Por tanto, se considera que una ARN polimerasa tiene actividad de ARN polimerasa si la polimerasa cataliza la adición secuencial de un ribonucleótido al extremo 3' de una cadena de ARN en crecimiento.

La ARN polimerasa T7 (ARNP T7) es una ARN polimerasa dependiente de ADN de 99 kDa codificada por el genoma del bacteriófago T7 y es altamente específica para los promotores del fago T7. Los estudios estructurales de ARNP T7 han mostrado que la conformación del dominio N-terminal cambia sustancialmente entre la fase de iniciación y la fase de elongación de la transcripción. El dominio N-terminal comprende un subdominio de hélice C y el dominio de unión al promotor, que incluye dos segmentos separados por el subdominio H. El dominio de unión al promotor y el promotor unido giran aproximadamente 45 grados tras la síntesis de un transcrito de ARN de 8 nt, lo que permite mantener los contactos del promotor mientras el sitio activo se expande para dar cabida a un heterodúplex en crecimiento. El subdominio de hélice C se mueve moderadamente hacia su conformación de elongación, mientras que el subdominio H permanece en su localización de fase de iniciación, en lugar de elongación, a más de 70 angstroms de distancia. La comparación de las estructuras de los complejos de iniciación y elongación de la ARNP T7 revela cambios conformacionales extensos dentro de los 267 residuos N-terminales (dominio N-terminal) y pocos cambios en el resto de la ARNP. Una rotación del cuerpo rígido del dominio de unión al promotor, así como el replegamiento de los subdominios de hélice C N-terminal (residuos 28-71) y H (residuos 151-190) son responsables de la anulación del sitio de unión al promotor, la ampliación del sitio activo y la creación de un túnel de salida para el transcrito de ARN. Los cambios estructurales dentro del dominio N-terminal dan cuenta del aumento de estabilidad y procesividad del complejo de elongación (véase, p. ej., Durniak, KJ et al., Science 322(5901): 553-557, 2008).

En el presente documento, en algunos aspectos, se proporcionan variantes de ARN polimerasa (es decir, variantes de ARNP T7) que facilitan el cambio conformacional del complejo de iniciación de ARNP al complejo de elongación de ARNP. Una variante de ARN polimerasa es una enzima que tiene actividad de ARN polimerasa y al menos una sustitución con respecto a la contrapartida de ARN polimerasa de tipo silvestre. Como se indica anteriormente, se considera que una ARN polimerasa tiene actividad de ARN polimerasa si la polimerasa cataliza la adición secuencial de un ribonucleótido al extremo 3' de una cadena de ARN en crecimiento. Por ejemplo, una enzima que incluye la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1 con una sustitución de aminoácido en la posición S43 (p. ej., S43A) o G47 (p. ej., G47A) y mantiene la actividad de ARN polimerasa se considera una variante de ARNP T7 de la ARNP T7 de tipo silvestre (SEQ ID NO:1).

Una variante de ARN polimerasa puede comprender al menos una modificación de aminoácido, con respecto a la ARN polimerasa de tipo silvestre, que causa que al menos una estructura de bucle tridimensional de la variante de ARN polimerasa experimente un cambio conformacional a una estructura de hélice a medida que la variante de ARN polimerasa pasa de un complejo de iniciación a un complejo de elongación. Por tanto, al menos una modificación de aminoácido puede tener una alta propensión a la hélice, con respecto al aminoácido de tipo silvestre.

Los ejemplos de estructuras de bucle incluyen, pero sin limitación, los aminoácidos (aa) 42-47 en la estructura de hélice C (p. ej., aa 28-71 de SEQ ID NO:1) de la conformación del complejo de iniciación (CI) de la ARN polimerasa T7 y los aa 257-262 en la estructura del enlazador C (p. ej., aa 258-266 de SEQ ID NO:1) del CI. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

También se proporcionan en el presente documento variantes de ARN polimerasa (es decir, variantes de ARNP T7) que incluyen al menos un aminoácido adicional en el extremo C terminal. El al menos un aminoácido adicional, en algunas realizaciones, se selecciona de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. En algunas realizaciones, el al menos un aminoácido adicional es un aminoácido polar. En algunas realizaciones, el al menos un aminoácido adicional es un aminoácido no polar. En algunas realizaciones, el al menos un aminoácido adicional es glicina. En algunas realizaciones, el al menos un aminoácido adicional es alanina. En algunas realizaciones, el al menos un aminoácido adicional es serina.

En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAX_n (SEQ ID NO:294), en donde x es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5 (p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5). En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAG_n (SEQ ID NO:295), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAA_n (SEQ ID NO: 296), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAR_n (SEQ ID NO:297), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAN_n (SEQ ID NO:298), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAD_n (SEQ ID NO: 299), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAC_n (SEQ ID NO:300), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAE_n (SEQ ID NO: 301), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAQ_n (SEQ ID NO:302), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAH_n (SEQ ID NO:303), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAL_n (SEQ ID NO: 304), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAL_n (SEQ ID NO:305), n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAK_n (SEQ ID NO: 306), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAM_n (SEQ ID NO:307), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAF_n (SEQ ID NO:308), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAP_n (SEQ ID NO:309), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAS_n (SEQ ID NO:310), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAT_n (SEQ ID NO:311), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FFAFW_n (SEQ ID NO:312), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FAFAY_n (SEQ ID NO:313), n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5. En algunas realizaciones, el extremo C de una ARN polimerasa comprende la siguiente secuencia consenso: FFAFV_n (SEQ ID NO: 314), en donde n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5.

En algunas realizaciones, el motivo C-terminal (FAFA o FAFAX_n) comprende una sustitución de aminoácido en una o más de las posiciones 880, 881, 882 u 883, con respecto a la ARNP de T7 de tipo silvestre (p. ej., SEQ ID NO:1). Por tanto, la presente divulgación comprende diversos motivos C-terminales F⁸⁸⁰A⁸⁸¹F⁸⁸²A⁸⁸³, en donde el aminoácido en una o más de las posiciones 880, 881, 882 u 883 con respecto a la ARNP T7 de tipo silvestre, (p. ej., de SEQ ID NO:1) se modifica para incluir al menos una sustitución de aminoácido, con o sin un aminoácido C-terminal adicional (X_n).

Sustituciones de aminoácidos

Las variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación incluyen al menos una sustitución de aminoácido, con respecto a la ARN polimerasa WT. Por ejemplo, con referencia a la ARN polimerasa T7 WT que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, la serina en la posición 43 se considera un "aminoácido de tipo silvestre", mientras que una sustitución de la serina por alanina en la posición 43 se considera una "sustitución de aminoácido" que tiene una alta propensión a la hélice. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

La proteína globular promedio contiene un 30 % de α-hélice, el tipo más común de estructura secundaria. Algunos aminoácidos aparecen con más frecuencia en las hélices α que otros; esta tendencia se conoce como propensión a

la hélice. Véase, por ejemplo, Pace, NC y Scholtz, JM Biophysical Journal, 75:422-427 (1998). Al menos una sustitución de aminoácido puede tener una alta propensión a la hélice, con respecto al aminoácido de tipo silvestre. En general, las sustituciones de aminoácidos con alta propensión a la hélice se seleccionan para sesgar termodinámicamente la población de conformeros de polimerasa hacia el complejo de elongación. Las $\Delta\Delta G$ (energías libres) relativas se calculan para sustituciones en las estructuras de CI y del complejo de elongación (CE) usando software disponible públicamente (p. ej., Rosetta de la Universidad de Washington y Maestro de Schrödinger). Luego se seleccionan las sustituciones basándose en los cálculos y en conocimientos adicionales, incluyendo, por ejemplo, la propensión a la hélice de los aminoácidos y/o la compatibilidad phi-psi de la cadena principal del polipéptido.

En el presente documento se divulga una variante de ARN polimerasa que es una variante de ARN polimerasa T7 que comprende al menos una (una o más) sustitución de aminoácido con respecto a la ARN polimerasa T7 WT (por ejemplo, la ARN polimerasa T7 WT que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1). La sustitución de aminoácidos puede ser una sustitución de aminoácidos con alta propensión a la hélice. Los ejemplos de aminoácidos con alta propensión a la hélice incluyen alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato.

La variante de ARN polimerasa puede ser una variante de ARN polimerasa T7 que comprende al menos un aminoácido adicional en el extremo C (p. ej., de SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:295, o SEQ ID NO:296, o una secuencia de aminoácidos que comparte un 90%-99 %, p. ej., al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de identidad con las SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:295 o SEQ ID NO:296). La variante de ARN polimerasa puede ser una variante de ARN polimerasa T7 que comprende al menos un aminoácido adicional en el extremo C terminal y una sustitución de aminoácido con respecto a la ARN polimerasa T7 WT. La sustitución de aminoácidos puede ser una sustitución de aminoácidos con alta propensión a la hélice. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

En el presente documento se proporcionan dos enfoques que pueden usarse para identificar sustituciones de aminoácidos con propensión a la hélice alta o superior que favorecen/sesgan termodinámicamente el equilibrio conformacional hacia el CE. En ambos enfoques, se tiene cuidado de evitar realizar sustituciones de aminoácidos en cualquier posición que esté directamente implicada en la unión o catálisis del promotor (basándose en la revisión de las estructuras y búsquedas bibliográficas). En el Método A, se usa un software especializado para calcular el cambio en la energía libre del plegamiento de proteínas debido a la mutación ($\Delta\Delta G_{mut}$) en CE y CI. Mediante este método se evalúan todas las posibles sustituciones de aminoácidos en las posiciones de secuencia deseadas. Las sustituciones de aminoácidos deseadas (es decir, aquellas que favorecen al CE sobre el CI) son aquellas para las cuales la diferencia $\Delta\Delta G_{mut} (\Delta\Delta G_{mut}^{CE} - \Delta\Delta G_{mut}^{CI})$ es negativa. En el Método B, las anotaciones de las estructuras secundarias de CI y CE (p. ej., según lo determinado a partir de modelos 3D de estructuras terciarias de CI y CE usando el software DSSP (Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. Kabsch W, Sander C, Biopolymers. 1983 22 2577-2637)) se inspeccionan para identificar regiones con un bucle en el CI y una hélice en el CE. Las posiciones de secuencia con residuos de baja propensión a la hélice (p. ej., Gly) se sustituyen después por aminoácidos con alta propensión a la hélice (p. ej., Ala). Para ARNP T7, por ejemplo, se identificó la superposición mutacional (p. ej., sustitucional) de los Métodos A y B, así como la variante superior del Método B.

En el presente documento se divulga una sustitución de aminoácido que es una sustitución de un aminoácido con alta propensión a la hélice (p. ej., alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato) en una cualquiera de las posiciones de aminoácidos 42-47 (E42, S43, Y44, E45, M46 y/o G47) de SEQ ID NO:1. La sustitución de aminoácido puede ser una sustitución de un aminoácido con alta propensión a la hélice (p. ej., alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato) en cualquiera de las posiciones de aminoácidos 42-47 (E42, S43, Y44, E45, M46 y/o G47) de una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. La sustitución de aminoácido puede ser una sustitución de aminoácido con alta propensión a la hélice en la posición de aminoácido 47 de SEQ ID NO:1. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

En el presente documento se describe una sustitución de aminoácido que es una alanina en una cualquiera de las posiciones de aminoácidos 42-47 de SEQ ID NO:1. La sustitución de aminoácido puede ser una alanina en una cualquiera de las posiciones de aminoácidos 42-47 de una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. La sustitución de aminoácido puede ser una alanina en la posición 47 de SEQ ID NO:1. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A. En algunas realizaciones, una variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3. En algunas realizaciones, una variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 109 o 110.

También se proporcionan en el presente documento variantes de ARN polimerasa con al menos 2 (2 o más) sustituciones. Como se divulga en el presente documento, una ARN polimerasa puede comprender al menos 2 sustituciones de aminoácidos con alta propensión a la hélice (p. ej., alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato) en cualquiera de las posiciones de aminoácidos 42-47 (E42, S43, Y44, E45, M46 y/o G47) y/o las posiciones de aminoácidos 257-262 (R257, A258, G259, A260, L261 y/o A262) de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

Por ejemplo, una variante de ARN polimerasa puede comprender una sustitución de aminoácido (p. ej., alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato) en las posiciones E42 y G47, S43 y G47, Y44 y G47, E45 y G47, o M46 y G47 de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % identidad con la SEQ ID NO:1. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

Una variante de ARN polimerasa puede comprender una sustitución de aminoácido (p. ej., alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato) en las posiciones G47 y R257, G47 y A258, G47 y G259, G47 y A260, G47 y L261 o G47 y A262 de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

En algunas realizaciones, una ARN polimerasa comprende las sustituciones de aminoácidos S43A y G47A de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. En algunas realizaciones, una ARN polimerasa comprende las sustituciones de aminoácidos G47A y R257A de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. En algunas realizaciones, una ARN polimerasa comprende las sustituciones de aminoácidos G47A y R257A de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. En algunas realizaciones, una ARN polimerasa comprende las sustituciones de aminoácidos G47A y G259A de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1.

Como se divulga en el presente documento, una variante de ARN polimerasa puede comprender al menos 3 (o al menos 4 o al menos 5) sustituciones de aminoácidos con alta propensión a la hélice (p. ej., alanina, isoleucina, leucina, arginina, metionina, lisina, glutamina y/o glutamato) en una cualquiera de las posiciones de aminoácidos 42-47 (E42, S43, Y44, E45, M46 y/o G47) y/o las posiciones de aminoácidos 257-262 (R257, A258, G259, A260, L261 y/o A262) de SEQ ID NO:1 o una secuencia de aminoácidos que comparte al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad con la SEQ ID NO:1. En la invención, la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido G47A.

El término "identidad" se refiere a la relación entre las secuencias de dos o más polipéptidos (p. ej., enzimas) o polinucleótidos, (ácidos nucleicos) según se determina comparando las secuencias. Identidad también significa el grado de similitud de secuencia entre secuencias según lo determinado por el número de coincidencias entre cadenas de dos o más residuos de aminoácidos o residuos de ácidos nucleicos. La identidad mide el porcentaje de coincidencias idénticas entre la menor de dos o más secuencias con alineamientos de huecos (si los hubiera) conforme a un modelo matemático o programa informático particular (p. ej., "algoritmos"). La identidad de las proteínas o ácidos nucleicos relacionados se puede calcular fácilmente mediante métodos conocidos. "Porcentaje de identidad", como se aplica a las secuencias de polipéptidos o polinucleótidos, se define como el porcentaje de residuos (residuos de aminoácidos o residuos de ácido nucleico) en la secuencia de aminoácidos o ácido nucleico candidata que son idénticos a los residuos en la secuencia de aminoácidos o secuencia de ácido nucleico de una segunda secuencia después de alinear las secuencias e introducir huecos, de ser necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad. Los métodos y programas informáticos para el alineamiento son bien conocidos en la materia. Se entiende que la identidad depende del cálculo del porcentaje de identidad, pero puede diferir en valor debido a los huecos y las penalizaciones introducidas en el cálculo. En general, las variantes de un polinucleótido o polipéptido particular (p. ej., antígeno) tienen al menos un 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, pero menos de 100 % de identidad de secuencia con ese polinucleótido o polipéptido de referencia particular, según se determina mediante parámetros y programas de alineamiento de secuencia descritos en el presente documento y conocidos por los expertos en la materia. Tales herramientas para el alineamiento incluyen las del paquete BLAST (Stephen F. Altschul, et al. (1997), "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402"). Otra técnica popular de

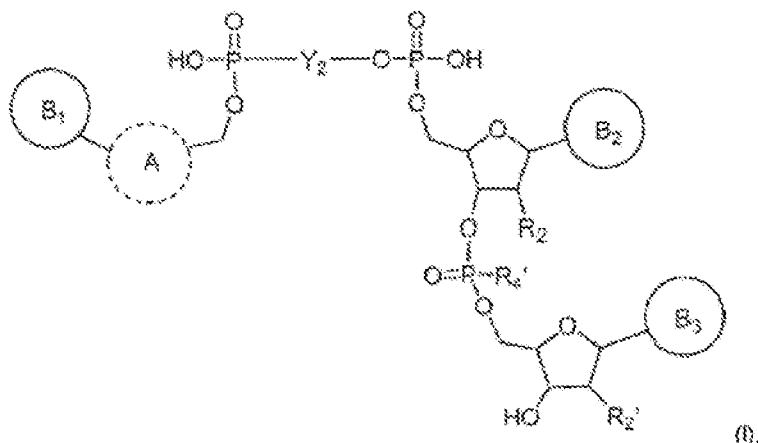
alineamiento local se basa en el algoritmo de Smith-Waterman (Smith, T.F. & Waterman, M.S. (1981) "Identification of common molecular subsequences." J. Mol. Biol. 147:195-197). Una técnica general de alineación global basada en la programación dinámica es el algoritmo de Needleman-Wunsch (Needleman, S.B. & Wunsch, C.D. (1970) "A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequences of two proteins." J. Mol. Biol. 48: 443-453).
 5 Más recientemente, se ha desarrollado un algoritmo de alineamiento de secuencia global óptima rápida (FOGSAA en inglés) que supuestamente produce un alineamiento global de secuencias de nucleótidos y proteínas más rápidamente que con otros métodos de alineamiento global óptimo, incluyendo el algoritmo de Needleman-Wunsch.

Caperuzas de trinucleótidos

10 También se proporcionan en el presente documento métodos de adición de caperuza cotranscripcional para la síntesis de ácido ribonucleico (ARN). Es decir, el ARN se produce en una reacción de "un solo recipiente", sin necesidad de una reacción de adición de caperuza separada. Por tanto, los métodos de la invención comprenden hacer reaccionar un molde de polinucleótido con una variante de ARN polimerasa T7 como se expone en las reivindicaciones adjuntas,
 15 trifosfatos de nucleósidos y un análogo de caperuza en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir un transcrito de ARN.

Un análogo de caperuza puede ser, por ejemplo, una caperuza de dinucleótido, una caperuza de trinucleótido o una caperuza de tetranucleótido. En algunas realizaciones, el análogo de caperuza es una caperuza de dinucleótido. En
 20 algunas realizaciones, el análogo de caperuza es una caperuza de trinucleótido. En algunas realizaciones, el análogo de caperuza es una caperuza de tetranucleótido.

Una caperuza de trinucleótido, en algunas realizaciones, comprende un compuesto de fórmula (I)



o un estereoisómero, tautómero o sal del mismo, en donde



es



35 el anillo B₁ es una guanina modificada o no modificada;

el anillo B₂ y el anillo B₃ son cada uno independientemente una nucleobase o una nucleobase modificada;

X₂ es O, S(O)_p, NR₂₄ o CR₂₅R₂₆ en que p es 0, 1 o 2;

40 Y₀ es O o CR₆R₇;

Y₁ es O, S(O)_n, CR₆R₇, o NR₈, en que n es 0, 1 o 2;

5 cada — es un enlace sencillo o está ausente, en donde cuando cada — es un enlace sencillo, Y_i es O, S(O)_n, CR₆R₇, o NR₈ y cuando cada — está ausente, Y₁ es nulo;

Y₂ es (OP(O)R₄)_m en que m es 0, 1 o 2, o-O-(CR₄₀R₄₁)u-Q₀-(CR₄₂R₄₃)v-, en que Q₀ es un enlace, O, S(O)_r, NR₄₄, o CR₄₅R₄₆, r es 0, 1 o 2, y cada u y v es independientemente 1, 2, 3 o 4;

10 cada R₂ y R₂' es independientemente halógeno, LNA u OR₃;

cada R₃ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆ y R₃, cuando es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, OH y alcoxilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más de OH u OC(O)-alquilo C₁-C₆;

15 cada R₄ y R₄' es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, OH, SH, SeH o BH₃-;

20 cada uno de R₆, R₇ y R₈, es independientemente -Q₁-T₁, en que Q₁ es un enlace o un enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, OH y alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halógeno, OH, COOH, ciano, o R_{s1}, en que R_{s1} es alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, NR₃₁R₃₂, (NR₃₁R₃₂R₃₃)⁺, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R_{s1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, OH, oxo, alquilo C₁-C₆, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, NR₃₁R₃₂, (NR₃₁R₃₂R₃₃)⁺, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

25 cada uno de R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ R₁₄ y R₁₅ es, independientemente, -Q₂-T₂, en que Q₂ es un enlace o un enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, OH y alcoxi C₁-C₆ y T₂ es H, halógeno, OH, NH₂, ciano, NO₂, N₃, R_{s2}, o OR_{s2}, en que R_{s2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, NHC(O)-C₁-alquilo C₆, NR₃₁R₃₂, (NR₃₁R₃₂R₃₃)⁺, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

30 y R_{s2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, OH, oxo, alquilo C₁-C₆, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, NR₃₁R₃₂, (NR₃₁R₃₂R₃₃)⁺, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros

35 y heteroarilo de 5 o 6 miembros; o como alternativa R₁₂ junto con R₁₄ es oxo, o R₁₃ junto con R₁₅ es oxo,

40 cada uno de R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ es independientemente -Q₃-T₃, en que Q₃ es un enlace o un enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, OH y alcoxi C₁-C₆, y T₃ es H, halógeno, OH, NH₂, ciano, NO₂, N₃, R_{s3}, o OR_{s3}, en que R_{s3} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, NHC(O)-C₁-alquilo C₆, monoalquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R_{s3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, OH, oxo, alquilo C₁-C₆, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; cada uno de R₂₄, R₂₅ y R₂₆ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

45 cada uno de R₂₇ y R₂₈ es independientemente H u OR₂₉; o R₂₇ y R₂₈ forman conjuntamente O-R₃₀-O; cada R₂₉ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ y R₂₉, cuando es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, OH y alcoxilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más de OH u OC(O)-alquilo C₁-C₆;

R₃₀ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, OH y alcoxilo C₁-C₆;

50 cada uno de R₃₁, R₃₂ y R₃₃, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

55 cada uno de R₄₀, R₄₁, R₄₂ y R₄₃ es independientemente H, halógeno, OH, ciano, N₃, OP(O)R₄₇R₄₈, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más de OP(O)R₄₇R₄₈, o un R₄₁ y un R₄₃, junto con los átomos de carbono a los que están conectados y Q₀, forman cicloalquilo C₄-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 14 miembros, y cada uno de cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más de OH, halógeno, ciano, N₃, oxo, OP(O)R₄₇R₄₈, C₁-alquilo C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquil C₁-C₆-amino y dialquil C₁-C₆-amino;

60 R₄₄ es H, alquilo C₁-C₆ o un grupo protector de amina;

cada uno de R_{45} y R_{46} es independientemente H, $OP(O)R_{47}R_{48}$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más $OP(O)R_{47}R_{48}$, y

cada R_{47} y R_{48} es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , OH, SH, SeH o BH_3- .

5

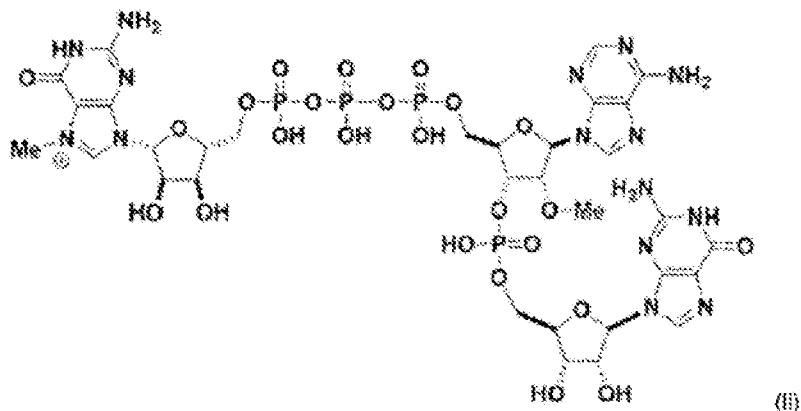
Debe entenderse que un análogo de caperuza, como se proporciona en el presente documento, puede incluir cualquiera de los análogos de caperuza descritos en la publicación internacional WO 2017/066797, publicada el 20 de abril de 2017.

10 En algunas realizaciones, la posición media B_2 puede ser una molécula que no es ribosa, tal como arabinosa.

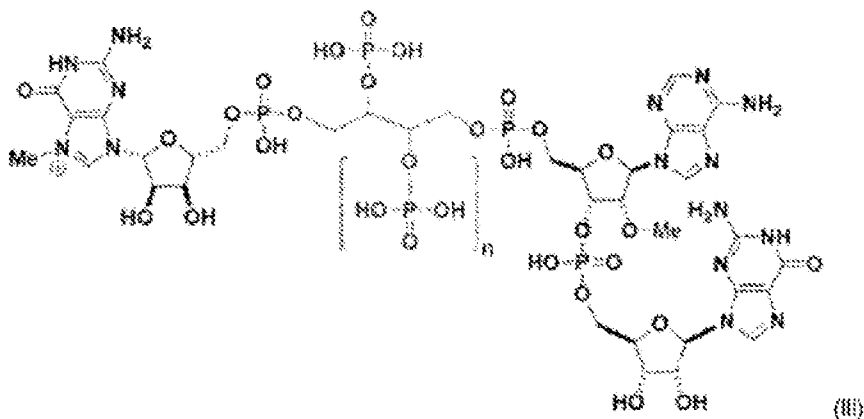
En algunas realizaciones, R_2 tiene una base de etilo.

Por tanto, en algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende la siguiente estructura:

15

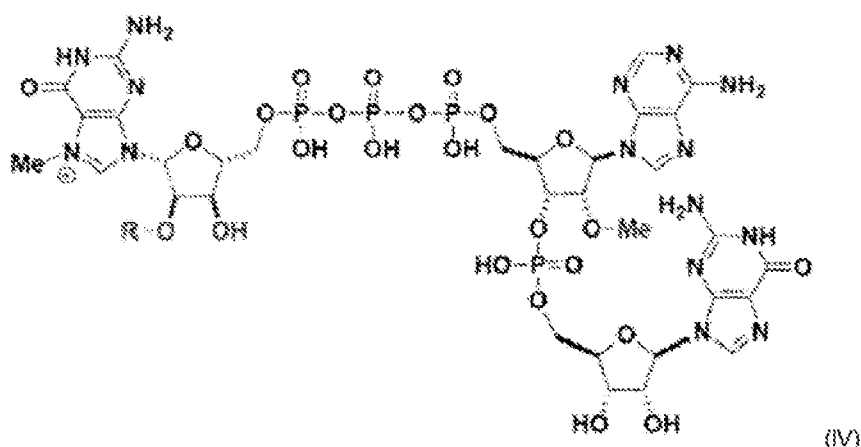


En otras realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende la siguiente estructura:

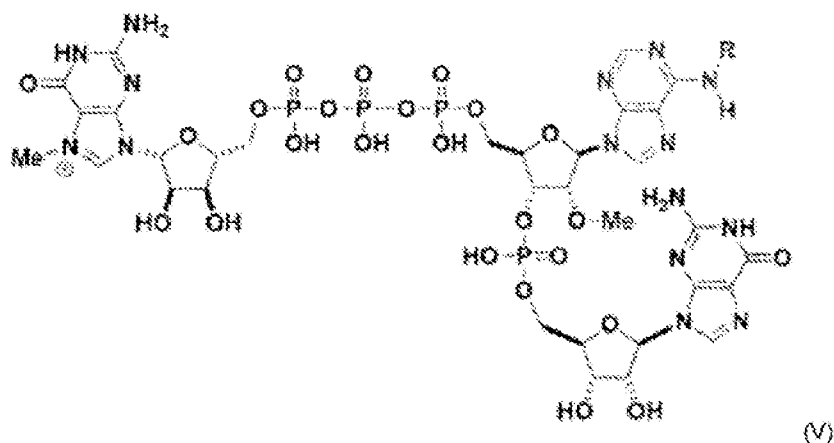


20

En aún otras realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende la siguiente estructura:



En todavía otras realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende la siguiente estructura:



5

En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: GAA, GAC, GAG, GAU, GCA, GCC, GCG, GCU, GGA, GGC, GGG, GGU, GUA, GUC, GUG y GUU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GAA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GAC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GAG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GAU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GCA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GCC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GCG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GCU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GGA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GGC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GGG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GGU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GUA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GUC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GUG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GUU.

20

En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende una secuencia selecciona de las siguientes secuencias: m⁷GpppApA, m⁷GpppApC, m⁷GpppApG, m⁷GpppApU, m⁷GpppCpA, m⁷GpppCpC, m⁷GpppCpG, m⁷GpppCpU, m⁷GpppGpA, m⁷GpppGpC, m⁷GpppGpG, m⁷GpppGpU, m⁷GpppUpA, m⁷GpppUpC, m⁷GpppUpG y m⁷GpppUpU.

25

En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppApA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppApC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppApG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppApU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppCpA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppCpC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppCpG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppCpU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppGpA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppGpC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppGpG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppGpU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppUpA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppUpC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende

30

35

m⁷GpppUpG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppUpU.

Una caperuza de trinucleótido, en algunas realizaciones, comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: m⁷G^{3'}OMepppApA, m⁷G^{3'}OMepppApC, m⁷G^{3'}OMepppApG, m⁷G^{3'}OMepppApU, m⁷G^{3'}OMepppCpA, m⁷G^{3'}OMepppCpC, m⁷G^{3'}OMepppCpG, m⁷G^{3'}OMepppCpU, m⁷G^{3'}OMepppGpA, m⁷G^{3'}OMepppGpC, m⁷G^{3'}OMepppGpG, m⁷G^{3'}OMepppGpU, m⁷G^{3'}OMepppUpA, m⁷G^{3'}OMepppUpC, m⁷G^{3'}OMepppUpG, y m⁷G^{3'}OMepppUpU.

En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppApA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppApC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppApG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppApU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppCpA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppCpC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppCpG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppCpU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppGpA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppGpC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppGpG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppGpU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppUpA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppUpC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppUpG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppUpU.

Una caperuza de trinucleótido, en otras realizaciones, comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeA, m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeC, m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeG, m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeU, m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeA, m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeC, m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeG, m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeU, m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeA, m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeC, m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeG, m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeU, m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeA, m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeC, m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeG y m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeU.

En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppA^{2'}OMeU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppC^{2'}OMeU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppG^{2'}OMeU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷G^{3'}OMepppU^{2'}OMeU.

Una caperuza de trinucleótido, en aún otras realizaciones, comprende una secuencia seleccionada de las siguientes secuencias: m⁷GpppA^{2'}OMeA, m⁷GpppA^{2'}OMeC, m⁷GpppA^{2'}OMeG, m⁷GpppA^{2'}OMeU, m⁷GpppC^{2'}OMeA, m⁷GpppC^{2'}OMeC, m⁷GpppC^{2'}OMeG, m⁷GpppC^{2'}OMeU, m⁷GpppG^{2'}OMeA, m⁷GpppG^{2'}OMeC, m⁷GpppG^{2'}OMeG, m⁷GpppG^{2'}OMeU, m⁷GpppU^{2'}OMeA, m⁷GpppU^{2'}OMeC, m⁷GpppU^{2'}OMeG y m⁷GpppU^{2'}OMeU.

En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppA^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppA^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppA^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppA^{2'}OMeU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppC^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppC^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppC^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppC^{2'}OMeU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppG^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppG^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppG^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppG^{2'}OMeU. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppU^{2'}OMeA. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppU^{2'}OMeC. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppU^{2'}OMeG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende m⁷GpppU^{2'}OMeU.

En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GAG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GCG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GUG. En algunas realizaciones, una caperuza de trinucleótido comprende GGG.

Métodos de transcripción in vitro

Algunos aspectos de la presente divulgación proporcionan métodos para producir (sintetizar) un transcrito de ARN (p. ej., transcrito de ARNm) que comprende poner en contacto un molde de ADN con una ARN polimerasa (es decir, una

variante de ARN polimerasa T7) en condiciones que dan como resultado la producción de transcrito de ARN.

Los métodos pueden comprender poner en contacto un molde de ADN con una variante de ARN polimerasa T7 que tiene una sustitución G47A (p. ej., una variante de ARNP T7 G47A o una variante de ARNP T7 G47A*) en condiciones

5 que dan como resultado la producción de transcrito de ARN. La presente invención proporciona un método para efectuar una reacción de transcripción *in vitro* (TIV), que comprende poner en contacto un molde de ADN con la ARN polimerasa T7 de la invención en presencia de trifosfatos de nucleósidos y tampón en condiciones que dan como resultado la producción de transcrito de ARN.

10 En algunas realizaciones, los métodos comprenden poner en contacto un molde de ADN con una variante de ARN polimerasa T7 que comprende un (al menos un) aminoácido C terminal adicional (p. ej., Gly, Ala, GlyGly, AlaAla, GlyAla o AlaGly).

15 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para efectuar una reacción de TIV, que comprende poner en contacto un molde de ADN con una variante de ARN polimerasa (es decir, una variante de ARN polimerasa T7) en presencia de trifosfato de nucleósido y tampón en condiciones que dan como resultado la producción de transcritos de ARN.

20 Otros aspectos de la presente divulgación proporcionan métodos de adición de caperuza cotranscripcional que comprenden hacer reaccionar un molde de polinucleótido con una variante de ARN polimerasa T7, trifosfatos de nucleósidos y un análogo de caperuza en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir un transcrito de ARN.

25 Un método de adición de caperuza cotranscripcional para la síntesis de ARN puede comprender hacer reaccionar un molde de polinucleótido con (a) una variante de ARN polimerasa T7 que comprende al menos una sustitución de aminoácido, con respecto a la ARN polimerasa de tipo silvestre, que causa que al menos una estructura de bucle de la variante de ARN polimerasa experimente un cambio conformacional a una estructura de hélice a medida que la variante de ARN polimerasa pasa de un complejo de iniciación a un complejo de elongación, (b) trifosfatos de nucleósidos, y (c) una caperuza de trinucleótido que comprende la secuencia GpppA₂₀mepG, en condiciones de

30 reacción de transcripción *in vitro* para producir un transcrito de ARN, en donde el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxitimidina en la posición del molde +1. La presente invención proporciona un método de adición de caperuza cotranscripcional para la síntesis de ARN, comprendiendo el método hacer reaccionar un molde de polinucleótido con: (i) la variante de ARN polimerasa T7 expuesta en las reivindicaciones adjuntas, (ii) trifosfatos de nucleósidos y (iii) un análogo de caperuza, en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir transcritos

35 de ARN.

Las condiciones de VIT típicamente requieren un molde de ADN lineal purificado que contiene un promotor, trifosfatos de nucleósidos, un sistema tampón que incluye ditiotreitól (DTT) e iones de magnesio, y una ARN polimerasa. Las condiciones exactas usadas en la reacción de transcripción dependen de la cantidad de ARN necesaria para una

40 aplicación específica. Las reacciones típicas de VIT se efectúan incubando un molde de ADN con una ARN polimerasa y trifosfatos de nucleósidos, incluyendo GTP, ATP, CTP y UTP (o análogos nucleotídicos) en un tampón de transcripción. A partir de esta reacción se produce un transcrito de ARN que tiene un trifosfato de guanosina 5' terminal.

Un ácido desoxirribonucleico (ADN) es simplemente un molde de ácido nucleico para la ARN polimerasa. Un molde de ADN puede incluir un polinucleótido que codifica un polipéptido de interés (p. ej., un polipéptido antigénico). En algunas realizaciones, el molde de ADN incluye un promotor de ARN polimerasa (p. ej., un promotor de ARN polimerasa T7) localizado en 5' y ligado operativamente al polinucleótido que codifica un polipéptido de interés. Un molde de ADN también puede incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una cola de poliadenilación (poliA) localizada en el extremo 3' del gen de interés.

50 Los polipéptidos de interés incluyen, pero sin limitación, productos biológicos, anticuerpos, antígenos (vacunas) y proteínas terapéuticas. El término "proteína" abarca péptidos.

Un transcrito de ARN, en algunas realizaciones, es el producto de una reacción de VIT. Un transcrito de ARN, en algunas realizaciones, es un ARN mensajero (ARNm) que incluye una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de interés ligado a una cola poliA. En algunas realizaciones, el ARNm es ARNm modificado (ARNmm), que incluye al menos un nucleótido modificado.

Un nucleótido incluye una base nitrogenada, un azúcar de cinco carbonos (ribosa o desoxirribosa) y al menos un grupo fosfato. Los nucleótidos incluyen monofosfatos de nucleósidos, difosfatos de nucleósidos y trifosfatos de nucleósidos. Un monofosfato de nucleósido (NMP) incluye una nucleobase ligada a una ribosa y un solo fosfato; un difosfato de nucleósido (NDP) incluye una nucleobase ligada a una ribosa y dos fosfatos; y un trifosfato de nucleósido (NTP) incluye una nucleobase ligada a una ribosa y tres fosfatos. Los análogos de nucleótidos son compuestos que tienen la estructura general de un nucleótido o son estructuralmente similares a un nucleótido. Los análogos de nucleótidos, por ejemplo, incluyen un análogo de la nucleobase, un análogo del azúcar y/o un análogo del grupo o grupos fosfato de un nucleótido.

60

65

Un nucleósido incluye una base nitrogenada y un azúcar de 5 carbonos. Por tanto, un nucleósido más un grupo fosfato procura un nucleótido. Los análogos de nucleósidos son compuestos que tienen la estructura general de un nucleósido o son estructuralmente similares a un nucleósido. Los análogos de nucleósidos, por ejemplo, incluyen un análogo de la nucleobase y/o un análogo del azúcar de un nucleósido.

Debe entenderse que el término "nucleótido" incluye nucleótidos de origen natural, nucleótidos sintéticos y nucleótidos modificados, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de nucleótidos de origen natural usados para la producción de ARN, p. ej., en una reacción de VIT, como se proporciona en el presente documento, incluyen trifosfato de adenosina (ATP), trifosfato de guanosina (GTP), trifosfato de citidina (CTP), trifosfato de uridina (UTP) y trifosfato de 5-metiluridina (m^5 UTP). En algunas realizaciones, se usan difosfato de adenosina (ADP), difosfato de guanosina (GDP), difosfato de citidina (CDP) y/o difosfato de uridina (UDP).

Los ejemplos de análogos de nucleótidos incluyen, pero sin limitación, análogos de nucleótidos antiviricos, análogos de fosfato (solubles o inmovilizados, hidrolizables o no hidrolizables), dinucleótidos, trinucleótidos, tetranucleótidos, p. ej., un análogo de caperuza, o un precursor/sustrato para la adición enzimática de caperuza (Vaccinia o ligasa), un nucleótido marcado con un grupo funcional para facilitar la ligación/conjugación de la caperuza o resto 5' (IRES), un nucleótido marcado con 5' PO_4 para facilitar la ligación de la caperuza o resto 5', o un nucleótido marcado con un grupo funcional/grupo protector que se puede escindir química o enzimáticamente. Los ejemplos de nucleótidos/nucleósidos antiviricos incluyen, pero sin limitación, ganciclovir, entecavir, telbivudina, vidarabina y cidofovir.

Los nucleótidos modificados pueden incluir nucleobases modificadas. Por ejemplo, un transcrito de ARN (p. ej., un transcrito de ARNm) de la presente divulgación puede incluir una nucleobase modificada seleccionada de pseudouridina (ψ), 1-metilpseudouridina ($m^1\psi$), 1-etilpseudouridina, 2-tiouridina, 4'-tiouridina, 2-tio-1-metil-1-desazapseudouridina, 2-tio-1-metilpseudouridina, 2-tio-5-azauridina, 2-tiodihidropseudouridina, 2-tiodihidrouridina, 2-tiopseudouridina, 4-metoxi-2-tiopseudouridina, 4-metoxipseudouridina, 4-tio-1-metilpseudouridina, 4-tiopseudouridina, 5-azauridina, dihidropseudouridina, 5-metiluridina, 5-metoxiuridina (mo^5U) o 2'-O-metiluridina. En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., transcrito de ARNm) incluye una combinación de al menos dos (p. ej., 2, 3, 4 o más) de las nucleobases modificadas anteriores.

Los trifosfatos de nucleósidos (NTP) como se proporcionan en el presente documento pueden comprender ATP modificado o no modificado, UTP modificado o no modificado, GTP modificado o no modificado y/o CTP modificado o no modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden ATP no modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden ATP modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden UTP no modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden UTP modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden GTP no modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden GTP modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden CTP no modificado. En algunas realizaciones, los NTP de una reacción de VIT comprenden CTP modificado.

La concentración de trifosfatos de nucleósidos y análogo de caperuza presentes en una reacción de VIT puede variar. En algunas realizaciones, los NTP y el análogo de caperuza están presentes en la reacción en concentraciones equimolares. En algunas realizaciones, la relación molar de análogo de caperuza (p. ej., caperuza de trinucleótido) a trifosfatos de nucleósidos en la reacción es mayor de 1:1. Por ejemplo, la relación molar de análogo de caperuza a trifosfatos de nucleósidos en la reacción puede ser 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1, 50:1 o 100:1. En algunas realizaciones, la relación molar de análogo de caperuza (p. ej., caperuza de trinucleótido) a trifosfatos de nucleósidos en la reacción es menor de 1:1. Por ejemplo, la relación molar de análogo de caperuza (p. ej., caperuza de trinucleótido) a trifosfatos de nucleósidos en la reacción puede ser 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:50 o 1:100.

La composición de NTP en una reacción de VIT también puede variar. Por ejemplo, se puede usar ATP en exceso de GTP, CTP y UTP. Como ejemplo no limitante, una reacción de VIT puede incluir GTP 7,5 milimolar, CTP 7,5 milimolar, UTP 7,5 milimolar y ATP 3,75 milimolar. La misma reacción de VIT puede incluir un análogo de caperuza 3,75 milimolar (p. ej., caperuza de trinucleótido). En algunas realizaciones, la relación molar de G:C:U:A:caperuza es 1:1:1:0,5:0,5. En algunas realizaciones, la relación molar de G:C:U:A:caperuza es 1:1:0,5:1:0,5. En algunas realizaciones, la relación molar de G:C:U:A:caperuza es 1:0,5:1:1:0,5. En algunas realizaciones, la relación molar de G:C:U:A:caperuza es 0,5:1:1:1:0,5.

En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., transcrito de ARNm) incluye una nucleobase modificada seleccionada de pseudouridina (ψ), 1-metil-pseudouridina ($m^1\psi$), 5-metoxiuridina (mo^5U), 5-metilcitidina (m^5C), α -tioguanosina y α -tioadenosina. En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., transcrito de ARNm) incluye una combinación de al menos dos (p. ej., 2, 3, 4 o más) de las nucleobases modificadas anteriores.

En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., un transcrito de ARNm) incluye pseudouridina (ψ). En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., un transcrito de ARNm) incluye 1-metilpseudouridina ($m^1\psi$). En algunas

realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., un transcrito de ARNm) incluye 5-metoxiuridina (m^5U). En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., un transcrito de ARNm) incluye 5-metilcitidina (m^5C). En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., un transcrito de ARNm) incluye α -tioguanosina. En algunas realizaciones, un transcrito de ARN (p. ej., un transcrito de ARNm) incluye α -tioadenosina.

En algunas realizaciones, el polinucleótido (p. ej., polinucleótido de ARN, tal como polinucleótido de ARNm) se modifica de forma uniforme (p. ej., completamente modificado, modificado a lo largo de toda la secuencia) para una modificación particular. Por ejemplo, es posible modificar de forma uniforme un polinucleótido con 1-metilpseudouridina ($m^1\psi$), lo que significa que se reemplazan todos los residuos de uridina en la secuencia de ARNm por 1-metilpseudouridina ($m^1\psi$). De manera similar, es posible modificar de modo uniforme un polinucleótido para cualquier tipo de residuo de nucleósido presente en la secuencia mediante el reemplazo por un residuo modificado tal como cualquiera de los expuestos anteriormente. Como alternativa, el polinucleótido (p. ej., polinucleótido de ARN, tal como polinucleótido de ARNm) puede no modificarse uniformemente (p. ej., parcialmente modificado, parte de la secuencia está modificada). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En algunas realizaciones, el sistema tampón contiene tris. La concentración de tris usada en una reacción de VIT, por ejemplo, puede ser fosfato al menos 10 mM, al menos 20 mM, al menos 30 mM, al menos 40 mM, al menos 50 mM, al menos 60 mM, al menos 70 mM, al menos 80 mM, al menos 90 mM, al menos 100 mM o al menos 110 mM. En algunas realizaciones, la concentración de fosfato es de 20-60 mM o de 10-100 mM.

En algunas realizaciones, el sistema tampón contiene ditiotreitól (DTT). La concentración de DTT usada en una reacción de VIT, por ejemplo, puede ser al menos 1 mM, al menos 5 mM o al menos 50 mM. En algunas realizaciones, la concentración de DTT usada en una reacción de VIT es de 1-50 mM o de 5-50 mM. En algunas realizaciones, la concentración de DTT usada en una reacción de VIT es de 5 mM.

En algunas realizaciones, el sistema tampón contiene magnesio. En algunas realizaciones, la relación molar de NTP a iones de magnesio (Mg^{2+} ; p. ej., $MgCl_2$) presentes en una reacción de VIT es de 1:1 a 1:5. Por ejemplo, la relación molar de NTP a iones de magnesio puede ser 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 o 1:5.

En algunas realizaciones, la relación molar de NTP más análogo de caperuza (p. ej., caperuza de trinucleótido, tal como GAG) a iones de magnesio (Mg^{2+} ; p. ej., $MgCl_2$) presentes en una reacción de VIT es de 1:1 a 1:5. Por ejemplo, la relación molar de NTP + caperuza de trinucleótido (p. ej., GAG) a iones de magnesio puede ser 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 o 1:5.

En algunas realizaciones, el sistema tampón contiene Tris-HCl, espermidina (p. ej., a una concentración de 1-30 mM), TRITON® X-100 (p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)feniléter de polietilenglicol) y/o polietilenglicol (PEG).

La adición de trifosfatos de nucleósidos (NTP) al extremo 3' de una hebra de ARN en crecimiento está catalizada por una variante de ARN polimerasa T7 de la presente divulgación. En algunas realizaciones, la ARN polimerasa (es decir, variante de ARN polimerasa T7) está presente en una reacción (p. ej., una reacción de VIT) en una concentración de 0,01 mg/ml a 1 mg/ml. Por ejemplo, la ARN polimerasa puede estar presente en una reacción a una concentración de 0,01 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml o 1,0 mg/ml.

Sorprendentemente, el uso de la combinación de una variante de ARNP T7 como se proporciona en el presente documento con un análogo de caperuza (p. ej., GpppA_{2'}OmepG), en una reacción de transcripción *in vitro*, por ejemplo, da como resultado la producción de un transcrito de ARN, en donde más de un 80 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 85 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 90 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 95 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 96 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 97 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 98 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 99 % del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional.

También fue sorprendente el hallazgo de que el uso de un molde de polinucleótido que incluye un residuo de 2'-desoxitimidina o un residuo de 2'-desoxicidina en la posición del molde +1 da como resultado la producción de un transcrito de ARN en donde más de un 80 % (p. ej., más de un 85 %, más de un 90 % o más de un 95 %) del transcrito de ARN producido incluye una caperuza funcional. Por tanto, en algunas realizaciones, un molde de polinucleótido (p. ej., ADN) usado, por ejemplo, en una reacción de VIT, incluye un residuo de 2'-desoxitimidina en la posición del molde +1. En otras realizaciones, un molde de polinucleótido (p. ej., ADN) usado, por ejemplo, en una reacción de VIT, incluye un residuo de 2'-desoxicidina en la posición del molde +1.

Aplicaciones

Los transcritos de ARN producidos según la presente divulgación incluyen ARNm (incluyendo ARNm modificado y/o ARN no modificado), ARNinc, ARN autorreplicante, ARN circular, ARN guía de CRISPR y similares. En realizaciones,

el ARN es ARN (p. ej., ARNm o ARN autorreplicante) que codifica un polipéptido (p. ej., un polipéptido terapéutico). Por tanto, los transcritos de ARN producidos usando variantes de ARN polimerasa de la presente divulgación se pueden usar en una infinidad de aplicaciones.

- 5 Por ejemplo, los transcritos de ARN se pueden usar para producir polipéptidos de interés, p. ej., proteínas terapéuticas, antígenos de vacunas y similares. En algunas realizaciones, los transcritos de ARN son ARN terapéuticos. Un ARNm terapéutico es un ARNm que codifica una proteína terapéutica (el término "proteína" abarca péptidos). Las proteínas terapéuticas median una variedad de efectos en una célula hospedadora o en un sujeto para tratar una enfermedad o mejorar los signos y síntomas de una enfermedad. Por ejemplo, una proteína terapéutica puede reemplazar a una
- 10 proteína que es deficiente o anormal, aumentar la función de una proteína endógena, proporcionar una función novedosa a una célula (p. ej., inhibir o activar una actividad celular endógena, o actuar como agente de suministro para otro compuesto terapéutico (p. ej., un conjugado anticuerpo-fármaco). El ARNm terapéutico puede ser útil para el tratamiento de las siguientes enfermedades y afecciones: infecciones bacterianas, infecciones víricas, infecciones parasitarias, trastornos de proliferación celular, trastornos genéticos y trastornos autoinmunes. En el presente
- 15 documento se abarcan otras enfermedades y afecciones.

Una proteína de interés codificada por un ARNm como se proporciona en el presente documento puede ser esencialmente cualquier proteína. En algunas realizaciones, la proteína terapéutica es una citocina, un factor de crecimiento, un anticuerpo o una proteína de fusión. Los ejemplos no limitantes de proteínas terapéuticas incluyen

20 factores sanguíneos (tales como Factor VIII y Factor VII), factores del complemento, receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR en inglés) y MUT1. Los ejemplos no limitantes de citocinas incluyen interleucinas, interferones, quimiocinas, linfocinas y similares. Los ejemplos no limitantes de factores de crecimiento incluyen eritropoyetina, EGF, PDGF, FGF, TGF, IGF, TNF, CSF, MCSF, GMCSF y similares. Los ejemplos no limitantes de anticuerpos incluyen adalimumab, infliximab, rituximab, ipilimumab, tocilizumab, canakinumab, itolizumab, tralokinumab. Los ejemplos no

25 limitantes de proteínas de fusión incluyen, por ejemplo, etanercept, abatacept y belatacept.

En algunas realizaciones, la proteína de interés es eritropoyetina humana, LDLR (para usar en la inhibición del colesterol) o MUT1 (para usar en el tratamiento de la acidemia metilmalónica (MMA)). En otras realizaciones, la proteína de interés codificada por el ARNm es un anticuerpo terapéutico incluyendo, pero sin limitación, los anticuerpos

30 enumerados anteriormente.

Un transcrito de ARN producido usando una variante de ARN polimerasa como se divulga en el presente documento puede codificar uno o más productos biológicos. Un producto biológico es una molécula basada en polipéptido que puede usarse para tratar, curar, mitigar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o afección médica grave o

35 potencialmente mortal. Los productos biológicos incluyen, pero sin limitación, extractos alérgicos (p. ej., para inyecciones y pruebas de alergia), componentes sanguíneos, productos de terapia génica, tejido humano o productos celulares usados en trasplantes, vacunas, anticuerpos monoclonales, citocinas, factores de crecimiento, enzimas, productos trombolíticos, e inmunomoduladores, entre otros.

40 Uno o más productos biológicos actualmente comercializados o en desarrollo pueden estar codificados por el ARN de la presente divulgación. Aunque no se desea ceñirse a la teoría, se cree que la incorporación de los polinucleótidos codificantes de un producto biológico conocido al ARN de la presente divulgación dará como resultado una eficacia terapéutica mejorada debido al menos en parte a la especificidad, pureza y/o selectividad de los diseños de constructo.

45 Un transcrito de ARN producido usando una variante de ARN polimerasa como se divulga en el presente documento puede codificar uno o más anticuerpos. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales (que incluyen anticuerpos de longitud completa que tienen una región Fc de inmunoglobulina), composiciones de anticuerpos con especificidad poliepitópica, anticuerpos multiespecíficos (p. ej., anticuerpos biespecíficos, diacuerpos y moléculas monocatenarias), así como fragmentos de anticuerpo. El término "inmunoglobulina" (Ig) se usa de manera

50 intercambiable con "anticuerpo" en el presente documento. Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos con la excepción de posibles mutaciones de origen natural y/o modificaciones postraduccionales (p. ej., isomerizaciones, amidaciones) que pueden estar presentes en cantidades mínimas. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, y se dirigen contra un único sitio antigénico.

55 Los anticuerpos monoclonales incluyen específicamente anticuerpos quiméricos (inmunoglobulinas) en los cuales una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica a u homóloga de secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la cadena o cadenas es idéntico a homólogo de las secuencias correspondientes en los anticuerpos

60 derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como también fragmentos de tales anticuerpos, siempre y cuando exhiban la actividad biológica deseada. Los anticuerpos quiméricos incluyen, pero sin limitación, anticuerpos "primatizados" que comprenden secuencias de unión al antígeno de dominio variable derivadas de un primate no humano (p. ej., monos del viejo mundo, simios, etc.) y secuencias de región constante humana.

65 Los anticuerpos codificados en el ARN de la presente divulgación pueden usarse para tratar afecciones o

enfermedades en muchas áreas terapéuticas, tales como, pero sin limitación, hematología, cardiovascular, del SNC, intoxicación (incluyendo antivenenos), dermatología, endocrinología, gastrointestinal, imagenología médica, musculoesquelética, oncología, inmunología, respiratoria, sensorial y antiinfecciosa.

- 5 Un transcrito de ARN producido usando una variante de ARN polimerasa como se divulga en el presente documento puede codificar uno o más antígenos de vacuna. Un antígeno de vacuna es una preparación biológica que mejora la inmunidad ante una enfermedad o agente infeccioso particular. El ARN de la presente divulgación puede codificar uno o más antígenos de vacunas que actualmente se comercializan o se encuentran en desarrollo. Los antígenos de vacuna codificados en el ARN se pueden utilizar para tratar afecciones o enfermedades en muchas áreas terapéuticas tales como, pero sin limitación, cáncer, alergias y enfermedades infecciosas. Por ejemplo, una vacuna contra el cáncer puede ser una vacuna contra el cáncer personalizada en forma de un concatémico o ARN individuales que codifican epítomos peptídicos o una combinación de los mismos.

- 15 Un transcrito de ARN producido usando una variante de ARN polimerasa como se divulga en el presente documento puede diseñarse para codificar uno o más péptidos antimicrobianos (PAM) o péptidos antivíricos (PAV). Se han aislado y descrito PAM y PAV de una amplia gama de animales tales como, pero sin limitación, microorganismos, invertebrados, plantas, anfibios, aves, peces y mamíferos. Los polipéptidos antimicrobianos pueden bloquear la fusión celular y/o la entrada vírica por uno o más virus envueltos (p.ej., HIV, HCV). Por ejemplo, el polipéptido antimicrobiano puede comprender o consistir en un péptido sintético correspondiente a una región, p. ej., una secuencia consecutiva de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 aminoácidos de la subunidad transmembrana de una proteína de envoltura vírica, p. ej., gp120 o gp41 del HIV-1. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de gp120 o gp41 de HIV-1 se describen en, por ejemplo, Kuiken et al., (2008). "HIV Sequence Compendium," Los Alamos National Laboratory.

- 25 Por ejemplo, se pueden usar transcritos de ARN como sondas de ARN radiomarcadas. Pueden usarse transcritos de ARN para el marcaje de ARN no isotópico. Pueden usarse transcritos de ARN como ARN guía (ARNg) para modificación genética dirigida. Pueden usarse transcritos de ARN (p. ej., ARNm) para traducción y microinyección *in vitro*. Pueden usarse transcritos de ARN para estudios de estructura, procesamiento y catálisis del ARN. Pueden usarse transcritos de ARN para la amplificación de ARN. Pueden usarse transcritos de ARN como ARN antisentido para experimentos de expresión génica. La presente divulgación abarca otras aplicaciones.

Composiciones

- 35 Las variantes de ARNP T7 de la presente divulgación, cuando se usan en combinación con un análogo de caperuza, tal como una caperuza de trinucleótido, en una reacción de VIT producen ARN que no induce una respuesta de citocinas detectable, incluso en ausencia de purificación post-TIV. Por tanto, en el presente documento se divulga una composición que comprende ARN de VIT y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre (p. ej., no comprende, o comprende menos de un 10 %, menos de un 1 %, menos de un 0,1 % o menos de un 0,01 %) de contaminante de ARN inductor de citocinas en ausencia de purificación post-VIT.

- 40 Como se describe en otra parte del presente documento, las variantes de ARNP T7 y los métodos de la presente divulgación producen transcritos de ARN, en donde al menos un 80 % (p. ej., 80-90 %, 80-95 %, 90-95 %, 80-99 %, 90-99 % o 90-100 %) del transcrito incluye una caperuza funcional. Por tanto, también se proporciona en el presente documento una composición que comprende un ARN de VIT y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición comprende menos de un 20 % (p. ej., un 5-15 %, 5-10 %, 1-15 % o 1-10 %) de especies de ARN sin caperuza. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de un 15 % (p. ej., 5-10 %, 1-10 % o 1-5 %) de especies de ARN sin caperuza. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de un 10 % de especies de ARN sin caperuza. En algunas realizaciones, la composición comprende menos de un 5 % de especies de ARN sin caperuza.

- 50 En algunas realizaciones, más de un 80 % del ARN de VIT incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 85 % del ARN de VIT incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 90 % del ARN de VIT incluye una caperuza funcional. En algunas realizaciones, más de un 95 % del ARN de VIT incluye una caperuza funcional.

- 55 El ARN de VIT, en algunas realizaciones, no se modifica químicamente, mientras que en otras realizaciones, el ARN de VIT se modifica químicamente.

- 60 En algunas realizaciones, inesperadamente, más de un 80 % del ARN de VIT comprende transcritos monocatenarios de longitud completa. Por ejemplo, más de un 85 % del ARN de TIV puede comprender transcritos monocatenarios de longitud completa. En algunas realizaciones, más de un 90 % del ARN de VIT comprende transcritos monocatenarios de longitud completa. Más de un 95 % del ARN de VIT comprende transcritos monocatenarios de longitud completa.

- 65 Se divulga en el presente documento ARN producido mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un molde de polinucleótido con (a) una variante de ARN polimerasa T7 que comprende al menos una sustitución de aminoácido,

con respecto a la ARN polimerasa de tipo silvestre, que causa que al menos una estructura de bucle de la variante de ARN polimerasa experimente un cambio conformacional a una estructura de hélice a medida que la variante de ARN polimerasa pasa de un complejo de iniciación a un complejo de elongación, (b) trifosfatos de nucleósidos, y (c) una caperuza de trinucleótido que comprende la secuencia GpppA_{2'}OmepG, en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir un transcrito de ARN, en donde el molde de polinucleótido incluye un residuo de 2'-desoxitimidina en la posición del molde +1.

Kits

- 10 También se divulgan en el presente documento kits, tales como kits de transcripción *in vitro* que comprenden una variante de ARN polimerasa de la presente divulgación. Los kits pueden comprender uno cualquiera o más (al menos uno) componente de VIT descrito en el presente documento y una o más (al menos una) variante de ARN polimerasa. Por ejemplo, un kit de la presente divulgación puede incluir un sistema tampón, NTP y una variante de ARN polimerasa T7 que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 99 o 100 que tiene al menos uno (o al menos dos, o al menos al menos tres) sustituciones de aminoácidos en la posición E42, S43, Y44, E45, M46, G47, A255, R257, A258, G259, A260, L261 y/o A262 y opcionalmente al menos una adición de aminoácido en el extremo C-terminal.

Tabla 1. Secuencias de ARN polimerasa

ARN polimerasa	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
ARN polimerasa T7	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDITYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAF	1
ARN polimerasa T3	MNIIENIEKNDFSEIELAAIPFNTLADHYGSALAKEQLALEHESYEL GERRFLKMLERQAKAGEIADNAAAKPLLATLLPKLTTRIVEWLEEEY ASKKGRKPSAYAPLQLLKPEASAFITLKVILASLTSTNMTTIQAAG MLGKAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKHVEEQLNKRHGQVYKKAFFM QVVEADMIGRGLLGGEAWSSWDKETTMHVGIIRLIEMLIESTGLVE LQRHNAGNAGSDHEALQLAQEYVDVLAKRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWWAITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKGLMRYEDVYMPE VYKAVNLAQNTAWKINKKVLAVVNEIVNWKNCPVADIPSRLERQEL PPKPDDIDTNEAALKEWKKAAAGIYRLDKARVSRRISLEFMLEQA NKFASKKAIWFPYNMDWRGRVYAVPMFNPQGNDMTKGLLTLAK GKPIGEEGFYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIAFIEKHVDDILACAK DPINNTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVTHHGLSYNCSLPLAFDGS SCSTGQHFSAAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILKQ DAINGTPNEMITVTDKDTGEISEKLVKLGTSLAQQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLDDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWDVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTKEIL RHRCVHWVTPDGFPVWQEYRKPLQKRLDMIFLGQFRLQPTINT LKDSGIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRMTVVYAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAGKLFKAVRETMVITYENNDVLADFYDQFADQLH ETQLDKMPPLPKKGNLNLQDILKSDFAFA	6

ARN polimerasa	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
ARN polimerasa SP6	MQDLHAIQLQLEEFMFNGGIRRFADQQRQIAAGSESDTAWNRR LLSELIAPMAEGIQAYKEEYEGKKGRAPRALAFLQCVENEVAAYIT MKVVMMDMLNTDQTLQAIAMSVAERIEDQVRFSKLEGHAAKYFEKV KKSLKASRTKSYRHAHNVAEKSVAEKDADFDRWEAWPKET QLQIGTTLLEILEGVSFYNGEPVFMRAMRTYGGKTIYYLQTSESVG QWISAFKEHVAQLSPAYAPCVIPPRPWRTPFNGGFHTEKVASRIR LVKGNREHVRKLTQKQMPKVYKAINALQNTQWQINKDVLAVIEEV IRLDLGYGVPSFKPLIDKENKPANPVPVEFQHLRGRELKEMLSPE QWQQFINWKGEARLYTAETKRGSKSAVVVMVGQARKYSAFE SIYFVYAMDSRSRVYVQSSTLSPQSNLGLKALLRFTGRPVNGV EALKWFCINGANLWGWDDKTFDVRVSNVLDEEFQDMCRDIAADP LTFTQWAKADAPYEFLAWCFEYAYQLDLVDEGRADEFRTHLPVH QDGSQSGIQHYSAAMLRLDEVGAKAVNLKPSDAPQDIYGAVAQVVI KKNALYMDADDATFTTSGSVTLSTELRAMASAWDSIGITRSLTK KPVMTLPYGSTRLTCRESVIDYIVDLEEKEAQKAVAEGRTANKVH PFEDDRQDYLTPGAAYNYMTALIWPSEVVKAPIVAMKIMIRQLA RFAAKRNEGLMYTLPTGFILEQKIMATEMLRVRTCLMGDIKMSLQ VETDIVDEAAMMGAAAPNFVHGHDASHLILTVCELVDKGVTSIAVI HDSFGTHADNTLTLRVALKGQMVAMYIDGNALQKLEEHEVRWM VDTGIEVPEQGEFDLNEIMDSEYVFA	7
ARN polimerasa K11	MNALNIGRNDFSEIELAAIPYNILSEHYGDQAAREQLALEHEAYEL GRQRFLKMLERQVKAGEFADNAAKPLVLTLPQLTKRIDDWKE EQANARGKKPRAYYPIKHGVASELAVSMGAEVLKEKRGVSSEAIA LLTIKVVLGNAHRPLKGHNPAVSSQLGKALEDEARFGRIREQEAA YFKKNVADQLDKRVGHVYKKAQVVEADMISKGMLGGDNWAS WKTDEQMHVGTLLLELLIEGTGLVEMTKNKMADGSDDVTSMQM VQLAPAFVELLSKRAGALAGISPMHQPCVVPPKPWWETVGGGYW SVGRRPLALVRTHSKKALRRYADVHMPEVYKAVNLAQNTPWKVN KKVLAVVNEIVNWKHCPVGDVPAIEREELPPRPDDIDTNEVARKA WRKEAAAVYRKDKARQSRRCRCEFMVAQANKFANHKAIFPYN MDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGSLLAKGKPIGLDGFYWLKI HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENEGNILASAADPLNNTWWTQQD SPFCFLAFCFEYAGVKHHGLNYNCSLPLAFDGSQSGIQHFSAMLR DSIGGRAVNLPSDTVQDIYKIVADKVNEVLHQHAVNGSQTVVEQI ADKETGEFHEKVTLGESVLAQWLQYGVTRKVTKRSVMTLAYGS KESLVRQQVLEDTIQPAIDNGEGLMFTHPNQAAGYMAKLIWDAVT VTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTEVLRKRCIAHWTP DGFPVWQEYRKQNRKLVLFLGQANVKMTYNTGKDSEIDAHK QESGIAPNFVHSQDGSRLRMTVVHANEVYGIDSFALIHDSSTIPA DAGNLFKAVRETMVKTYEDNDVIADFYDQFADQLHESQLDKMPA VPAKGDLNLRDILESDFAF	8

Tabla 2. Secuencias de variantes del extremo C de la ARN polimerasa

ARN polimerasa	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	99
Variante C-terminal de ARN polimerasa T7 (G adicional)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	100

ARN polimerasa	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal de ARN polimerasa T3	MNIENIEKND FSEIELAAIPFNTLADHYGSALAKEQLALEHESYEL GERRFLKMLERQAKAGEIADNAAAKPLLATLLPKLTTRIVEWLEEY ASKKGRKPSAYAPLQLLKPEASAFITLKVILASLTSTNMTTIQAAAAG MLGKAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKHVEEQLNKRHGQVYKKA FM QVVEADMIGRGLLGGEAWSSWDKETT MHVGIRLIEM LIES TGLVE LQRHNAGNAGSDHEALQLAQEYVDVLAKRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWWAITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKGLMRYEDVYMPE VYKAVNLAQNTAWKINKKVLAVVNEIVNWKNCPVADIPS LERQEL PPKPDDIDTNEAALKEWKKAAGIYRLDKARVSRRISLEFMLEQA NKFASKKAIWFPYNMDWRGRVYAVPMFNPQGNDMTKGLLTLAK GKPIGEEGFYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIAFIEKHVDDILACAK DPINNTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVTHHGLSYNCSLPLAFDG SCSGIQHFSA MLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAQKVNEILKQ DAINGTPNEMITVTDKDTGEISEKLLGTS LAQQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLDDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWD AVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTKEIL RHRC AVHWTPDGFVWQEYRKPLQKRLDMIFLGQFRLQPTINT LKDSGIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRMTVVYAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAGKLFKAVRETMVITYENNDVLADFYSQFADQLH ETQLDKMPPLPKKGNLNLQDILKSDFAFAX,, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	101
Variante C-terminal de ARN polimerasa T3	MNIENIEKND FSEIELAAIPFNTLADHYGSALAKEQLALEHESYEL GERRFLKMLERQAKAGEIADNAAAKPLLATLLPKLTTRIVEWLEEY ASKKGRKPSAYAPLQLLKPEASAFITLKVILASLTSTNMTTIQAAAAG MLGKAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKHVEEQLNKRHGQVYKKA FM QVVEADMIGRGLLGGEAWSSWDKETT MHVGIRLIEM LIES TGLVE LQRHNAGNAGSDHEALQLAQEYVDVLAKRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWWAITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKGLMRYEDVYMPE VYKAVNLAQNTAWKINKKVLAVVNEIVNWKNCPVADIPS LERQEL	102
	PPKPDDIDTNEAALKEWKKAAGIYRLDKARVSRRISLEFMLEQA NKFASKKAIWFPYNMDWRGRVYAVPMFNPQGNDMTKGLLTLAK GKPIGEEGFYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIAFIEKHVDDILACAK DPINNTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVTHHGLSYNCSLPLAFDG SCSGIQHFSA MLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAQKVNEILKQ DAINGTPNEMITVTDKDTGEISEKLLGTS LAQQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLDDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWD AVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTKEIL RHRC AVHWTPDGFVWQEYRKPLQKRLDMIFLGQFRLQPTINT LKDSGIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRMTVVYAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAGKLFKAVRETMVITYENNDVLADFYSQFADQLH ETQLDKMPPLPKKGNLNLQDILKSDFAFAG	

ARN polimerasa	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal de ARN polimerasa SP6	MQDLHAIQLQLEEEMFNGGIRRF EADQQRQIAAGSESDTAWNRR LLSELIAPMAEGIQAYKEEYEGKKGRAPRALAF LQCVENEVAAYIT MKVVMDMLNTDATLQAIAMSV AERIEDQVRFSKLEGHAAKYFEKV KKS LKASRTKSYRHAHNVA VVAEKSVAEKDADDFRWEAWPKET QLQIGTTLLEILEG SVFYNGEPVFM RAMRTYGGK TIYYLQTSESVG QWISAFKEHVAQLSPAYAPCVIPPRPWRTPFNGGFHTEKVASRIR LVKGNREHVRKLTQKQMPKVYKAINALQNTQWQINKDVLAVIEEV IRLDLGYGVPSFKPLIDKENKPANPVPVEFQHLRGRELKEMLSPE QWQQFINWKGE CARLYTAETKRGSKSAAVVRMVGOARKYSAFE SIYFVYAMD SRSRVYVQSSTLSPQSN DLGKALLRFTTEGRPVNGV EALKWFCINGANLWGW DKKTFDVRVSNVLDEEFQDMCRDIAADP LTFTQWAKADAPYEF LAWCFEY AQYLDLVDEGRADEFRTHLPVH QDGSCSGIQHYSAML RDEVGAKAVNLKPSDAPQDIYGAVAQVVI KKNALYMDADDA TTF TSGSVTLSGTEL RAMASAWDSIGITRSLTK KPVMTLPYGSTR LTCRESVIDYVDLEEKEAQKAVAEGRTANKVH PFEDDRQDYLTPGAAYNYMTALI WPSISEVVKAPIVAMKMIRQLA RFAAKRNEGLMYTLPTGFILEQKIMATEMLRVRTCLMGDIKMSLQ VETDIVDEAAMMGAAAPNFVHGHDASHLILTVCELVDKGVTSIAVI HDSFGTHADNTLTLRVALKGQMVAMYIDGNALQKLLEEHEVRWM VDTGIEVPEQGEFDLNEIMDSEYVFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	103
Variante C-terminal de ARN polimerasa SP6	MQDLHAIQLQLEEEMFNGGIRRF EADQQRQIAAGSESDTAWNRR LLSELIAPMAEGIQAYKEEYEGKKGRAPRALAF LQCVENEVAAYIT MKVVMDMLNTDATLQAIAMSV AERIEDQVRFSKLEGHAAKYFEKV KKS LKASRTKSYRHAHNVA VVAEKSVAEKDADDFRWEAWPKET QLQIGTTLLEILEG SVFYNGEPVFM RAMRTYGGK TIYYLQTSESVG QWISAFKEHVAQLSPAYAPCVIPPRPWRTPFNGGFHTEKVASRIR LVKGNREHVRKLTQKQMPKVYKAINALQNTQWQINKDVLAVIEEV IRLDLGYGVPSFKPLIDKENKPANPVPVEFQHLRGRELKEMLSPE QWQQFINWKGE CARLYTAETKRGSKSAAVVRMVGOARKYSAFE SIYFVYAMD SRSRVYVQSSTLSPQSN DLGKALLRFTTEGRPVNGV EALKWFCINGANLWGW DKKTFDVRVSNVLDEEFQDMCRDIAADP LTFTQWAKADAPYEF LAWCFEY AQYLDLVDEGRADEFRTHLPVH QDGSCSGIQHYSAML RDEVGAKAVNLKPSDAPQDIYGAVAQVVI KKNALYMDADDA TTF TSGSVTLSGTEL RAMASAWDSIGITRSLTK KPVMTLPYGSTR LTCRESVIDYVDLEEKEAQKAVAEGRTANKVH PFEDDRQDYLTPGAAYNYMTALI WPSISEVVKAPIVAMKMIRQLA RFAAKRNEGLMYTLPTGFILEQKIMATEMLRVRTCLMGDIKMSLQ VETDIVDEAAMMGAAAPNFVHGHDASHLILTVCELVDKGVTSIAVI HDSFGTHADNTLTLRVALKGQMVAMYIDGNALQKLLEEHEVRWM VDTGIEVPEQGEFDLNEIMDSEYVFAG	104

ARN polimerasa	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal de ARN polimerasa K11	MNALNIGRND FSEIELAAIPYNILSEHYGDQAAREQLALEHEAYEL GRQRFLKMLERQVKAGEFADNAAAKPLVLTLPQLTKRIDDWKE EQANARGKKPRAYYPKHGVASELAVSMGAEVLKEKRGVSSEIAIA LLTKVVLGNHRPLKGHNPAVSSQLGKALEDEARFGRIREQEAA YFKKNVADQLDKRVGHVYKKAFMQVVEADMISKGMLGGDNWAS WKTDEQMHVGTKLLELLIEGTGLVEMTKNKMADGSDDVTSMMQ VQLAPAFVELLSKRAGALAGISPMHQPCVPPKPWWETVGGGYW SVGRRPLALVRTHSKKALRRYADVHMPEVYKAVNLAQNTPWKVN KKVLAVVNEIVNWKHCPVGDVPAIEREELPPRPDDIDTNEVARKA WRKEAAAVYRKDKARQSRRCRCEFMVAQANKFANHKAIFWFPYN MDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGSLLAKGKPIGLDGFYWLKI HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENEGNILASAADPLNNTWWTQQD SPFCFLAFCFEYAGVKHHGLNYNCSLPLAFDGSQSGIQHFSAMLR DSIGGRAVNLLPSDTVQDIYKIVADKVNEVLHQHAVNGSQTVVEQI ADKETGEFHEKVTLGESVLAAQWLQYGVTRKVTKRSVMTLAYGS KESLVRQQVLEDTIQPAIDNGEGLMFTHPNQAAGYMAKLWDVAVT VTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTKEVLRKRCIAHWVTP DGFPVWQYRQKQARLKLVLFGQANVKMTYNTGKDSEIDAHK QESGIAPNFVHSQDGSHLRMTVVHANEVYGIDSFALIHDSSTIPA DAGNLFKAVRETMVKTYEDNDVIADFYDQFADQLHESQLDKMPA VPAKGDLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	105
Variante C-terminal de ARN polimerasa K11	MNALNIGRND FSEIELAAIPYNILSEHYGDQAAREQLALEHEAYEL GRQRFLKMLERQVKAGEFADNAAAKPLVLTLPQLTKRIDDWKE EQANARGKKPRAYYPKHGVASELAVSMGAEVLKEKRGVSSEIAIA LLTKVVLGNHRPLKGHNPAVSSQLGKALEDEARFGRIREQEAA YFKKNVADQLDKRVGHVYKKAFMQVVEADMISKGMLGGDNWAS WKTDEQMHVGTKLLELLIEGTGLVEMTKNKMADGSDDVTSMMQ VQLAPAFVELLSKRAGALAGISPMHQPCVPPKPWWETVGGGYW SVGRRPLALVRTHSKKALRRYADVHMPEVYKAVNLAQNTPWKVN KKVLAVVNEIVNWKHCPVGDVPAIEREELPPRPDDIDTNEVARKA WRKEAAAVYRKDKARQSRRCRCEFMVAQANKFANHKAIFWFPYN MDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGSLLAKGKPIGLDGFYWLKI HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENEGNILASAADPLNNTWWTQQD SPFCFLAFCFEYAGVKHHGLNYNCSLPLAFDGSQSGIQHFSAMLR DSIGGRAVNLLPSDTVQDIYKIVADKVNEVLHQHAVNGSQTVVEQI ADKETGEFHEKVTLGESVLAAQWLQYGVTRKVTKRSVMTLAYGS KESLVRQQVLEDTIQPAIDNGEGLMFTHPNQAAGYMAKLWDVAVT VTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTKEVLRKRCIAHWVTP DGFPVWQYRQKQARLKLVLFGQANVKMTYNTGKDSEIDAHK QESGIAPNFVHSQDGSHLRMTVVHANEVYGIDSFALIHDSSTIPA DAGNLFKAVRETMVKTYEDNDVIADFYDQFADQLHESQLDKMPA VPAKGDLNLRDILESDFAFAG	106

Ejemplos

Ejemplo 1. Producción de ARN polimerasas T7 variantes.

5

Se generaron variantes de ARN polimerasa T7 de hélice C y enlazador C con las sustituciones mostradas en las Tablas 3 y 4.

10

Tabla 3. Variantes de ARN polimerasa T7

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
S43A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEAYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	2
G47A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
R257A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATAAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	4
G259A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAAALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	5

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
E42A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHASYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFABA	9
E42I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHISYEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFABA	10

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
E42L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHLSYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	11
E42M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHMSYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	12
E42K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHKS YEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK	13

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
E42Q	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHQSDEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	14
S43I	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEIYEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPMK EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	15
S43L	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHELYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV	16

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
S43M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEMYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	17
S43K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEKYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	18
S43Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEQYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE	19

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKAFM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKG LLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKG NNLNRDILESDFAF A	
S43E	MNTINIAKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEEYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKAFM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKG LLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKG NNLNRDILESDFAF A	20
Y44A	MNTINIAKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESAEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKAFM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKG LLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA	21

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	
Y44I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESIEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	22
Y44L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESLEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	23
Y44M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESMEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT	24

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFafa	
Y44K	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESKEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFafa	25
Y44Q	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESQEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFafa	26
Y44E	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESEEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK	27

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
E45A	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYAM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	28
E45I	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYIMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	29
E45L	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYLM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV	30

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
E45M	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYMM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	31
E45K	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYKM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	32
E45Q	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYQM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE	33

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKA FM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAA VYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKG NNLNRDILESDFAF A	
M46A	MNTINIAKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEA GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKA FM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAA VYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKG NNLNRDILESDFAF A	34
M46I	MNTINIAKNDFS DIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEIG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKR VGHVYKKA FMQV VEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAA VYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFALI	35

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	
M46L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYELG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQAD INGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	36
M46K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEK GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	38
M46Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEQ GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT	39

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
M46E	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEE GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	40
G47I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMI EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	41
G47L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMI EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI	42

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	
G47M	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM MEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	43
G47K	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM KEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEV KAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVAS AIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA VVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVS LHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFWPNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	44
G47Q	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM QEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV	45

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAF	
G47E	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMEEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVAS AIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAF	46
A255I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVAS AIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAITIAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAF	315
A255K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMGEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE	316

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIKTIAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
A255Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIQTIAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	317
A255Y	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIYTIAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI	318

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
R257I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	47
R257L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	48
R257M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATMAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT	49

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	
R257K	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATKAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	50
R257Q	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATQAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	51
R257E	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATEAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK	52

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	
A258I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRIGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	53
A258L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRLGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	54
A258M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRMGALAGISPMFQPCV	55

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
A258K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRKGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	56
A258Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRQALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	57
A258E	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE	58

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNV EEQLNKRVGHVYKAFM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATREGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDF AFA	
G259I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNV EEQLNKRVGHVYKAFM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAIALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEILR KRCAVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDF AFA	59
G259L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNV EEQLNKRVGHVYKAFM QVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRALALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEILR KRCAVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTVVWAHEKYGIESFALI	60

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	
G259M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAMALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	61
G259K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAKALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	62
G259Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAQALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT	63

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
G259E	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAEALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	64
A260I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAEALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	65
A260L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAEALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK	66

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
A260M	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGMLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	67
A260K	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGKLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	68
A260Q	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGQLAGISPMFQPCV	69

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	
A260E	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGELAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	70
L261A	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	71
L261I	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE	72

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAIGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	
L261M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAMAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKCAVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	73
L261K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAKAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKCAVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA	74

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	
L261Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	75
L261E	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAEAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	76
A262I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALIGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK	77

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	
A262L	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQNLKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALLGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	78
A262M	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQNLKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALMGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	79
A262K	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQNLKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALKGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK	80

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	
A262Q	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALQGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	81
A262E	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALEGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	82
S43R	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHERYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV	83

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
E45R	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYRM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	84
G47R	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM REARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	85
R257W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE	86

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATWAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	
G259R	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAF	87
A260R	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLA CLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGRLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA	88

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	
N165W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKWVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	89
E167M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVMEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFafa	90
E167N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVNEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT	91

ES 2 983 060 T3

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
E168I	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEIQLNKRVGHVYKKAFMQ VVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMVS LHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	92
E168T	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEIQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	93
E168V	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEYQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK	94

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	
A181F	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKEFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	95
A181W	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKWFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFafa	96
Q184M	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM MVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV	97

Variantes de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	
E187F	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFABA	98

Tabla 4. Variantes C-terminales de ARN polimerasa T7

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal S43A	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEAYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP	107

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGQHFSAAMLREDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal S43A (variante G C-terminal S43A o S43A*)	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEAYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGQHFSAAMLREDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	108
Variante C-terminal G47A	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGQHFSAAMLREDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	109

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G47A (variante G C-terminal G47A o G47A*)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	110
Variante C-terminal R257A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATAAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	111

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal R257A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATAAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	112
Variante C-terminal G259A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAAALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	113

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259A	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAAALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	114
Variante C-terminal E42A	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHASYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	115
Variante C-terminal E42A	MNTINIAKNDFSDIELAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHASYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA	116

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	
Variante C-terminal E42I	MNTINIAKNDFSQIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHISYEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITKTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	117

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E42I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHISYEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLKFVRETMDVDTYESCDVLADFDYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	118
Variante C-terminal E42L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHLSYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQV QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLKFVRETMDVDTYESCDVLADFDYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	119

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E42L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHLSYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	120
Variante C-terminal E42M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHMSYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGMLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	121

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E42M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHMSYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	122
Variante C-terminal E42K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHKS YEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	123

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E42K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHKSDEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAFM QVVEADM LSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	124
Variante C-terminal E42Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHQSDEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQNLKRVGHVYKKAFM QVVEADM LSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	125

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E42Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHQSYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	126
Variante C-terminal S43I		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEIYEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWLLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	127

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal S43I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEIYEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	128
Variante C-terminal S43L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHELYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	129
Variante C-terminal S43L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHELYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMP VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP	130

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	
Variante C-terminal S43M	MNTINIAKNDFSIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHEMYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n; donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	131
Variante C-terminal S43M	MNTINIAKNDFSIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHEMYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	132

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal S43K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEKYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNOMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	133
Variante C-terminal S43K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEKYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNOMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	134

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal S43Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEQYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	135
Variante C-terminal S43Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEQYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	136

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal S43E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEEYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQEQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	137
Variante C-terminal S43E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEEYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQEQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	138
Variante C-terminal Y44A		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESAEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM	139

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal Y44A	MNTINIAKNDFSDELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESAEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	140

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal Y44I		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESIEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRI RDLEAKHFKKNV EEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWKI HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFD GSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEILR KRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRNLNMF LGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	141
Variante C-terminal Y44I		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESIEMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITTLTPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRI RDLEAKHFKKNV EEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWKI HGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFD GSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKD KKTGEILR KRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRNLNMF LGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFAFAG	142

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal Y44L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESLEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	143
Variante C-terminal Y44L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESLEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	144

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal Y44M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESMEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	145
Variante C-terminal Y44M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESMEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	146

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal Y44K		MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESKEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	147
Variante C-terminal Y44K		MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESKEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	148

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal Y44Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESQEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	149
Variante C-terminal Y44Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESQEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	150

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal Y44E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESEEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTWWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	151
Variante C-terminal Y44E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESEEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTWWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	152
Variante C-terminal E45A		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYAM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS	153

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal E45A	MNTINIAKNDFSIEELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYAM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	154
Variante C-terminal E45I	MNTINIAKNDFSIEELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYIMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	155

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E45I		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYIMG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	156
Variante C-terminal E45L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYLM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	157

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E45L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYLM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	158
Variante C-terminal E45M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYMM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	159

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E45M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYMM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	160
Variante C-terminal E45K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYKM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAX, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	161
Variante C-terminal E45K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYKM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM	162

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	
Variante C-terminal E45Q	MNTINIAKNDFSDELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYQM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	163

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E45Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYQM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	164
Variante C-terminal M46A		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEA GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	165

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal M46A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEA GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	166
Variante C-terminal M46I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEIG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQV VEADMMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGNAAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAAG YMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWVTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	167

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal M46I	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEIG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFPVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	168
Variante C-terminal M46L	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYELG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFPVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	169

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal M46L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYELG EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	170
Variante C-terminal M46K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYELK GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTOPNQA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX,, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	173

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal M46K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEK GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	174
Variante C-terminal M46Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEQ GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	175

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal M46Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEQ GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	176
Variante C-terminal M46E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEE GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	177
Variante C-terminal M46E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEE GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS	178

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	
Variante C-terminal G47I	MNTINIAKNDFSQIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMI EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLTLAGKPKI GKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX _n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	179
Variante C-terminal G47I	MNTINIAKNDFSQIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMI EARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVK AKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVASA IGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAQFMQV VEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVSL HRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVP PKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEVY KAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKP EDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFA NHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLTLAGKPKI GKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	180

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G47L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMLEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAGRAIEDEARFGRI RDLEAKHFKKNV EEQ LNKR VGHVYKKA FMQVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEM LIESTGMVSLHRQNAGVVGGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVEYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHLGSLYNCSLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFVPVWQEYKKPIQTRNLNMF LGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANL FKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	181
Variante C-terminal G47L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEMLEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEVKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVASAGRAIEDEARFGRI RDLEAKHFKKNV EEQ LNKR VGHVYKKA FMQVVEADMLSKG LLGGEAWSSWHKEDSIHVGVR CIEM LIESTGMVSLHRQNAGVVGGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVVPKPKWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPVEYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMKPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKFANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKPI GKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPLENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHLGSLYNCSLPLAFDGGSCSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADAINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTKRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAGYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILRKCAVHWVTPDGFVPVWQEYKKPIQTRNLNMF LGQFRLQPTINTNKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFALIHDSFGTIPADAANL FKAVRETMVD TYESCDVLADFYDQFADQLHESQLDKMPALPAKGNLNL RDILESDFAFAG	182

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G47M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM MEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	183
Variante C-terminal G47M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM MEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	184

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G47K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM KEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEV KAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVAS AIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQ VVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMVS LHRQNAGVVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLAKGKP IGKEGYYYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGGSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	185
Variante C-terminal G47K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM KEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEV KAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVAS AIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQ VVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMVS LHRQNAGVVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLLAKGKP IGKEGYYYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGGSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	186
Variante C-terminal G47Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM QEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV	187

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEA IATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKA IWFYPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGGFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFAVRETMDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal G47Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM QEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEA IATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKA IWFYPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGGFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFAVRETMDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	188

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G47E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM EEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEV KAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVAS AIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQ VVEADMLSKGLLGCEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMVS LHRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	189
Variante C-terminal G47E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM EEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEEV KAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVAS AIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFMQ VVEADMLSKGLLGCEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMVS LHRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	190

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal R257I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHHVYKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATIAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGGSC SGIQHFSAMLRLDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	191
Variante C-terminal R257I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHHVYKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATIAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGGSC SGIQHFSAMLRLDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	192

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal R257L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATLAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLKFVRETMDVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	193
Variante C-terminal R257L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATLAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLKFVRETMDVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	194

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal R257M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATMAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	195
Variante C-terminal R257M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATMAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	196

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal R257K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATKAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTOPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	197
Variante C-terminal R257K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSAADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATKAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTOPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	198

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal R257Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATQAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVWVAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	199
Variante C-terminal R257Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATQAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVWVAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	200
Variante C-terminal R257E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATEAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD	201

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal R257E	MNTINIAKNDFSDELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATEAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	202
Variante C-terminal A258I	MNTINIAKNDFSDELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRIGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK IGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	203

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A258I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRIGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYYYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	204
Variante C-terminal A258L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRIGALAGISPMFQPCVV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYYYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	205

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A258L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRLGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	206
Variante C-terminal A258M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRMGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAX_n; donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	207

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A258M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRMGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	208
Variante C-terminal A258K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRKALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTOPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	209
Variante C-terminal A258K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV	210

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRKALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	
Variante C-terminal A258Q	MNTINIAKNDFSIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRKALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX _n , donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	211
Variante C-terminal A258Q	MNTINIAKNDFSIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRKALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	212

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A258E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATREGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAMFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLKFVRETMDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	213
Variante C-terminal A258E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATREGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWLVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLKFVRETMDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	214

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAIALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRLDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDCKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	215
Variante C-terminal G259I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAIALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDQSC SGIQHFSAMLRLDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDCKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	216

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGDSETIELAPEYAEAIATRALALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTXGLLLAKGKP IGKEGYYYWLIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGGSC SGIQHFSAMLRLDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDCKTGEILR KRCAVHWVTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	217
Variante C-terminal G259L		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGDSETIELAPEYAEAIATRALALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTXGLLLAKGKP IGKEGYYYWLIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGGSC SGIQHFSAMLRLDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDCKTGEILR KRCAVHWVTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	218

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAMALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	219
Variante C-terminal G259M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAMALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	220

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAKALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLKFVRETMDVDTYESCVDLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	221
Variante C-terminal G259K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAKALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLKFVRETMDVDTYESCVDLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	222

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAQALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTOPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	223
Variante C-terminal G259Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAQALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD	224
		AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAEALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	225
Variante C-terminal G259E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAEALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	226
Variante C-terminal A260I		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAEALAGISPMFQPCV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL	227

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLKFVRETMDVTDYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal A260I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAQRGKRPTAFQFLQEIKEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQNLKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGLAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYYYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLKFVRETMDVTDYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	228
Variante C-terminal A260L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAQRGKRPTAFQFLQEIKEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQNLKRVGHVYKKA QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYYYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLKFVRETMDVTDYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	229

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A260L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGLLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	230
Variante C-terminal A260M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGMLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	231

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A260M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGMLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	232
Variante C-terminal A260K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGKLAGISPMFQPCV	233
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A260K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	234
Variante C-terminal A260Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGQLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	235
Variante C-terminal A260Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA	236

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGDSETIELAPEYAEAIATRAGQLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	
Variante C-terminal A260E	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLOEIKPEAVAYITKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGDSETIELAPEYAEAIATRAGELAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	237

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A260E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGELAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIINGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSA MLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAG	238
Variante C-terminal L261A		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM	
		GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIINGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSA MLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLNRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal L261A		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	239
Variante C-terminal L261I		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	240

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal L261I	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAIAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	241
Variante C-terminal L261M	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAMAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	242

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal L261M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADM LSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAMAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	243
Variante C-terminal L261K	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADM LSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAKAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX,, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	244

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal L261K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAKAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	245
Variante C-terminal L261Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAQAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAGVTRSVT	246
		KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX,, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal L261Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	247
Variante C-terminal L261E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	248
Variante C-terminal L261E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGAAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP	249

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	
Variante C-terminal A262I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALIGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFPYNMMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	250
Variante C-terminal A262I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALIGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFPYNMMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	251

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A262L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALLGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNOMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKYPQIQLRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	252
Variante C-terminal A262L	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALLGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNOMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGVAKKVNEILQAD AINGTDNEVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKYPQIQLRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	253

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A262M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALMGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	254
Variante C-terminal A262M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALMGISPMFQPCV	255
	VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A262K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALKGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	256
Variante C-terminal A262K		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALKGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	257
Variante C-terminal A262Q		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM	258

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEA IATRAGALQGSPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKA IWFYPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHLGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSA MLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal A262Q	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLT SADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEA IATRAGALQGSPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPA IEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKA IWFYPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHLGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSA MLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVA AVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGS HLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	259

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A262E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALEGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n; donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	260
Variante C-terminal A262E		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALEGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAAYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	261

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal S43R		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEBYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	262
Variante C-terminal S43R		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEBYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	263

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E45R		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYRM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	264
Variante C-terminal E45R		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYRM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	265

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G47R		MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM REARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVWWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	266
Variante C-terminal G47R		MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM REARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSGLRKTVWWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	267

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal R257W		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATWAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	268
Variante C-terminal R257W		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATWAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	269

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G259R		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRARALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	270
Variante C-terminal G259R		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRARALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	271
Variante C-terminal A260R		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRARLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS	272

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	
Variante C-terminal A260R	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	273
Variante C-terminal N165W	MNTINIAKNDFSIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKWVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSEITELAPEYAEAIATRAGLAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILOAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	274

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal N165W	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKWVVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCAVHWVTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	275
Variante C-terminal E167M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVMEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWVTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX₆; donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	276

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E167M	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVMEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	277
Variante C-terminal E167N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVNEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAX, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	278

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E167N	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVNEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	279
Variante C-terminal E168I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEIQLNKRVGHVYKKAFMQ VVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVS LHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK IGKEGYWVKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SOLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	280
Variante C-terminal E168I	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEIQLNKRVGHVYKKAFMQ	281

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	VVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMVS LHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCVV PPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPEV YKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPMK PEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANKF ANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGKP IGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSPL ENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS SGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQADA INGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVTK RSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAAG YMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEILR KRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINTN KDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFALI HDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQLHE SQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	
Variante C-terminal E168T	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLUTLLPKMIARINDWFEE VKA KRGRPTAFQFLQEI KPEAVAYITKTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKNVEIQLNKRKVGHVYKKA FM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQYKPKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	282

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E168T		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEIQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFXAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAG	283
Variante C-terminal E168V		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEYQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFXAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	284

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E168V		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEVQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAG	285
Variante C-terminal A181F		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQNLNKRVGHVYKKFEM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWVTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNRDILESDFAFAX_n. donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	286

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A181F	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKEFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	287
Variante C-terminal A181W	MNTINIAKNDFSDIELAAPFNLTADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKWFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX_n donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	288

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal A181W	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKWFM QVVEADM LSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	289
Variante C-terminal Q184M	MNTINIAKND FSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLOEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM MVVEADM LSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYW LKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGOWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKT VVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAX,, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	290

Variante C-terminal de polimerasa T7	ARN	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal Q184M		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM M VVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	291
Variante C-terminal E187F		MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHVWTPDGFVWQYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSRLRKTVVWAHEKYGIESFA LHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAX, donde X es cualquier aminoácido y n es cualquier número entero, p. ej., entre 1 y 5	292

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal E187F	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAG	293
Variante C-terminal de ARN polimerasa T7 (GG C-terminal)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAGG	294
Extremo C de ARN polimerasa T7 (A C-terminal)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNLPLSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD	295

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
	AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAA	
Variante C-terminal de ARN polimerasa T7 (AA C-terminal)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM GEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAAA	296
Variante C-terminal C G47A (GG C-terminal)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWLKIHGANCAAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRVNNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRDILESDFAFAGG	297

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Variante C-terminal G47A (A C-terminal)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAA	298
Variante C-terminal G47A (AA C-terminal)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHESYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCEIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGQDSETIELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWWLKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVTVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNNLRDILESDFAFAAA	299

Variante C-terminal de ARN polimerasa T7	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
S43A/G47A	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEAYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAF	300
Variante C-terminal S43A/G47A (G C-terminal)	MNTINIAKNDFSDIELAAIPFNTLADHYGERLAREQLALEHEAYEM AEARFRKMFERQLKAGEVADNAAAKPLITLLPKMIARINDWFEE VKAKRGKRPTAFQFLQEIKPEAVAYITIKTTLACLTSADNTTVQAVA SAIGRAIEDEARFGRIRDLEAKHFKKNVEEQLNKRVGHVYKKAFM QVVEADMLSKGLLGGEAWSSWHKEDSIHVGVRCIEMLIESTGMV SLHRQNAGVVGGQDSEITELAPEYAEAIATRAGALAGISPMFQPCV VPPKPWTGITGGGYWANGRRPLALVRTHSKKALMRYEDVYMPE VYKAINIAQNTAWKINKKVLAVANVITKWKHCPVEDIPAIEREELPM KPEDIDMNPEALTAWKRAAAAVYRKDKARKSRRISLEFMLEQANK FANHKAIWFPYNMDWRGRVYAVSMFNPQGNDMTKGLLTLAKGK PIGKEGYWYWKIHGANCAGVDKVPFPERIKFIEENHENIMACAKSP LENTWWAEQDSPFCFLAFCFEYAGVQHHGLSYNCSLPLAFDGS CSGIQHFSAMLRDEVGGRAVNLLPSETVQDIYGIVAKKVNEILQAD AINGTDNEVVVTDENTGEISEKVKLGTKALAGQWLAYGVTRSVT KRSVMTLAYGSKEFGFRQQVLEDTIQPAIDSGKGLMFTQPNQAA GYMAKLIWESVSVTVVAAVEAMNWLKSAAKLLAAEVKDKKTGEIL RKRCVHWWTPDGFPVWQEYKKPIQTRLNLMFLGQFRLQPTINT NKDSEIDAHKQESGIAPNFVHSQDGSHLRKTVVWAHEKYGIESFA LIHDSFGTIPADAANLFKAVRETMVDTYESCDVLADFYDQFADQL HESQLDKMPALPAKGNLNLRLDILESDFAFAG	301

Ejemplo 2. La pureza del ARNm de hEPO producido usando las variantes de ARN polimerasa T7 es comparable a la pureza del ARNm de hEPO producido usando una ARN polimerasa T7 de tipo silvestre.

- 5 Las reacciones de transcripción *in vitro* se efectuaron usando un molde de ADN de hEPO y (1) ARN polimerasa T7 de tipo silvestre (WT) (WT n.º 1 y WT n.º 2), (2) una variante de ARN polimerasa T7 G C-terminal G47A ("G47A*") (SEQ ID NO: 110), y (3) una variante de ARN polimerasa T7 G C-terminal S43A ("S43A*") (SEQ ID NO: 108). Los análisis de HPLC con DBAA (acetato de dibutilamonio) mostraron que la pureza de todos los transcritos de hEPO era

- 10 Ejemplo 3. El ARNm de hEPO producido usando las variantes de ARN polimerasa T7 no desencadena una respuesta de citocina celular.

- 15 Se transfectaron fibroblastos BJ con ARNm de hEPO producido mediante las reacciones de VIT descritas en el Ejemplo 2. El ARNm no se purificó o se purificó mediante cromatografía de fase inversa (RP). Como se muestra en la FIG. 2 (gráfico izquierdo), el ARNm no purificado producido usando la variante de ARN polimerasa T7 S43A* o la variante de ARN polimerasa T7 G47A* estaba tan "frío" (no desencadenaba una respuesta de citocina) como el ARNm purificado producido usando polimerasa T7 WT. En la FIG. 2 se muestran niveles de expresión de ARNm

aproximadamente equivalentes (gráfico derecho). El ARNm usado en estos experimentos no contenía ninguna modificación de nucleótidos.

Se repitió un ensayo de transfección celular similar usando ARNm de hEPO que contenía modificaciones de nucleótidos m¹ψ (FIG. 3, gráfico superior) o modificaciones de nucleótidos mo⁵U (FIG. 3, gráfico inferior). Las células de fibroblastos BJ transfectadas con ARNm de hEPO m¹ψ no purificado producido usando las variantes de ARN polimerasa T7 G47A* y S43A* exhibían respuestas de IFNβ más bajas que las células transfectadas con ARNm de hEPO m¹ψ no purificado producido usando ARN polimerasa T7 WT. En la FIG. 4 se muestran niveles de expresión de ARNm aproximadamente equivalentes.

Se usaron luego macrófagos derivados de monocitos (MDM) para examinar más a fondo la respuesta de citocinas. Se midió la relación de IP10 a hipoxantina-guanina fosfororribosiltransferasa (HPRT) en MDM transfectados con ARNm de hEPO generado en las condiciones descritas en el Ejemplo 2. Los MDM son muy sensibles a la química no modificada, por lo que no se observaron diferencias drásticas entre las muestras usando ARNm de hEPO no modificado. Sin embargo, los MDM transfectados con ARNm de hEPO m¹ψ no purificado producido usando las variantes de ARN polimerasa T7 G47A* y S43A* exhibían respuestas de IP10 más bajas que los MDM transfectados con ARNm de hEPO m¹ψ purificado producido usando ARN polimerasa T7 WT (FIG. 5, gráfico superior).

Ejemplo 4. Las variantes de ARN polimerasa T7 producen ARNm asociado con menos ARNbc contaminante que la ARN polimerasa T7 WT.

Se usó un ELISA de ARNbc estándar para valorar los contaminantes de ARNbc (p. ej., de más de 40 pares de bases de nucleótidos) en reacciones de VIT usadas para producir ARNm de hEPO no modificado (FIG. 7) o ARNm de hEPO que contiene modificaciones de nucleótidos m¹ψ (FIG. 8, gráfico superior) o modificaciones de nucleótidos mo⁵U (FIG. 8, gráfico inferior). El ensayo de ARNbc demostró que la variante de ARN polimerasa T7 S43A* y la variante de ARN polimerasa T7 G47A* producían menos ARNbc que la ARN polimerasa T7 WT (FIG. 7 y 8).

Ejemplo 5. Las variantes de la ARN polimerasa T7 reducen la heterogeneidad 3' del ARNm.

La heterogeneidad 3' de los transcritos se puede medir usando una digestión con ARNasa T1. La ARNasa T1 escinde el ARNm específicamente después de un nucleótido G. La escisión endonucleolítica da como resultado una "cicatriz" de hidróxido 5' (OH) y monofosfato 3' (mP). Por tanto, se puede usar una digestión de ARNasa T1 para diferenciar entre transcritos que tienen y no adiciones sin molde en el extremo 3'. En este Ejemplo, el ARNm de hEPO producido en el Ejemplo 2 termina con una cola de poliA y un sitio de restricción *Xba*I (p. ej., A_nUCUAG). El ARNm de hEPO producido usando ARN polimerasa T7 WT, la variante de ARN polimerasa T7 S43A* o la variante de ARN polimerasa T7 G47A* se digirieron con ARNasa T1 y se analizaron mediante LCMS para generar huellas genéticas de oligos. Se encontró que un extremo 3' limpio (5' OH/3' OH) alcanza un pico de 32780 Da, mientras que una "cicatriz" (5' OH/3' mP) alcanza un pico de 32860 Da (FIG. 9A). Una "cicatriz" indica que el transcrito tenía adiciones sin molde en el extremo carboxi. El ARNm de hEPO producido usando las variantes de ARN polimerasa T7, S43A* o G47A*, tenía una distribución de población del extremo 3' más alta, lo que indica que tienen extremos 3' más limpios y una heterogeneidad mejorada del extremo 3' (FIG. 9B).

Ejemplo 6. Las variantes de ARN polimerasa T7 producen extremos 3' "más limpios"

Se usó un ensayo para sondear la extensión de las adiciones sin molde producidas por las variantes de ARNP T7, G47A* y S43A*. En este ensayo, los lados izquierdos de ligación se realizaron usando una polimerasa enzimática (véase, p. ej., la Figura 11A). Luego, los lados izquierdos se reasociaron con un puente de ADN totalmente complementario inmediatamente adyacente a un ARN del lado derecho 5'-monofosforilado. Un puente de ADN tiene típicamente una longitud de 40 nt y el lado derecho está típicamente guarnecido con un fluoróforo en el extremo 5'. Luego se añadió ADN ligasa I en condiciones catalíticas y se dejó que la ligación continuara durante el tiempo de reacción deseado antes de que la reacción se inactivara con EDTA. Luego se desnaturalizó la mezcla en urea 4 M a 95 °C durante 5 minutos antes de cargarla en un gel desnaturalizante de poli(acrilamida) (PAGE-D) (FIG. 11B). El porcentaje de acrilamida en el gel depende de la longitud del constructo esperado, pero es típicamente de 6 % de acrilamida para los lados izquierdos > 50 nt de longitud y 20 % de acrilamida para los lados izquierdos que se aproximan a la longitud del ARNm típico. Los geles de acrilamida al 6 % se corrieron durante 25 minutos a 180 V constantes y los geles de acrilamida al 20 % se corrieron durante 120 minutos a 180 V constantes. Luego se tomaron imágenes de los geles en un escáner Typhoon o similar usando longitudes de onda de excitación y emisión apropiadas para el fluoróforo presente en el lado derecho y el producto recién ligado. El lado derecho y los productos ligados migran de manera diferente en el gel según el tamaño, y la intensidad de las dos bandas corresponderá exactamente a la eficiencia de la reacción de ligación. Cuanto mayor sea la extensión de adición de nucleótidos sin molde durante la síntesis enzimática del lado izquierdo, menor será el rendimiento de ligación esperado.

El rendimiento de ligación se calculó como la relación de bandas correspondientes al lado derecho no ligado y al producto de longitud completa ligado. La reacción se terminó antes de tiempo para exagerar las diferencias en los rendimientos de la reacción. Basándose en estos resultados, la variante de ARNP T7 G47A* incorporaba la menor cantidad de nucleótidos sin molde en el extremo 3' del ARN del lado izquierdo.

Ejemplo 7. Producción de ARNm con caperuza en una única reacción de transcripción *in vitro*

En un ensayo de transcripción *in vitro* (VIT) estándar, la ARN polimerasa T7 prefiere iniciar la transcripción con un 5'GTP. Una molécula de ARN monocatenario (ARNmc) producida mediante tales ensayos de VIT estándar requiere una etapa de adición de caperuza enzimática independiente (FIG. 13). Por ejemplo, se puede producir un ARN cap1 (7mGpppN2'-Om-ARN) en un ensayo de adición de caperuza usando una enzima de adición de caperuza de *Vaccinia* y una 2'-O-metil transferasa (2'OMTasa). Cap1 se usa típicamente por la traducción eficiente de proteínas y la estabilidad del ARNm en las células. Sin embargo, en algunas secuencias de ARNm es difícil la adición de caperuza y las enzimas de adición de caperuza/metilación son muy caras.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, métodos para la adición de caperuza a un ARN monocatenario (p. ej., ARNm) con trinucleótidos cotranscripcionalmente en un ensayo de transcripción *in vitro* usando una variante de ARN polimerasa T7 descrita en el presente documento (p. ej., la variante de ARN polimerasa T7 G47A*). La adición de caperuza cotranscripcionalmente eficiente típicamente incluye un molde de ADN bicatenario (ADNbc) que inicia la transcripción con 5'ATP y concentraciones equimolares de NTP y trinucleótidos. Normalmente, la ARN polimerasa T7 tiene una actividad de iniciación muy reducida con 5'ATP. Sin embargo, en presencia de trinucleótidos XAG (donde X es cualquier nucleótido, por ejemplo, 5'^mGppp), la actividad de iniciación limitada de la ARN polimerasa T7 con 5'ATP impulsa la iniciación con el trinucleótido en lugar de 5'ATP, generando productos de ARNm protegidos cotranscripcionalmente.

Se muestran caperuzas de dinucleótido y trinucleótido ejemplares disponibles comercialmente en la FIG. 14A. Cap1 de *Vaccinia* es una caperuza de dinucleótido típica y no se puede añadir cotranscripcionalmente. Otra caperuza de dinucleótido que se puede añadir cotranscripcionalmente es el análogo de caperuza antirreverso (ARCA en inglés), también disponible comercialmente (p. ej., de Thermo Fisher, número de catálogo: AM8045). ARCA es un análogo de caperuza modificado en el que el grupo 3' OH (más cercano a m⁷G) se reemplaza por -OCH₃. ARCA se usa como control en algunos de los ensayos de adición de caperuza cotranscripcional descritos en este estudio.

En un ensayo de adición de caperuza cotranscripcional, se usó un molde de ADN de EPO humana (hEPO). También estaban presentes en la mezcla de ensayo NTP 5 mM con o sin trinucleótidos 5 mM (m⁷GpppAG, m⁷GmpppAG y ARCA). Los productos de ARNm no modificados se analizaron mediante ensayo de caperuza de ARNasa H o LCMS. Como se muestra en la Tabla 5, tanto la ARN polimerasa T7 de tipo silvestre (WT) como la variante de ARN polimerasa T7 G47A* fueron capaces de producir ARNm con caperuza completa con una eficiencia igualmente alta. El rendimiento de ARN era comparable entre diferentes reacciones de VIT (FIG. 14B) y se produjeron productos de ARNm con un alto grado de integridad (FIG. 14C).

Tabla 5. Eficiencia de adición de caperuza de la ARN polimerasa T7 WT o la variante de ARN polimerasa T7 G47A*

ARN polimerasa T7	Trinucleótido	Eficacia de adición de caperuza (%)
WT	-	0,0
Variante de ARN polimerasa T7 G47A*	-	0,0
WT	m ⁷ GpppAG	93,9
Variante de ARN polimerasa T7 G47A*	m ⁷ GpppAG	100,0
WT	m ⁷ GpppAG	100,0
Variante de ARN polimerasa T7 G47A*	m ⁷ GpppAG	100,0

La actividad inmunoestimulante de los productos de ARNm se valoró evaluando su capacidad para inducir la producción de citocinas (IFN β) en fibroblastos BJ. Curiosamente, la ARN polimerasa T7 WT producía ARNm no modificado que inducía una alta respuesta de citocinas, mientras que la variante de ARN polimerasa T7 G47A* producía ARNm no modificado que no estimulaba la producción de citocinas en fibroblastos BJ (FIG. 14D), minimizando la necesidad de purificar adicionalmente el ARN después el ensayo de VIT/adición de caperuza. También se evaluó la expresión de hEPO a partir de los productos de ARNm. No se observó expresión de hEPO a partir del ARNm producido por la ARN polimerasa T7 WT, mientras que el ARNm producido por la variante de ARN polimerasa T7 G47A* conducía a una expresión de hEPO comparable a la del ARNm modificado con 1-metilpseudurina con caperuza cap1 de *Vaccinia* (FIG. 14E). Los experimentos de LCMS también muestran que la variante de ARN polimerasa T7 G47A* producía un ARN más limpio que la ARN polimerasa T7 WT, aunque la eficiencia de incorporación de trinucleótidos parecía ser equivalente para las dos enzimas (FIG. 15).

En un experimento diferente, se comparó la eficacia de adición de caperuza de la variante de ARN polimerasa T7 G47A* con la eficacia lograda en un ensayo de adición de caperuza estándar usando cap1 de Vaccinia. En este experimento, la mezcla de reacción contenía un molde de ADNbc de hEPO con una desoxitimidina en la posición +1 de la hebra molde (también denominada "Astart" para el primer nucleótido con molde), la variante de ARN polimerasa T7 G47A*, y NTP y trinucleótidos GAG equimolares (7,5 mM). Los productos de ARNm resultantes se purificaron usando oligo dT y se analizó la eficacia de adición de caperuza, la respuesta de citocinas *in vitro* y la expresión *in vitro*. Los resultados muestran que la variante de ARN polimerasa T7 G47A* producía ARNm con caperuza con una eficacia comparativamente alta como el proceso de adición de caperuza estándar (Tabla 6), que el ARNm no inducía respuesta de citocinas en fibroblastos BJ (FIG. 16A), y que el ARNm conducía a una alta expresión de hEPO en fibroblastos BJ (FIG. 16B).

Tabla 6. Eficiencia de adición de caperuza de la adición de caperuza cotranscripcional y del proceso estándar

Identidad de caperuza	% de caperuza funcional
Sin caperuza	0
GAG (un recipiente)	96,0
cap1 de Vaccinia (+RP)	99,8

En resumen, se demostró en el presente documento que la variante de ARN polimerasa T7 G47A* puede iniciar eficientemente la transcripción en el 3'dTTP de la hebra molde en presencia de trinucleótidos XAG (p. ej., GAG o GmAG). Los trinucleótidos, proporcionados en concentraciones equimolares como los NTP en los ensayos, se pueden añadir cotranscripcionalmente para producir ARNm con caperuza completa que no estimulan una respuesta inmune y dan como resultado una alta expresión de proteínas (FIG. 17).

Ejemplo 8. Comparación del inicio de la transcripción con 5'GTP (Gstart) o 5'ATP (Astart)

Usando los ensayos de adición de caperuza cotranscripcional descritos en el Ejemplo 7, se comparó la eficiencia de adición de caperuza en constructos modelo donde el inicio de la transcripción requiere 5'-GTP (Gstart) o 5'-ATP (Astart). Se usó como molde para VIT un constructo modelo que codifica una 5'UTR y un oligonucleótido de ARN de 47 unidades. Los productos de ARN total se valoraron mediante espectrometría de masas y los resultados muestran que los constructos Astart incorporan más eficientemente los trinucleótidos GAG o GmAG, en comparación con los constructos Gstart (FIG. 18A). Aunque los datos no se muestran aquí, también se observó que los constructos Cstart y Ustart producían bajas cantidades de productos con caperuza.

Además, los productos de ARN se sometieron a escisión con ARNasa H y los extremos 5' escindidos de los productos de ARN se analizaron usando espectrometría de masas para determinar la presencia de la caperuza. Se obtuvieron resultados similares a los de los productos de ARN total (FIG. 18B).

También se efectuó un experimento de titulación de trinucleótidos usando el constructo modelo usado en las FIG. 18A y 18B. En el ensayo de adición de caperuza cotranscripcional, se usaron 5 mM de NTP (A, U modificado, G, C en relación equimolar) mientras que la concentración del trinucleótido (GAG o GmAG) variaba para evaluar la eficiencia de adición de caperuza a diferentes relaciones molares de NTP y trinucleótido. Luego, los productos de ARN brutos se analizaron mediante LC-MS. El resultado muestra que la eficiencia de adición de caperuza es máxima cuando el NTP y el trinucleótido están a una relación equimolar tanto para GAG como para GmAG (Tabla 7).

Tabla 7. Titulación de trinucleótidos

Concentración de trinucleótidos (mM)	% de caperuza (GAG)	% de caperuza (GmAG)
5 (EQ)	96,0	88,3
4	92,8	85,6
3	90,3	82,8
2	81,7	74,5

Concentración de trinucleótidos (mM)	% de caperuza (GAG)	% de caperuza (GmAG)
1	66,1	57,0
0,5	42,5	48,6
0	0	0

Ejemplo 9. Adición de caperuza de ARNm modificados químicamente con 1-metilpseudouridina

5 También se valoró la adición de caperuza cotranscripcional de ARNm modificados químicamente con 1-metilpseudouridina. Se usaron tres constructos modelo: hEPO, Luc (que codifica luciferasa) y eGFP. Todos los moldes de VIT eran moldes Astart. Los moldes pueden ser fragmentos de PCR o plásmidos. La mezcla de reacción del ensayo de adición de caperuza contenía el molde, la variante de ARN polimerasa T7 G47A*, 7,5 mM de NTP y 7,5 mM de trinucleótidos (GAG o GmAG). Los UTP en los NTP se reemplazaron por 1-metilpseudouridina para producir ARNm químicamente modificado. Se usó cap1 de Vaccinia como control de producción en un ensayo de adición de caperuza estándar. Los productos de ARNm se analizaron usando el ensayo de caperuza de ARNasa H, huellas genéticas con T1 y un analizador de fragmentos para determinar su integridad. También se ensayaron las capacidades de los productos de ARNm para inducir la respuesta de citocinas y expresar la proteína codificada en fibroblastos BJ.

15 Como se muestra en la Tabla 8, al ARNm modificado químicamente con 1-metilpseudouridina para los tres constructos modelo producidos a partir de moldes de fragmentos de PCR se le añadió caperuza eficientemente, la eficiencia de adición de caperuza era comparable al control cap1 de Vaccinia. La Química A designa el uso de nucleótido de trifosfato de uridina no modificado y la Química B designa el uso de nucleótido de trifosfato de 1-metilpseudouridina. La Química C designa nucleótidos de trifosfato de 5-metilcitolina y trifosfato de 1-metilpseudouridina. Se obtuvieron resultados similares para el ARNm modificado químicamente con 1-metilpseudouridina producido a partir de moldes de plásmido (Tabla 9). Además, el análisis de huellas genéticas con ARNasa T1 mostraba que los ARNm producidos a partir de los constructos modelo usando moldes de fragmentos de PCR tenían la secuencia correcta (FIG. 19A). También se mostró que el ARNm producido a partir de moldes de fragmentos de PCR (FIG. 19B) o moldes de plásmidos (FIG. 20C) tenía un alto grado de integridad. Los ARNm con caperuza producidos a partir de moldes de fragmentos de PCR así como moldes de plásmidos no inducían ninguna expresión de citocinas en fibroblastos BJ (FIG. 19C, FIG. 20D). Además, los ARNm producidos a partir de moldes de plásmidos daban como resultado la expresión de las proteínas codificadas en fibroblastos BJ (FIG. 20E-20G). Los niveles de expresión de los ARNm con caperuza GAG eran ligeramente superiores, comparables o ligeramente inferiores a los niveles de expresión de los ARNm de control de cap1 de Vaccinia.

30 Tabla 8. Eficiencia de adición de caperuza del ARNm modificado químicamente con 1-metilpseudouridina—moldes de fragmentos de PCR

Constructo	Caperuza	% de caperuza (% reseñado)
hEPO	Sin caperuza	0
hEPO	Cap1 (Vaccinia)	99,8 (no disponible)
hEPO	GAG (trinucleótido)	96,1
hEPO	GmAG (trinucleótido)	94,9
Luc	Sin caperuza	0
Luc	Cap1 (Vaccinia)	85,7 (100 %)
Luc	GAG (trinucleótido)	94,4
Luc	GmAG (trinucleótido)	93,3
eGFP	Sin caperuza	0
eGFP	Cap1 (Vaccinia)	99,4 (88 %)

Constructo	Caperuza	% de caperuza (% reseñado)
eGFP	GAG (trinucleótido)	93,8
eGFP	GmAG (trinucleótido)	94,9

Tabla 9. Eficiencia de adición de caperuza del ARNm modificado químicamente con 1-metilpseudouridina—moldes de plásmido

Constructo	Caperuza	% de caperuza (% reseñado)
hEPO	Sin caperuza	0
hEPO	Cap1 (Vaccinia)	99,8 (no disponible)
hEPO	GAG (trinucleótido)	96,4
hEPO	GmAG (trinucleótido)	96,3
Luc	Sin caperuza	0
Luc	Cap1 (Vaccinia)	85,7 (100 %)
Luc	GAG (trinucleótido)	95,7
Luc	GmAG (trinucleótido)	99,6
eGFPeqd	Sin caperuza	0
eGFPdeg	Cap1 (Vaccinia)	92,1 (no disponible)
eGFPdeg	GAG (trinucleótido)	94,3
eGFPdeg	GmAG (trinucleótido)	92,1

5

El consumo de NTP en el ensayo de adición de caperuza cotranscripcional también se valoró para reacciones que usan moldes de plásmido para constructos modelo de hEPO (FIG. 20A) y eGFP (FIG. 20B). Los resultados muestran que los trinucleótidos GAG y GmAG apenas se consumieron durante la duración del ensayo (2 horas). Esto es consistente con el hecho de que la concentración de los trinucleótidos en el ensayo estaba en exceso extremo. Puede ser posible recuperar trinucleótidos una vez completado el ensayo.

10

Ejemplo 10. Las sustituciones en el extremo C de la ARN polimerasa T7 afectan los rendimientos de ARN

15

La polimerasa G47A* contiene una glicina adicional en el extremo C ("glicina de pie") de la proteína traducida. La presencia de esta glicina de pie se confirmó mediante digestión con tripsina y análisis de espectrometría de masas de la proteína G47A* purificada (datos no mostrados). El papel de la región de pie C-terminal de G47A* se examinó con mayor detalle debido a su proximidad al sitio activo de G47A*.

20

Las reacciones de transcripción *in vitro* (VIT) se efectuaron usando un molde de ADN de hEPO y (1) una ARN polimerasa T7 (WT) de tipo silvestre (WT), (2) una ARN polimerasa T7 W7 con una glicina de pie (WT + G), (3) una ARN polimerasa T7 WT con dos glicinas de pie (WT + GG), (4) una ARN polimerasa de tipo silvestre con dos alaninas de pie (WT + AA), (5) una variante de ARN polimerasa T7 G47A, (6) una variante de ARN polimerasa T7 G47A* con una glicina de pie (G47A + G), (7) una variante de ARN polimerasa T7 G47A con dos glicinas de pie (G47A + GG), (8) una variante de ARN polimerasa G47A T7 con dos alaninas de pie (G47A + AA), (9) una variante de ARN polimerasa T7 S43A/G47A (S43A/G47A) y (10) una variante de ARN polimerasa T7 S43A/G47A con una glicina de pie (S43A/G47A + G). Las mezclas de reacción de VIT contenían molde de ADN de hEPO, una de las variantes de ARN polimerasa T7 enumeradas anteriormente y NTP. Las reacciones de VIT con química no modificada (FIG. 22) se efectuaron con NTP estándares (ATP, CTP, GTP, UTP), mientras que las reacciones de VIT con química modificada con pseudouridina (m1ψ) (FIG. 23) contenían 1-metilpseudouridina en lugar de UTP para producir ARNm modificado

25

químicamente. El rendimiento de ARN se midió mediante absorción de UV.

El rendimiento de ARNm de hEPO disminuyó con la presencia de una glicina de pie en la ARN polimerasa T7 WT o variante G47A* (FIG. 22-23). El rendimiento de ARNm continuó disminuyendo con dos glicinas de pie o dos residuos de alanina de pie, aunque hubo menos disminución con G47A* que con la ARN polimerasa T7 WT.

Ejemplo 11. Impacto de la glicina de pie de la ARN polimerasa T7 en la heterogeneidad del ARNm 3'

El ARNm de hEPO producido usando ARNP T7 WT o G47A* con una glicina de pie se digirió con ARNasa T1 y se analizó mediante LCMS para generar huellas genéticas de oligo como en el Ejemplo 5. Las reacciones de VIT de ARNP T7 WT se realizaron con concentraciones equimolares de NTP (WT EQ) o con exceso molar de GTP y ATP (WT alfa (A)). El análisis de LCMS reveló un pico de extremo 3' limpio (5' OH/3' OH) a 32780 Da, y un pico de "cicatriz" (5' OH/3' mP) a 32860 Da (FIG. 24A). Una "cicatriz" indica que la transcripción tenía adiciones sin molde en el extremo 3'. El ARNm de hEPO producido usando ARNP T7 WT y concentraciones equimolares de NTP (WT EQ) tenía una distribución de población del extremo 3' disminuida, lo que indica una homogeneidad 3' disminuida y más productos continuos con adiciones sin molde (FIG. 24B). Sin embargo, el ARNm de hEPO producido usando ARNP T7 G47A* con un pie de glicina tenía una distribución de población en el extremo 3' más alta, lo que indica que tienen extremos 3' más limpios y una heterogeneidad mejorada en el extremo 3' (FIG. 24B).

Para examinar directamente el efecto de la región de pie de ARNP T7 sobre la homogeneidad del ARNm de hEPO 3', se efectuaron reacciones de VIT usando un molde de ADN de hEPO y (1) una ARNP T7 de tipo silvestre (WT), (2) una ARNP T7 WT con una glicina de pie (WT + G), (3) una ARNP T7 WT con dos glicinas de pie (WT + GG), (4) una ARNP T7 de tipo silvestre con dos alaninas de pie (WT + AA), (5) una variante de ARNP T7 G47A, (6) una variante de ARNP T7 G47A* con una glicina de pie (G47A + G), (7) una variante de ARNP T7 G47A con dos glicinas de pie (G47A + GG), (8) una variante de ARNP T7 G47A con dos alaninas de pie (G47A + AA), (9) una variante de ARNP T7 S43A/G47A (S43A/G47A) y (10) una variante de ARNP T7 S43A/G47A con una glicina de pie (S43A/G47A + G). Las mezclas de reacción de VIT contenían molde de ADN de hEPO, una de las variantes de ARNP T7 enumeradas anteriormente y NTP equimolares. Se realizaron reacciones de VIT que produjeron ARNm no modificado (FIG. 24C) o ARNm modificado con pseudouridina (FIG. 24D). El ARNm de hEPO se digirió con ARNasa T1 como en el Ejemplo 5 y anteriores. La presencia de una glicina de pie aumentaba la homogeneidad del extremo 3' del ARNm de hEPO en un 60 % (FIG. 24C-24D). Dos glicinas de pie o dos alaninas de pie en ARNP T7 también mejoraban la homogeneidad del extremo 3' en un 60-70 % con respecto a las ARNP T7 WT o G47A (FIG. 24C-24D). Estos resultados indican que la presencia de una sola glicina de pie en ARNP T7 puede aumentar la homogeneidad del extremo 3' observada en la FIG. 24B.

Ejemplo 12. Impacto de la glicina de pie de ARNP T7 sobre la estimulación inmune

El papel de la glicina de pie de ARNP T7 sobre la estimulación de una respuesta inmune a los productos de ARNm de hEPO se valoró evaluando su capacidad para inducir la producción de citocinas (IFN β) en fibroblastos BJ como en el Ejemplo 7. Curiosamente, mientras que el ARNm de hEPO no modificado y modificado con pseudouridina producido por ARNP T7 WT inducía una respuesta alta de citocinas, el ARNm de hEPO no modificado y modificado con pseudouridina producido por ARNP T7 WT estimulaba menos producción de citocinas en fibroblastos BJ (FIG. 25). El ARNm de hEPO producido por la variante de ARNP T7 G47A* con una glicina de pie no lograba estimular la producción de citocinas en fibroblastos BJ, lo que indica un efecto aditivo entre la glicina de pie y la variante de ARN polimerasa T7 G47A para no lograr inducir una respuesta inmune (FIG. 25).

Ejemplo 13. Impacto de la glicina de pie de la ARN polimerasa T7 sobre la producción de ARNm

Se desarrolló un ensayo para sondear el efecto de un residuo de glicina de pie sobre especies de ARNm de hEPO producidas por ARNP T7 WT y variante G47A. Las enzimas ARNP T7 analizadas fueron: (1) WT + G (glicina de pie), (2) variante G47A o (3) variante G47A + G (variante G47A*). Las reacciones de VIT contenían una de las ARNP T7 enumeradas, molde shORFan, NTP (UTP modificado o no modificado) y 32 P-CTP. Las reacciones se terminaron con EDTA después del tiempo deseado. Luego se desnaturizó la mezcla en urea 4 M a 95 °C durante 5 minutos antes de cargarla en un gel desnaturizante de poliacrilamida (poliacrilamida al 20 %) (FIG. 26A). El gel se corrió durante 30 minutos a 20 vatios y luego 2 horas adicionales a 40 vatios. La imagen se transfirió a una pantalla de fósforo (tiempo de exposición de 1 h) antes de obtener la imagen utilizando el escáner Typhoon. El uso de 32 P-CTP marca el producto de longitud completa (flecha que indica ARNm de shORFan), los productos de transcripción continua (cuadro superior) (FIG. 26A) y los productos de ARNm de complemento inverso (FIG. 26A, cuadro inferior). Los resultados se resumen también en la **Tabla 10** siguiente. Estos datos demuestran que la ARNP T7 con una glicina de pie se asocia con menos ARNbc contaminante que la ARNP T7 WT o G47A (FIG. 26A (cuadro inferior) y FIG. 26B). Además, una glicina de pie se asocia con una transcripción continua reducida (FIG. 26A (cuadro superior), FIG. 26B) en comparación con ARNP T7 WT o variante G47A.

Tabla 10. Relación de ARNm de complemento inverso (RC): longitud completa (FL)

Mutante	RC: FL	Longitud total (en comparación con G47A +G)
WT + G (ARNm no modificado)	-	0,3
G47A (ARNm no modificado)	0,16	1
G47A + G (G47A*) (ARNm no modificado)	-	1
WT + G (ARNm de pseudouridina)	-	0,2
G47A (ARNm de pseudouridina)	0,18	1,2
G47A + G (ARNm de pseudouridina)	-	1

Ejemplo 14. Evaluación de la dosificación repetida de ARNm G47A * con caperuza trinuc que codifica luciferasa de luciérnaga

- 5 El ARNm transcrito *in vitro* típicamente se purifica, por ejemplo, mediante cromatografía de fase inversa (RP) para retirar impurezas inductoras de citocinas (ARNbc) y procesar impurezas (p. ej., proteína/ADN), y para mejorar la pureza total del ARN. Sin embargo, este proceso de purificación a menudo da como resultado una pérdida significativa de producto de ARNm. La eliminación de la RP reduce el tiempo de proceso, elimina la complejidad operativa y de ingeniería a escala y ahorra costes. Además, debido a que las altas temperaturas usadas durante la RP pueden
- 10 hidrolizar una fracción del ARNm, la eliminación de la RP aumenta los niveles de expresión del ARNm. Por tanto, se ha desarrollado una estrategia de producción y purificación de ARNm para eliminar la necesidad de RP. Los ARNm producidos mediante los métodos proporcionados en este Ejemplo se denominan "ARNm G47A* con caperuza trinuc", que son ARNm con adición de caperuza de trinucleótido GpppA₂OmeP_G cotranscripcionalmente en un ensayo de transcripción *in vitro* usando la variante de ARNP T7 G47A* (que tiene una sustitución G47A y una G C-terminal
- 15 adicional).

En este ejemplo, se formuló una dosis única de 0,5 mpk de ARNm que codifica luciferasa de luciérnaga (ffLuc) en nanopartículas lipídicas MC3 y se administró semanalmente a ratones C57Bl/6 (n= 5) durante 6 semanas (el día 1, día 8, día 15, día 22, día 29 y día 36). Se administraron los siguientes ARNm: (1) ARNm no modificado producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de concentraciones equimolares de NTP y purificado mediante

20 purificación con oligo dT (Proceso 1 Química A dT); (2) ARNm modificado con pseudouridina producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de una concentración en exceso de GTP/ATP, y purificado mediante cromatografía de fase inversa (Proceso 2 Química B RP); (3) ARNm modificado con pseudouridina producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de una concentración en exceso de GTP/ATP y purificado mediante

25 purificación con oligo dT (Proceso 2 Química B dT); (4) ARNm modificado con pseudouridina producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de concentraciones equimolares de NTP y purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 1 Química B dT); (5) ARNm de G47A* con caperuza trinuc modificado con pseudouridina (con caperuza de trinucleótido y producido usando la variante de ARNP T7 G47A*) purificado mediante cromatografía de fase inversa (Proceso 3 Química B RP); (6) ARNm de G47A* con caperuza trinuc modificado con

30 pseudouridina purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 3 Química B dT); y (7) ARNm modificado con pseudouridina sin caperuza producido usando la variante ARNP T7 G47A* y purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 4 Química B dT)). Seis horas después de cada dosis, se evaluó lo siguiente: niveles de citocinas séricas, expresión de ARNm y niveles de IgM anti-PEG. La activación de las células B se valoró seis horas después de la dosis del día 36. La Química A designa el uso de nucleótido de trifosfato de uridina no modificado y la Química B designa el uso de nucleótido de trifosfato de 1-metilpseudouridina. El Proceso 1 se refiere a NTP equimolares en VIT y cap1 de Vaccinia, el Proceso 2 se refiere a una VIT que contiene 4:2:1:1 de GTP:ATP:CTP:UTP (véase el documento WO 2018/053209 A1, publicado el 22 de marzo de 2018) y cap1 de Vaccinia, el Proceso 3 se refiere a NTP equimolares y GAG en VIT, y el Proceso 4 se refiere a NTP equimolares en VIT y sin caperuza.

40 Los resultados de la valoración de citocinas séricas (IP-10) en ratones el día 1 y el día 29 se presentan en la FIG. 27A y FIG. 27B, que muestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc inducen niveles de citocinas séricas *in vivo*, similares a los controles de ARNm alfa. Los resultados fueron similares para experimentos *in vitro* en los que los ARNm se suministraron a fibroblastos humanos BJ (FIG. 28A) y macrófagos derivados de monocitos (MDM) (FIG. 28B).

45 Los estudios de expresión de ARNm (FIG. 29) mostraban que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc mantenían una alta expresión *in vivo* después de 6 dosis semanales.

50 La valoración de IgM anti-PEG (FIG. 30) mostraba que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc N1U producen niveles bajos de IgM anti-PEG después de 6 dosis semanales.

El análisis de activación de células B (FIG. 31) mostraba que la activación de células B esplénicas transfectadas con ARNm de G47A* con caperuza trinuc era baja, similar a los controles de ARNm alfa.

5 En conjunto, estos resultados indican que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican fLuc, que no se someten a purificación de RP, no inducen una respuesta de citocinas por encima del valor basal, mantienen altos niveles de expresión *in vivo*, mantienen bajos niveles de IgM anti-PEG *in vivo* y exhiben una baja activación de las células B.

10 Ejemplo 15. Evaluación de la dosificación repetida de ARNm G47A* con caperuza Trinuc que codifica la eritropoyetina humana

En este ejemplo, se formuló una dosis única de 0,5 mpk de ARNm que codifica eritropoyetina humana (hEPO) en nanopartículas lipídicas MC3 y se administró semanalmente a ratones C57Bl/6 (n= 5) durante 6 semanas (el día 1, día 8, día 15, día 22, día 29 y día 36). Se administraron los siguientes ARNm: (1) ARNm no modificado producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de concentraciones equimolares de NTP y purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 1 Química A dT); (2) ARNm modificado con pseudouridina producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de una concentración en exceso de GTP/ATP, y purificado mediante cromatografía de fase inversa (Proceso 2 Química B RP); (3) ARNm modificado con pseudouridina producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de una concentración en exceso de GTP/ATP y purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 2 Química B dT); (4) ARNm modificado con pseudouridina producido usando polimerasa T7 de tipo silvestre en presencia de concentraciones equimolares de NTP y purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 1 Química B dT); (5) ARNm de G47A* con caperuza trinuc modificado con pseudouridina (con caperuza de trinucleótido y producido usando la variante de ARNP T7 G47A*) purificado mediante cromatografía de fase inversa (Proceso 3 Química B RP); (6) ARNm de G47A* con caperuza trinuc modificado con pseudouridina purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 3 Química B dT); y (7) ARNm modificado con pseudouridina sin caperuza producido usando la variante ARNP T7 G47A* y purificado mediante purificación con oligo dT (Proceso 4 Química B dT)). Seis horas después de cada dosis, se evaluó lo siguiente: niveles de citocinas séricas, expresión de ARNm y niveles de IgM anti-PEG. La activación de las células B se valoró seis horas después de la dosis del día 36. La Química A designa el uso de nucleótido de trifosfato de uridina no modificado y la Química B designa el uso de nucleótido de trifosfato de 1-metilpseudouridina. El Proceso 1 se refiere a NTP equimolares en VIT y cap1 de Vaccinia, el Proceso 2 se refiere a una VIT que contiene GTP:ATP:CTP:UTP 4:2:1:1 y cap1 de Vaccinia, el Proceso 3 se refiere a NTP equimolares y GAG en VIT, y el Proceso 4 se refiere a NTP equimolares en VIT y sin caperuza.

35 Los resultados de la valoración de citocinas séricas (IP-10) en ratones el día 1 y el día 22 se presentan en la FIG. 32A y FIG. 32B, que muestran que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc inducen niveles de citocinas séricas *in vivo*, similares a los controles de ARNm alfa. Los resultados fueron similares para experimentos *in vitro* en los que los ARNm se suministraron a fibroblastos humanos BJ (FIG. 33A) y macrófagos derivados de monocitos (MDM) (FIG. 33B).

40 Los estudios de expresión de ARNm (FIG. 34) mostraban que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc mantenían una alta expresión *in vivo* después de 6 dosis semanales.

45 La valoración de IgM anti-PEG (FIG. 35) mostraba que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc producen niveles bajos de IgM anti-PEG después de 6 dosis semanales.

El análisis de activación de células B (FIG. 36) mostraba que la activación de células B esplénicas transfectadas con ARNm de G47A* con caperuza trinuc era baja, similar a los controles de ARNm alfa.

50 En conjunto, estos resultados indican que los ARNm de G47A* con caperuza trinuc que codifican hEPO, que no se someten a purificación de RP, no inducen una respuesta de citocinas por encima del valor basal, mantienen altos niveles de expresión *in vivo*, mantienen bajos niveles de IgM anti-PEG *in vivo* y exhiben una baja activación de las células B.

55 Ejemplo 16. Evaluación de la frecuencia de indel y la frecuencia de mutación puntual

Se prepararon ARNm con enzimas WT o G47A* usando el Proceso 1 (NTP equimolares) o el Proceso 2 (GTP:ATP:CTP:UTP 4:2:1:1). Para la secuenciación de nueva generación (NGS), los ARNm se convirtieron en ADNc mediante transcriptasa inversa y se ligaron adaptadores para preparar la colección de secuenciación. Los datos de NGS se compararon con la secuencia principal y se tabularon los indeles observados. La frecuencia de indel era comparable para WT y G47A* (FIG. 37A). Asimismo, los datos de NGS se analizaron en busca de mutaciones puntuales. La frecuencia de mutación puntual era comparable para WT y G47A* (FIG. 37B).

65 Los artículos indefinidos "un" y "una", como se usan en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, deben entenderse como "al menos uno".

También debe entenderse que, a menos que se indique claramente lo contrario, en cualquier método reivindicado en el presente documento que incluya más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no se limita necesariamente al orden en que se enumeran las etapas o actos del método.

- 5 En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases de transición tales como "que comprende", "que incluye", "que porta", "que tiene", "que contiene", "que implica", "que retiene", "compuesto de", "y similares deben entenderse como abiertas, es decir, que significan que incluyen pero sin limitación. Solo las frases de transición "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se expone en el United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, sección
- 10 2111.03

REIVINDICACIONES

1. Una variante de polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) T7 que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % idéntica a la SEQ ID NO:1 modificada para incluir una sustitución de aminoácido correspondiente a la posición G47 de SEQ ID NO:1; en donde la sustitución de aminoácido es alanina (G47A).
2. La variante de ARN polimerasa T7 de la reivindicación 1, en donde la variante de ARN polimerasa T7 comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3.
3. La variante de ARN polimerasa T7 de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un aminoácido C-terminal adicional.
4. La variante de ARN polimerasa T7 de la reivindicación 3, en donde el aminoácido C-terminal adicional es glicina (G).
5. La variante de ARN polimerasa T7 de la reivindicación 1, en donde la variante de ARN polimerasa comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:110 o SEQ ID NO:109.
6. Un método para efectuar una reacción de transcripción *in vitro* (TIV), que comprende poner en contacto un molde de ADN con la ARN polimerasa T7 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en presencia de trifosfatos de nucleósidos y también en condiciones que dan como resultado la producción de transcrito de ARN.
7. Un ácido nucleico que codifica la variante de ARN polimerasa T7 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
8. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 7.
9. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 7.
10. Un método de adición de caperuza cotranscripcional para la síntesis de ácido ribonucleico (ARN), comprendiendo el método hacer reaccionar un molde de polinucleótido con:
 - (i) la variante de ARN polimerasa T7 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5,
 - (ii) trifosfatos de nucleósidos, y
 - (iii) un análogo de caperuza,en condiciones de reacción de transcripción *in vitro* para producir un transcrito de ARN.
11. El método de adición de caperuza cotranscripcional de la reivindicación 10, en donde el análogo de caperuza es una caperuza de dinucleótido, una caperuza de trinucleótido o una caperuza de tetranucleótido.
12. El método de adición de caperuza cotranscripcional de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde la caperuza de trinucleótido comprende GpppA_{2'}OMe pG.

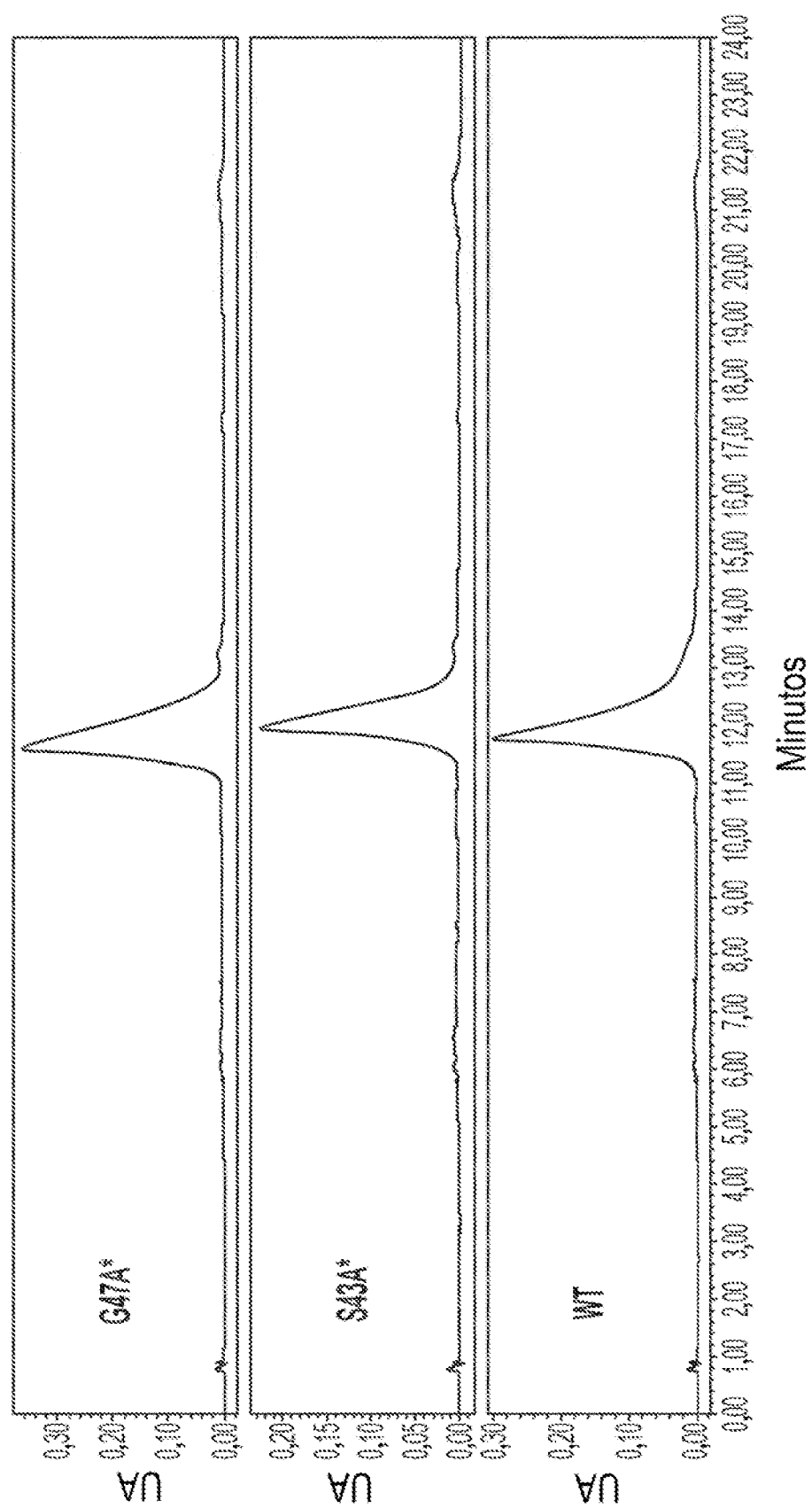


Figura 1

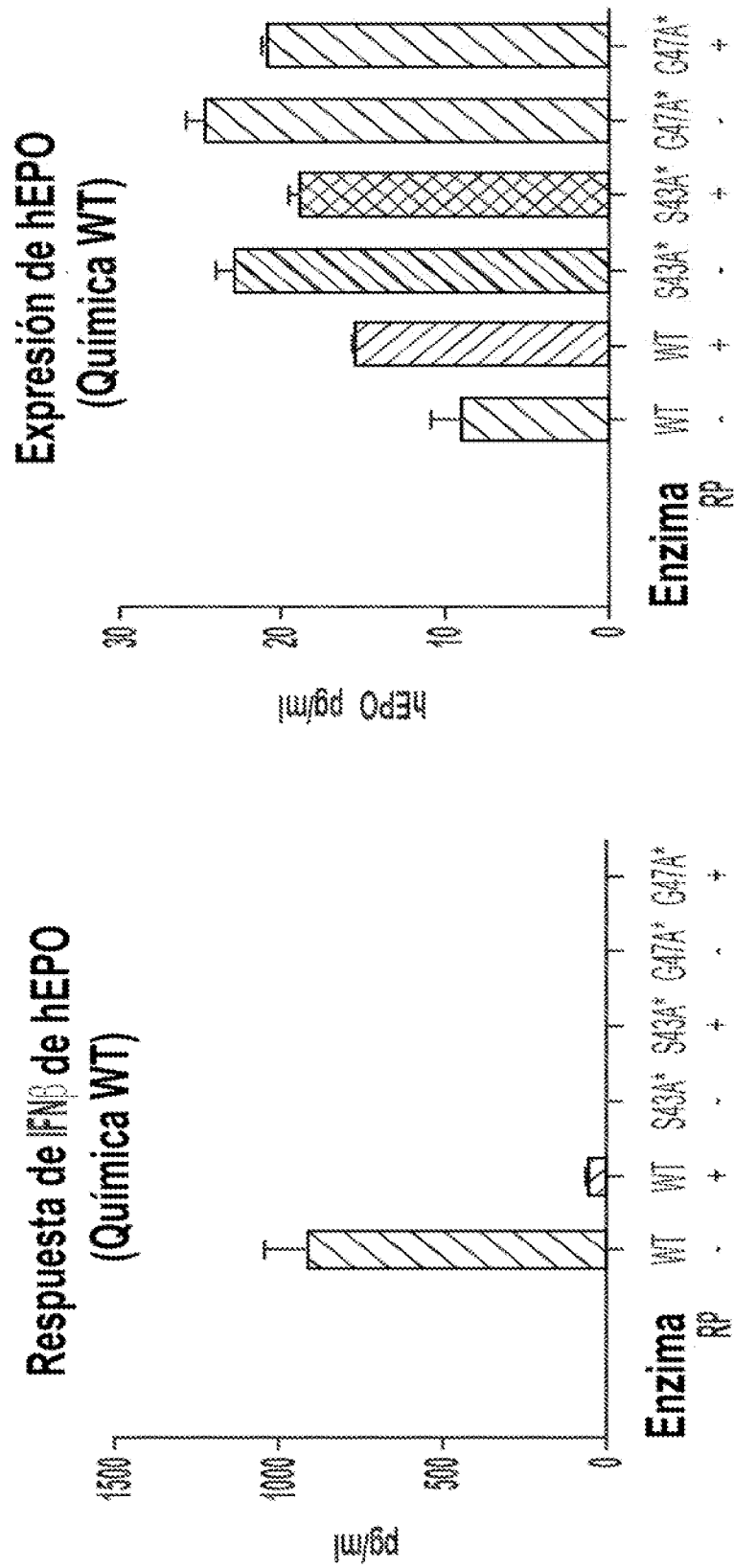


Figura 2

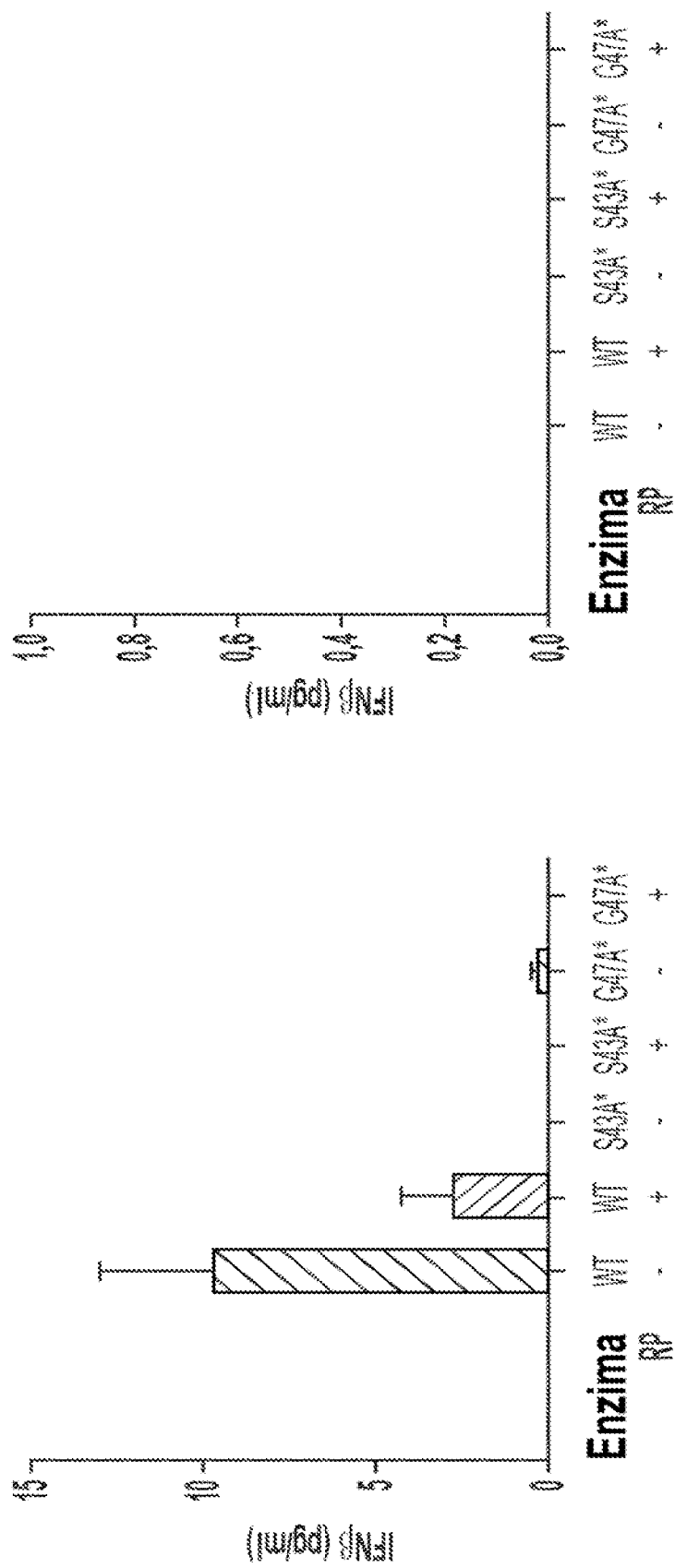


Figura 3

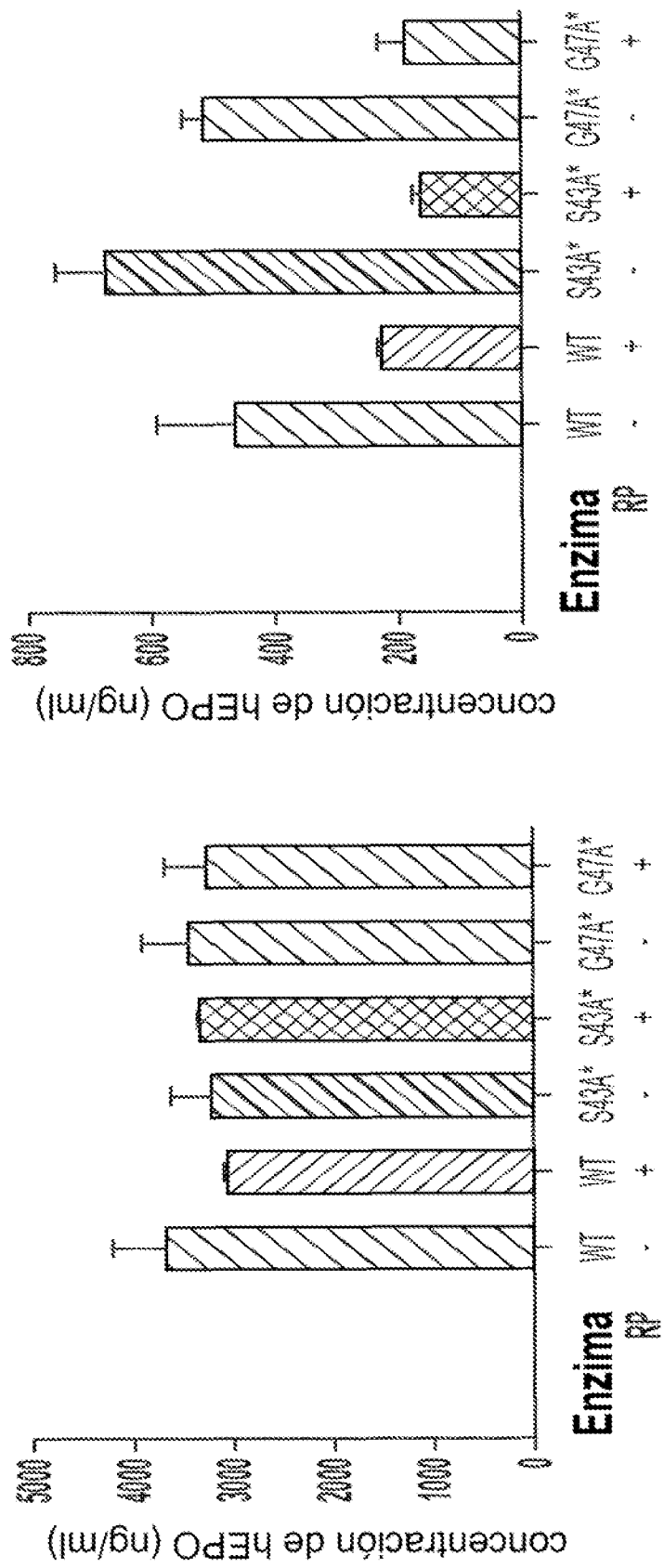


Figura 4

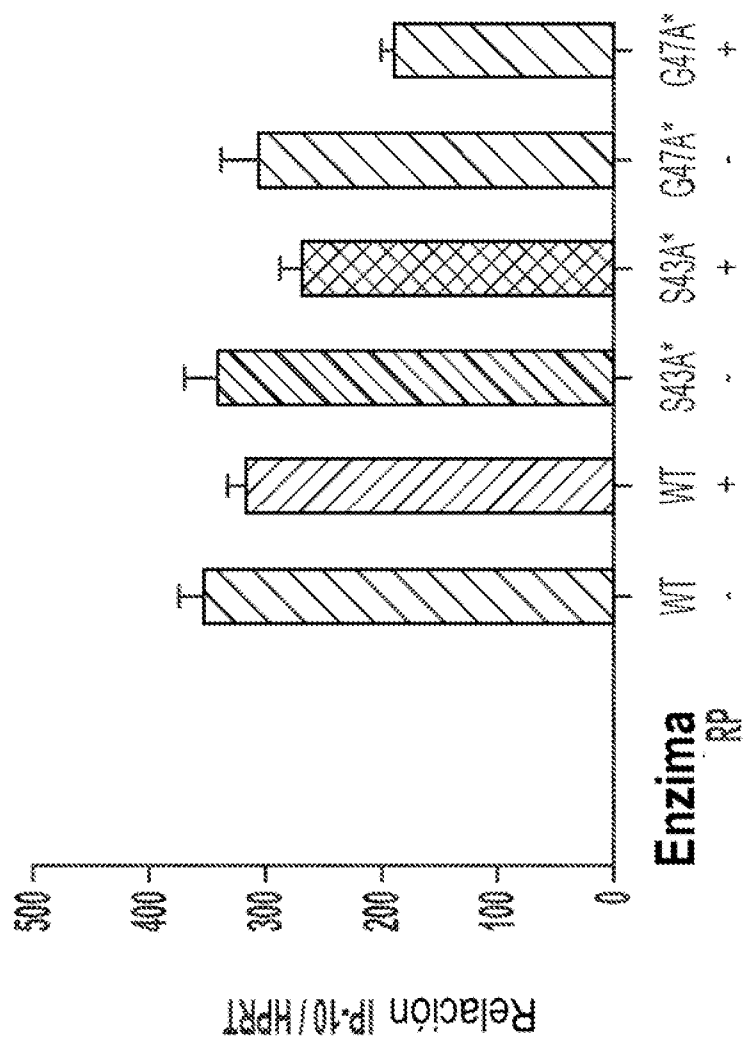


Figura 5

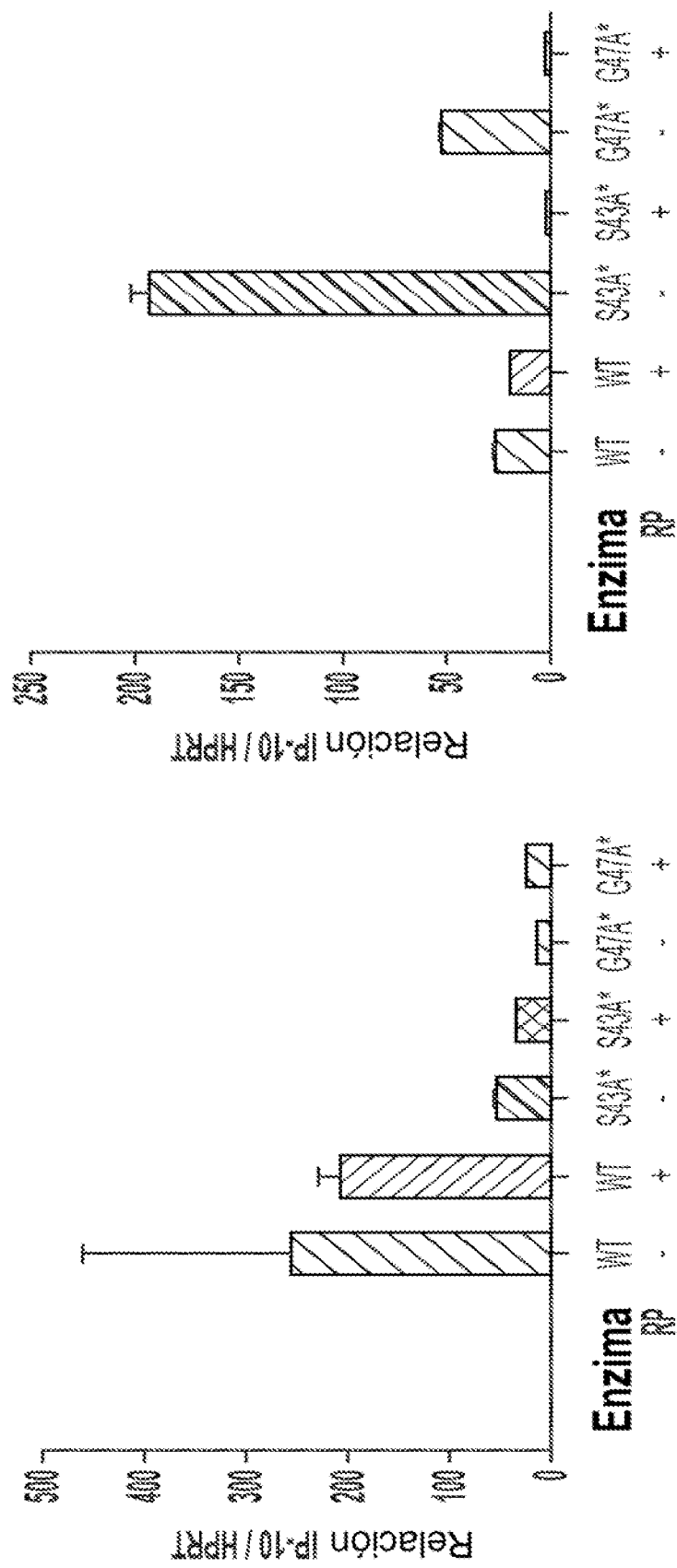


Figura 6

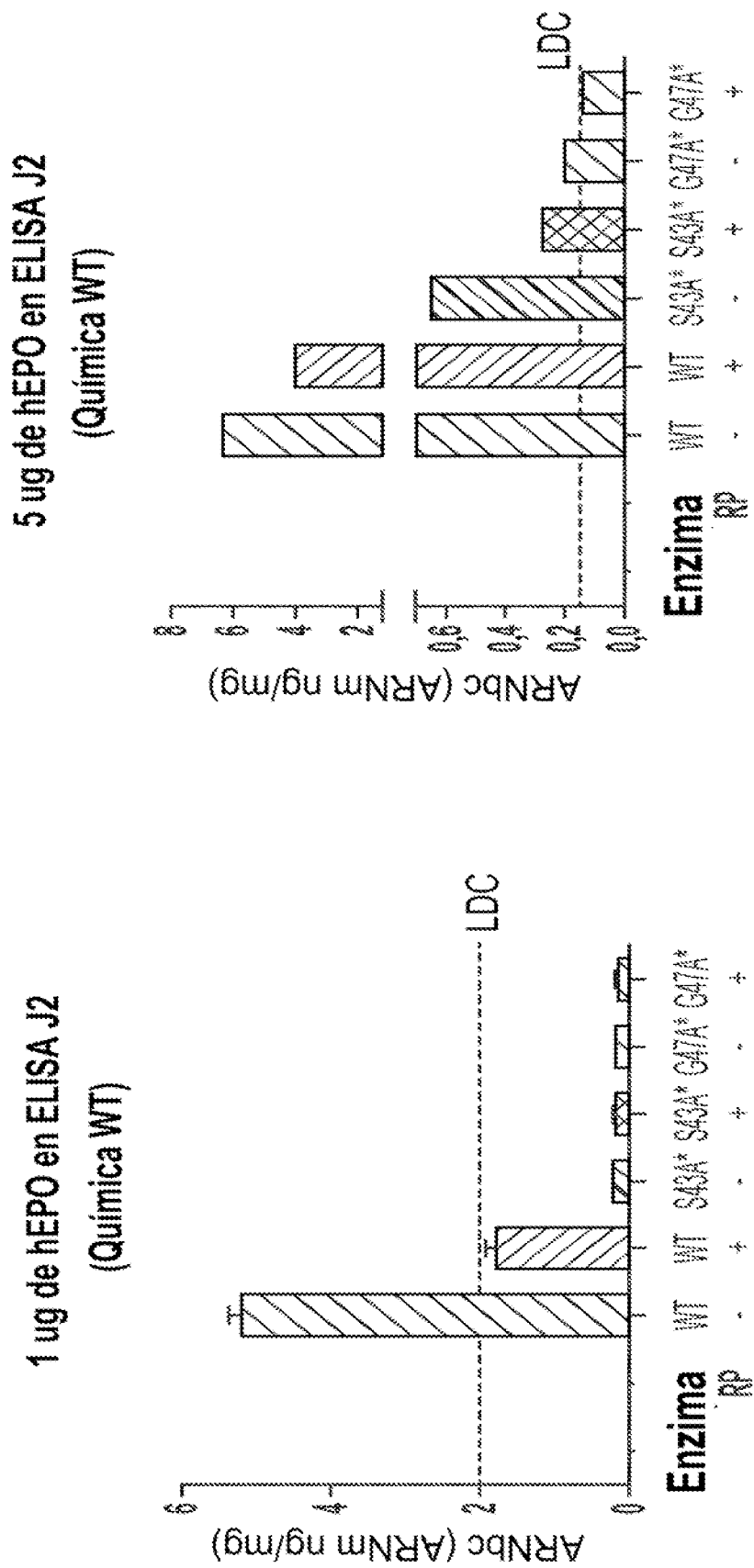


Figura 7

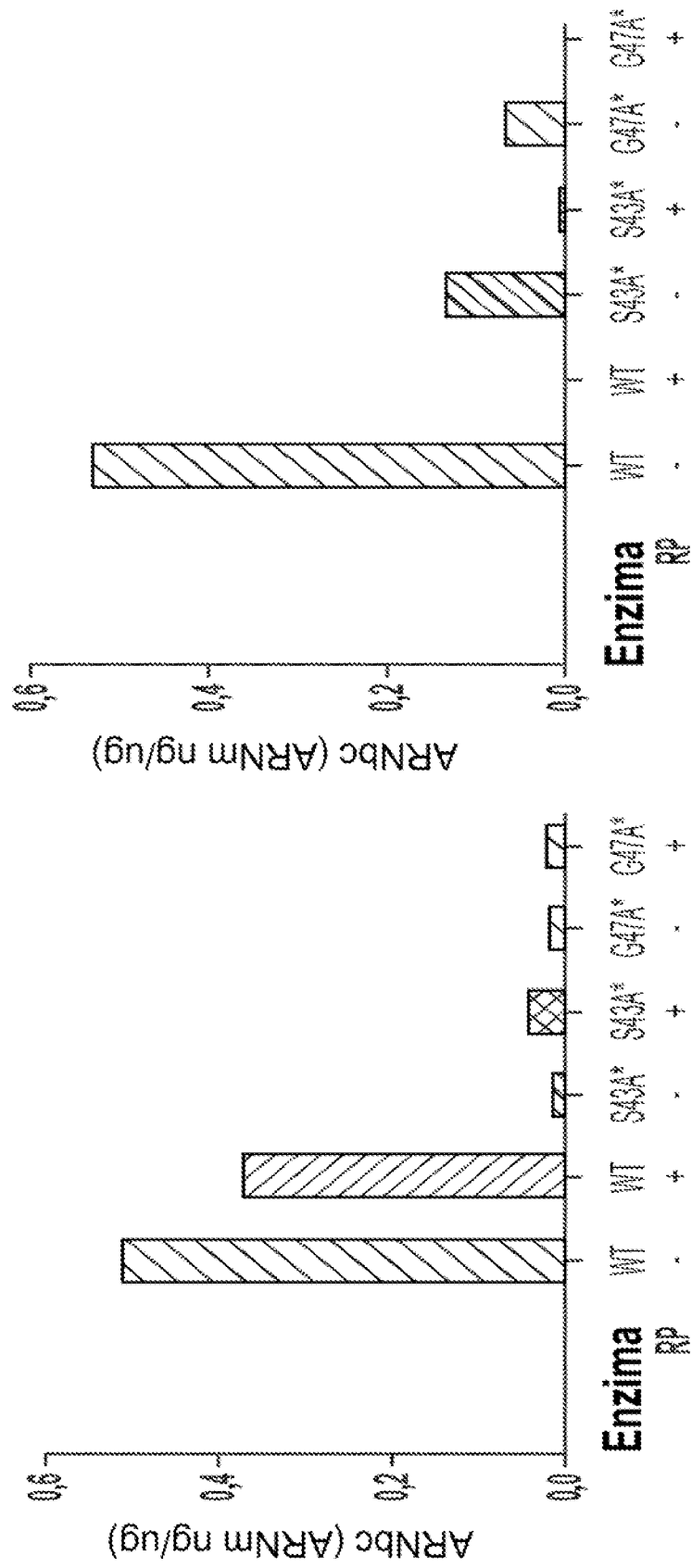
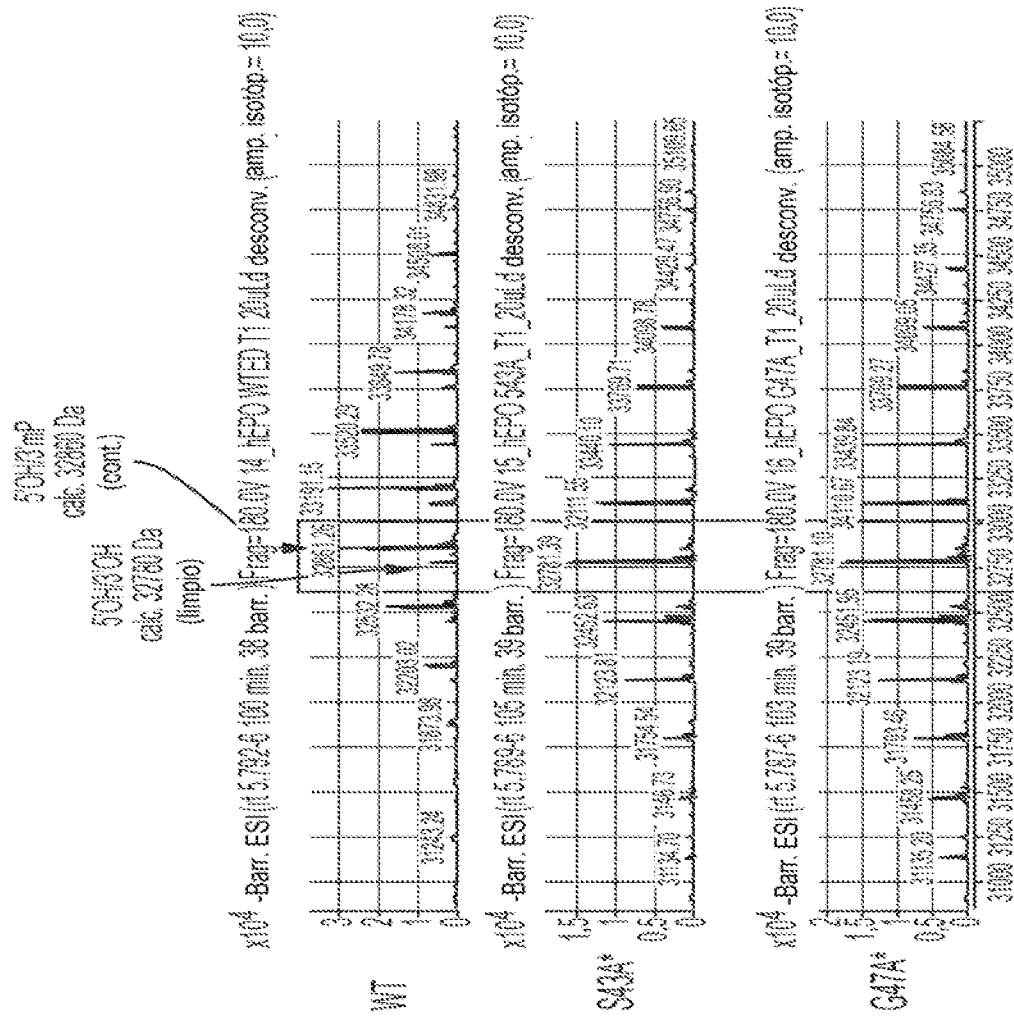


Figura 8



Cuentas frente a masa desconvolucionada (uma)

Figura 9A

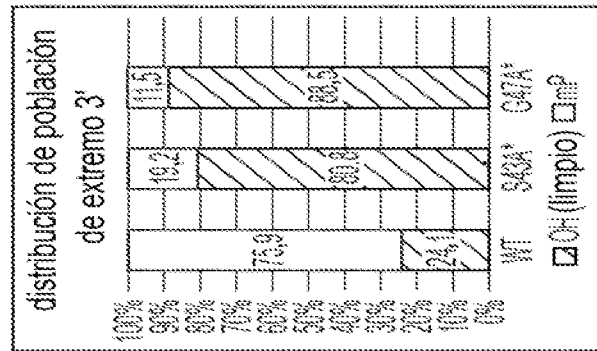


Figura 9B

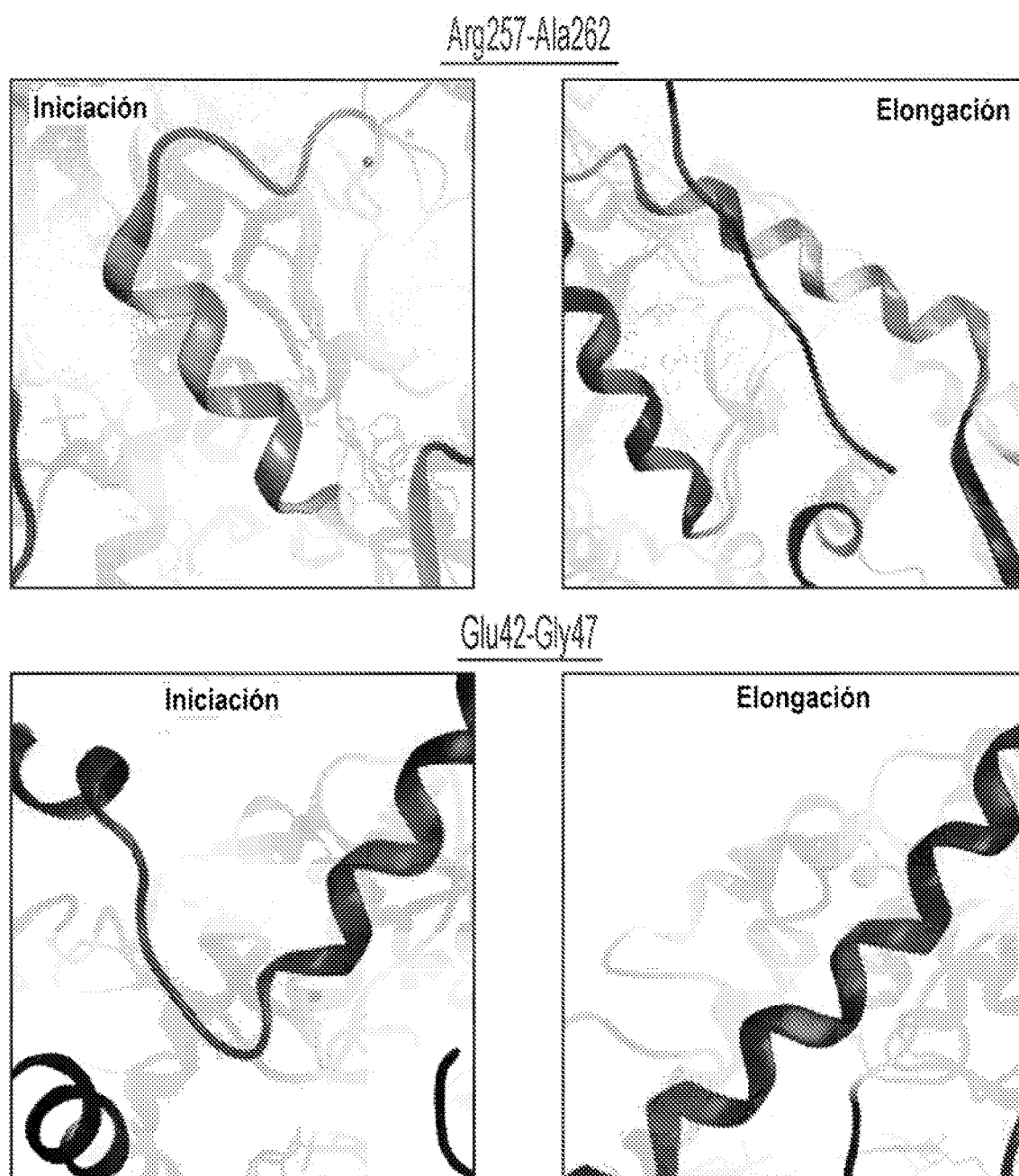


Figura 10

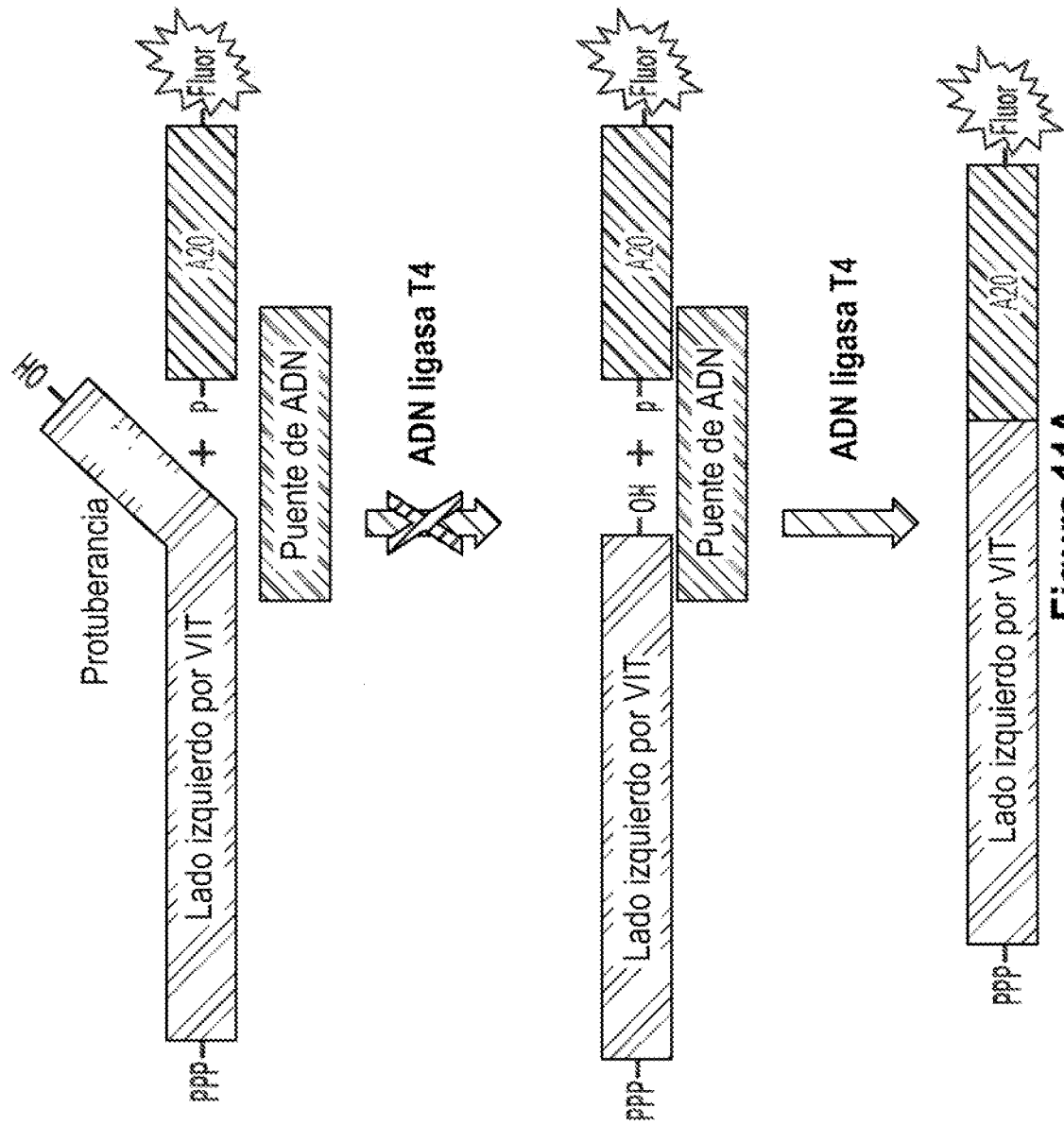


Figura 11A

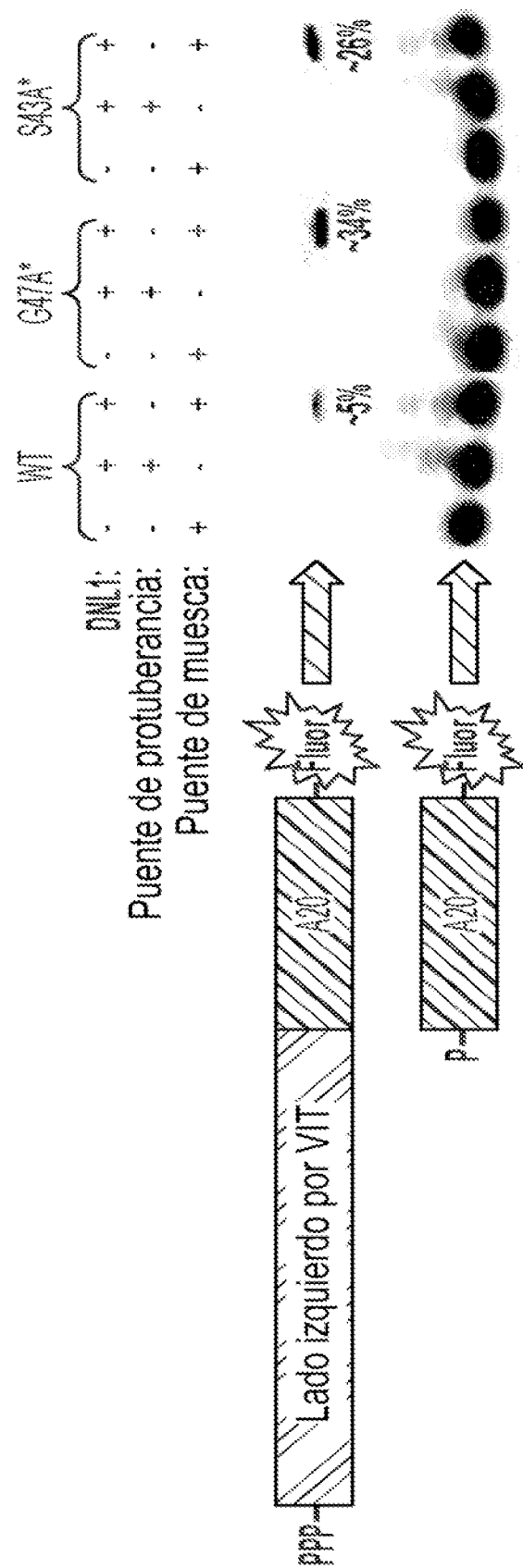


Figura 11B

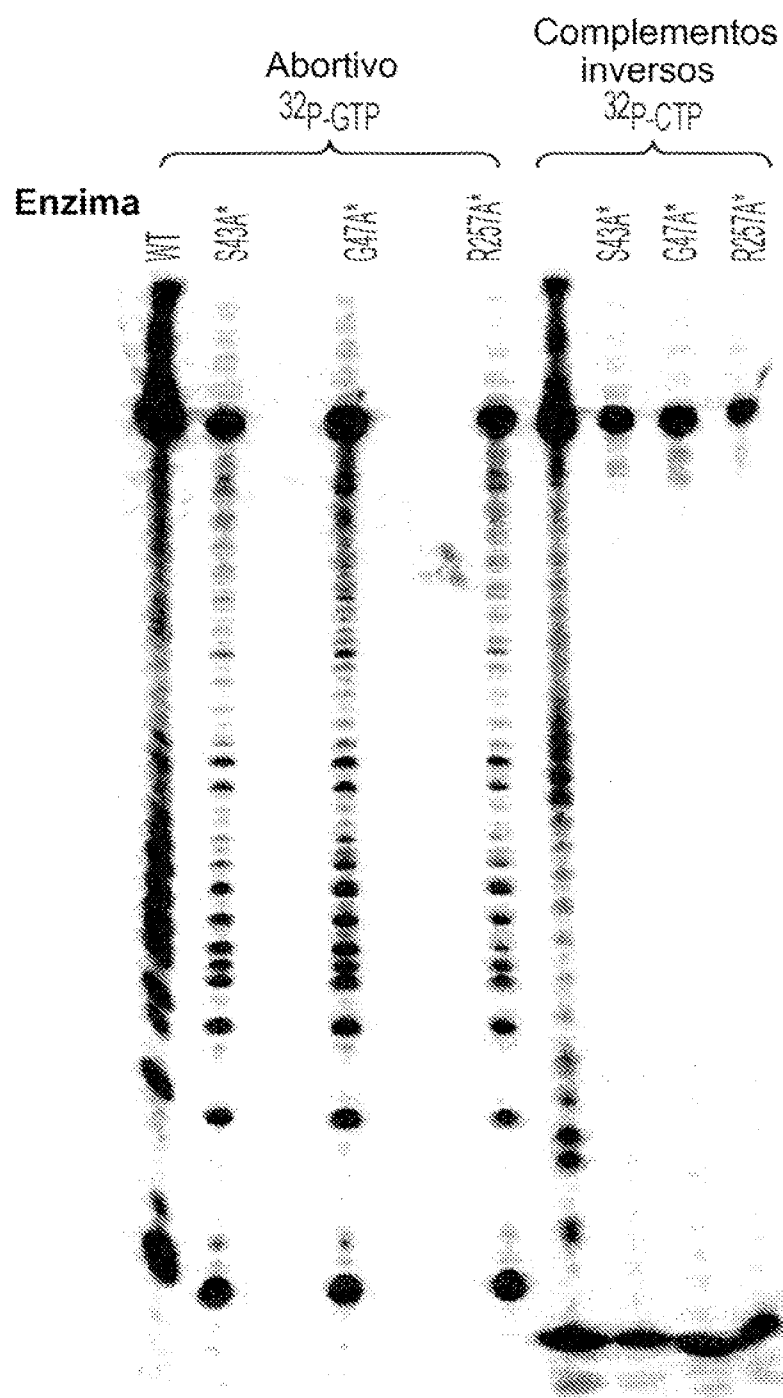


Figura 12

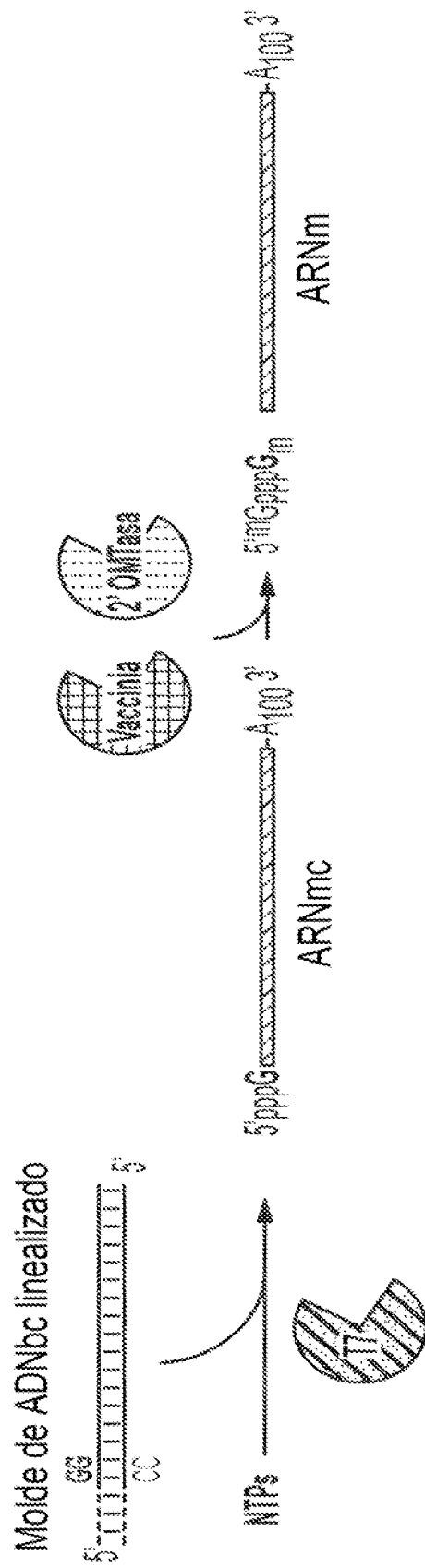
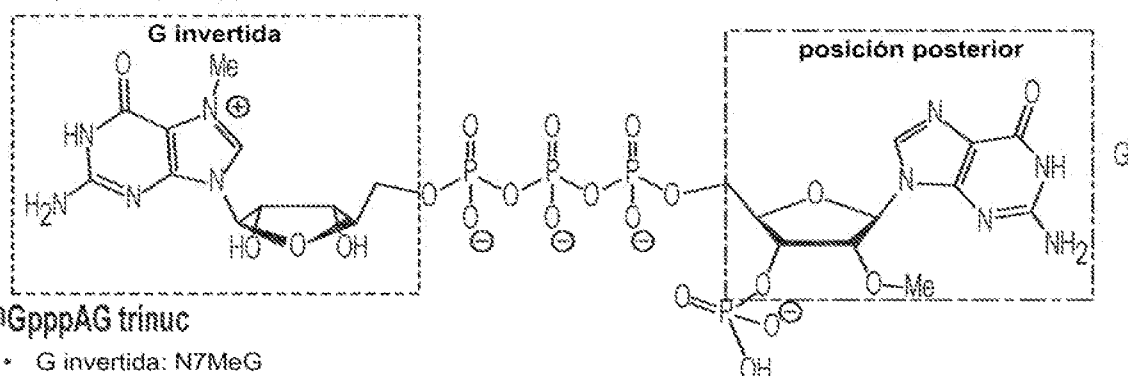


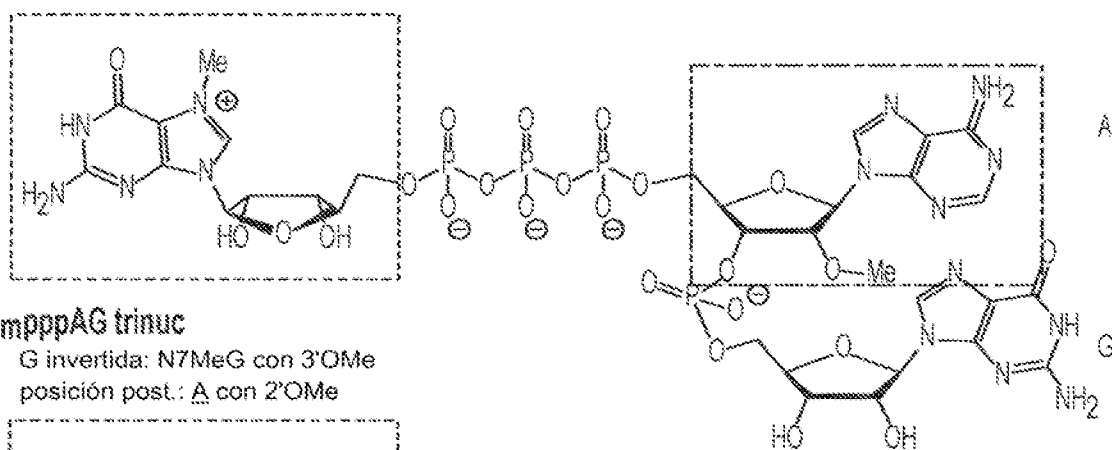
Figura 13

Cap1 de Vaccinia

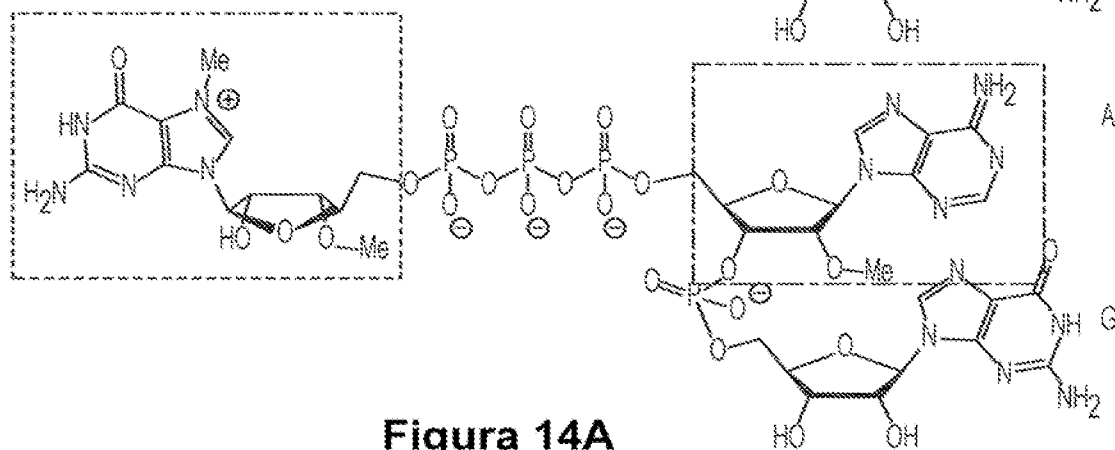
- G invertida: N7MeG
- posición post: G con 2'OMe

**mGpppAG trinuc**

- G invertida: N7MeG
- posición post: A con 2'OMe

**mGmpppAG trinuc**

- G invertida: N7MeG con 3'OMe
- posición post: A con 2'OMe

**Figura 14A**

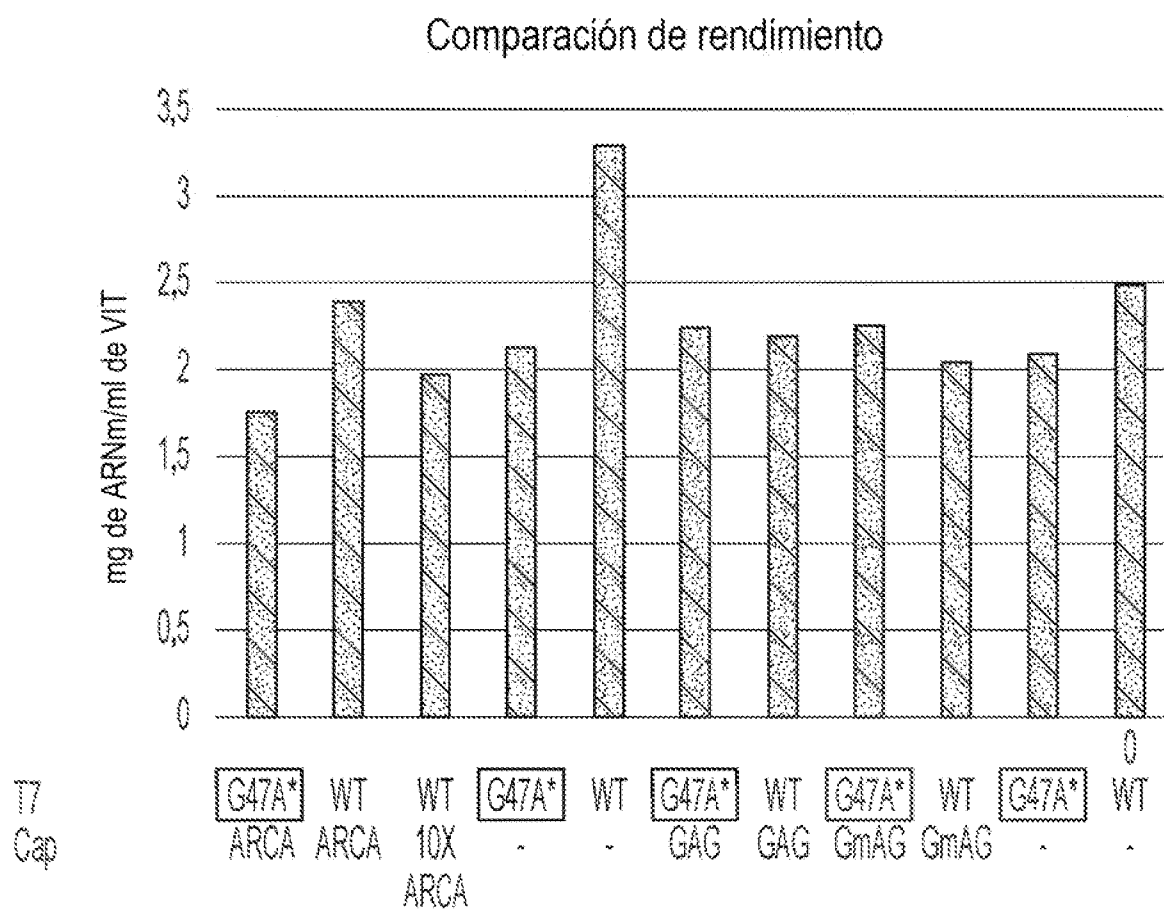


Figura 14B

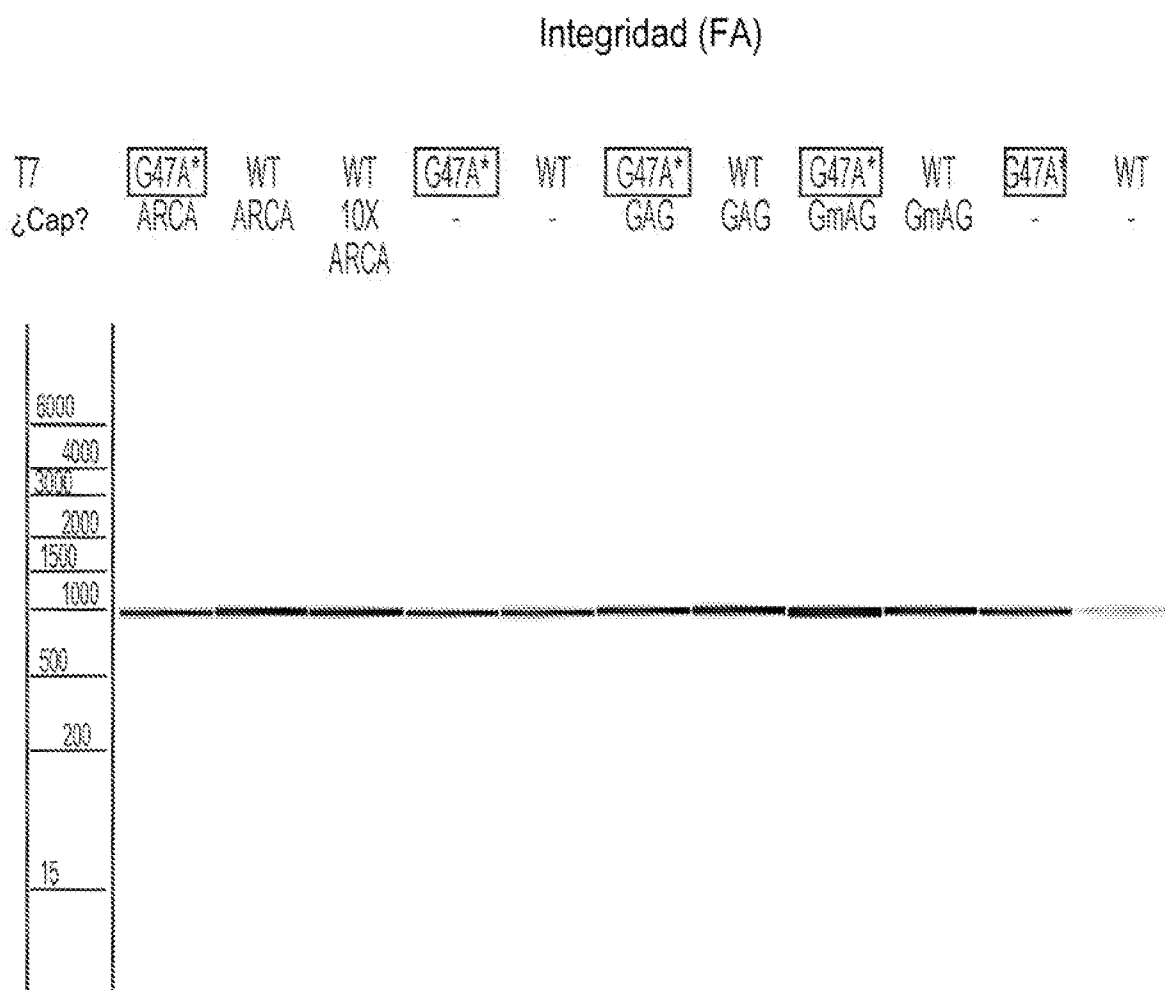


Figura 14C

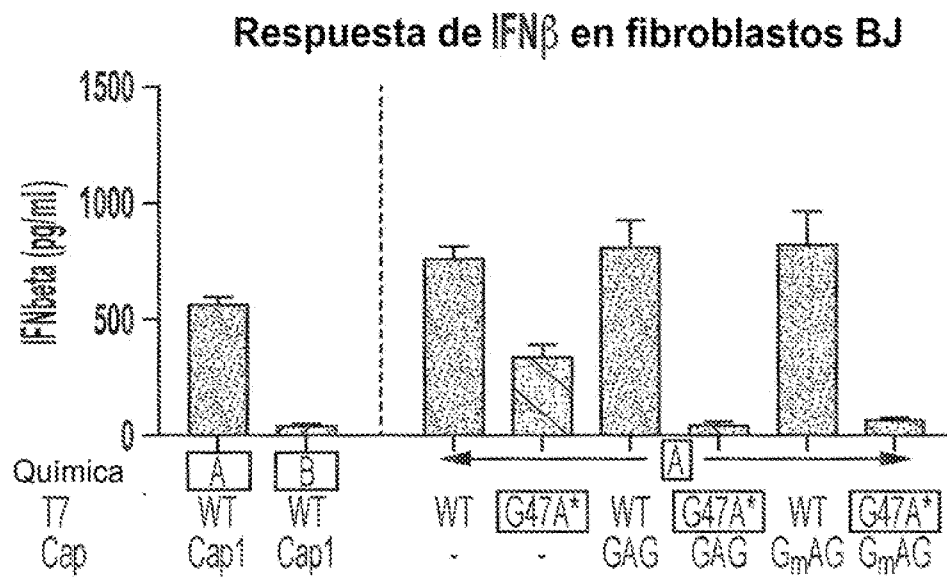


Figura 14D

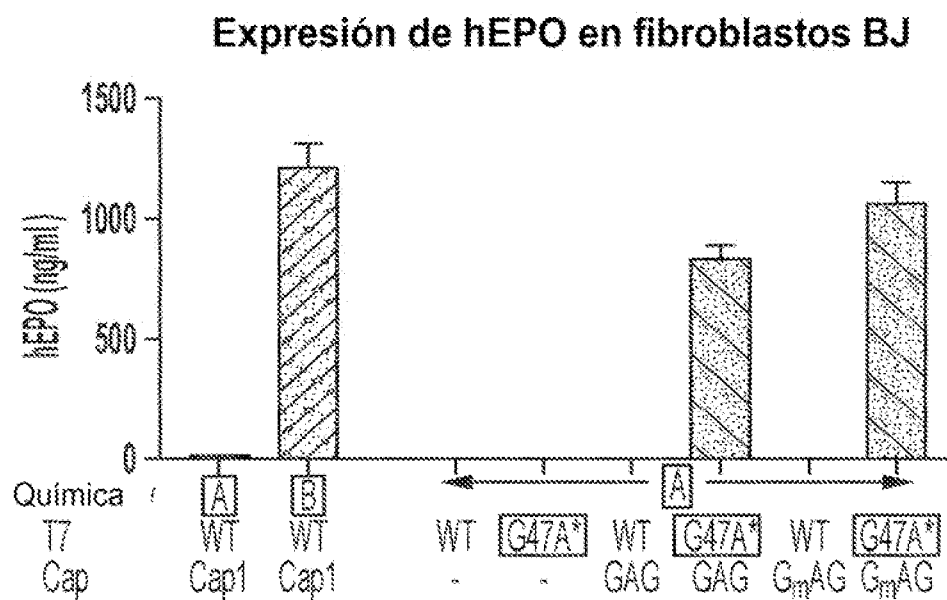


Figura 14E

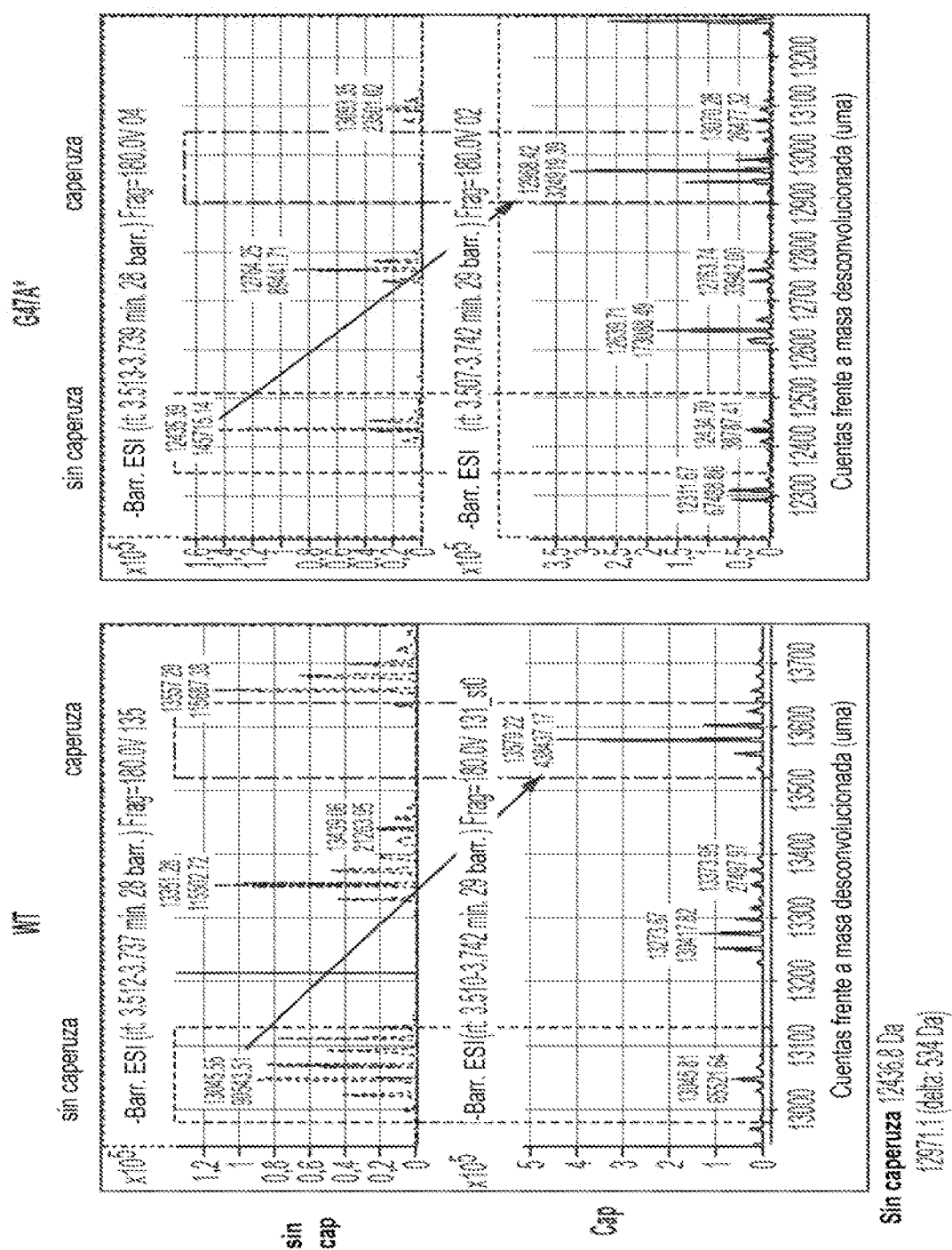


Figura 15

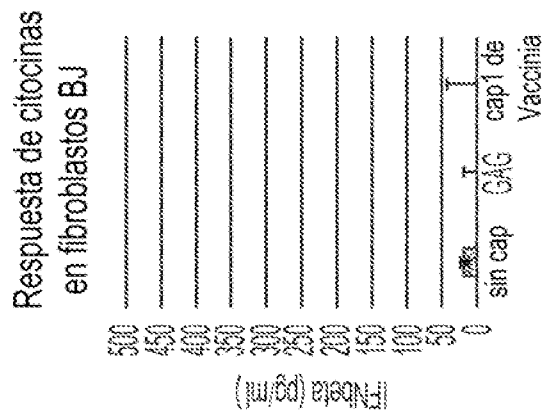


Figura 16A

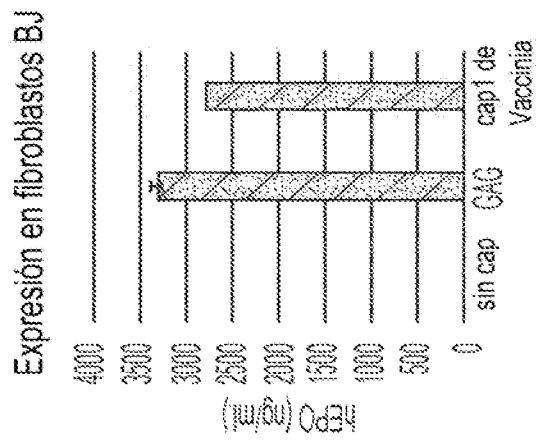


Figura 16B

molde de ADNbc linealizado

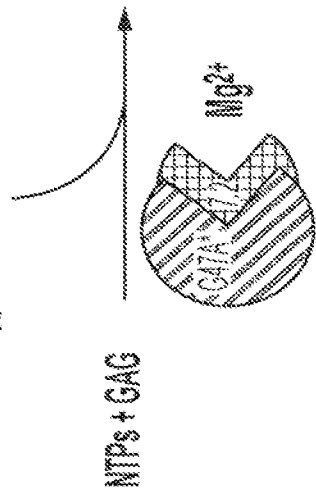
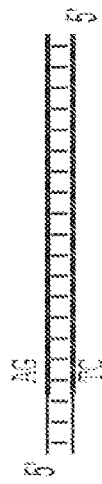
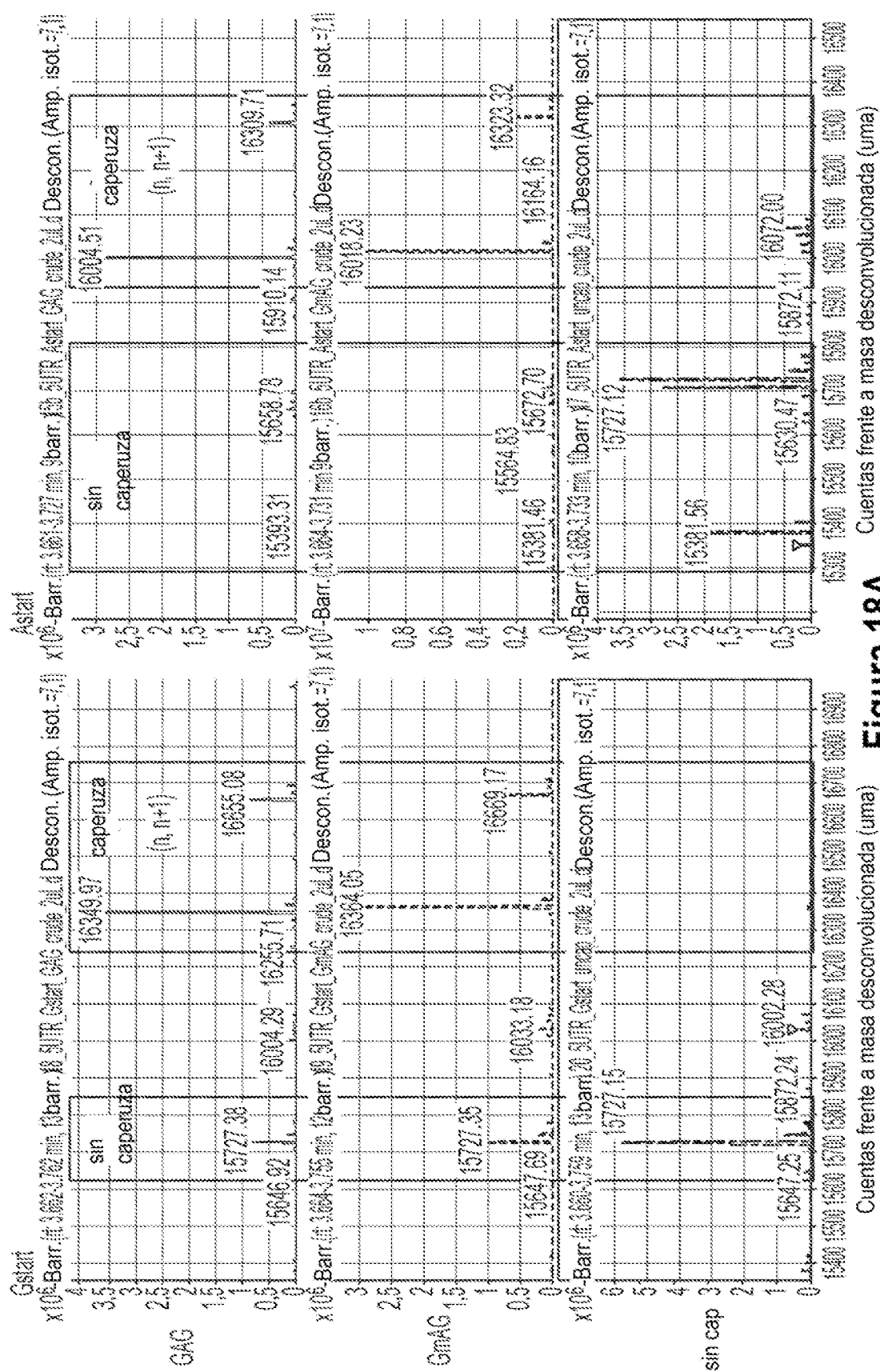
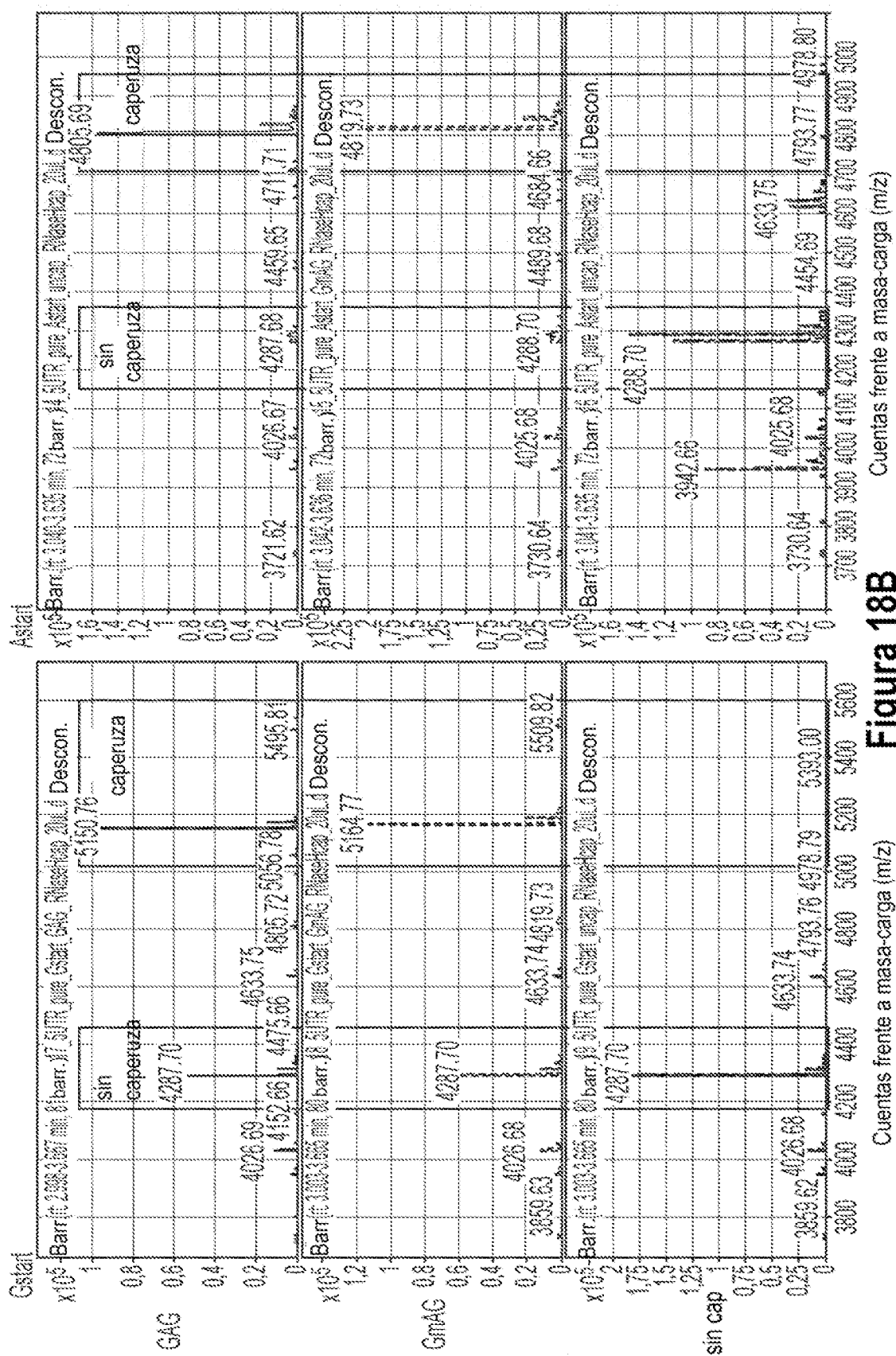


Figura 17





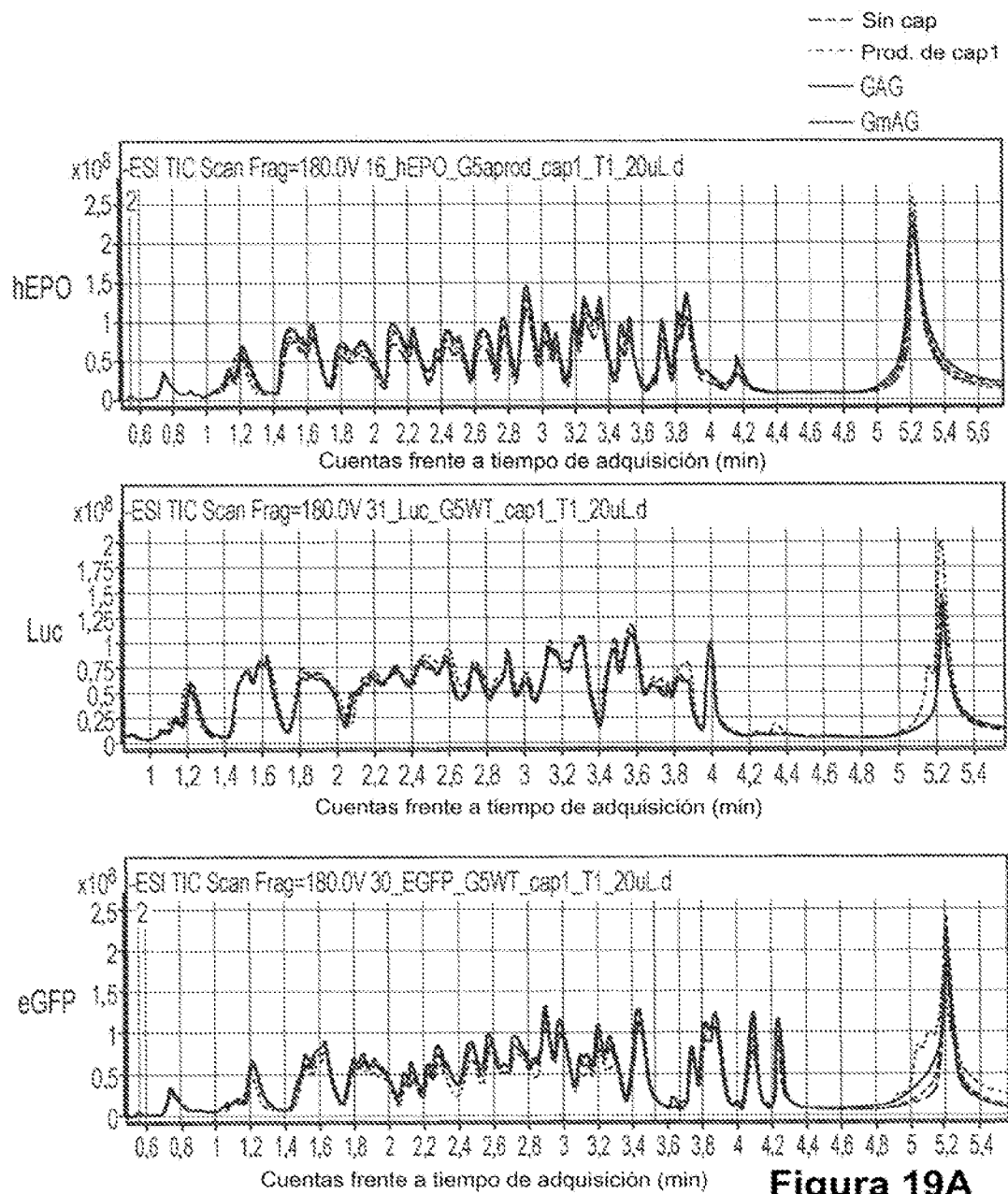


Figura 19A

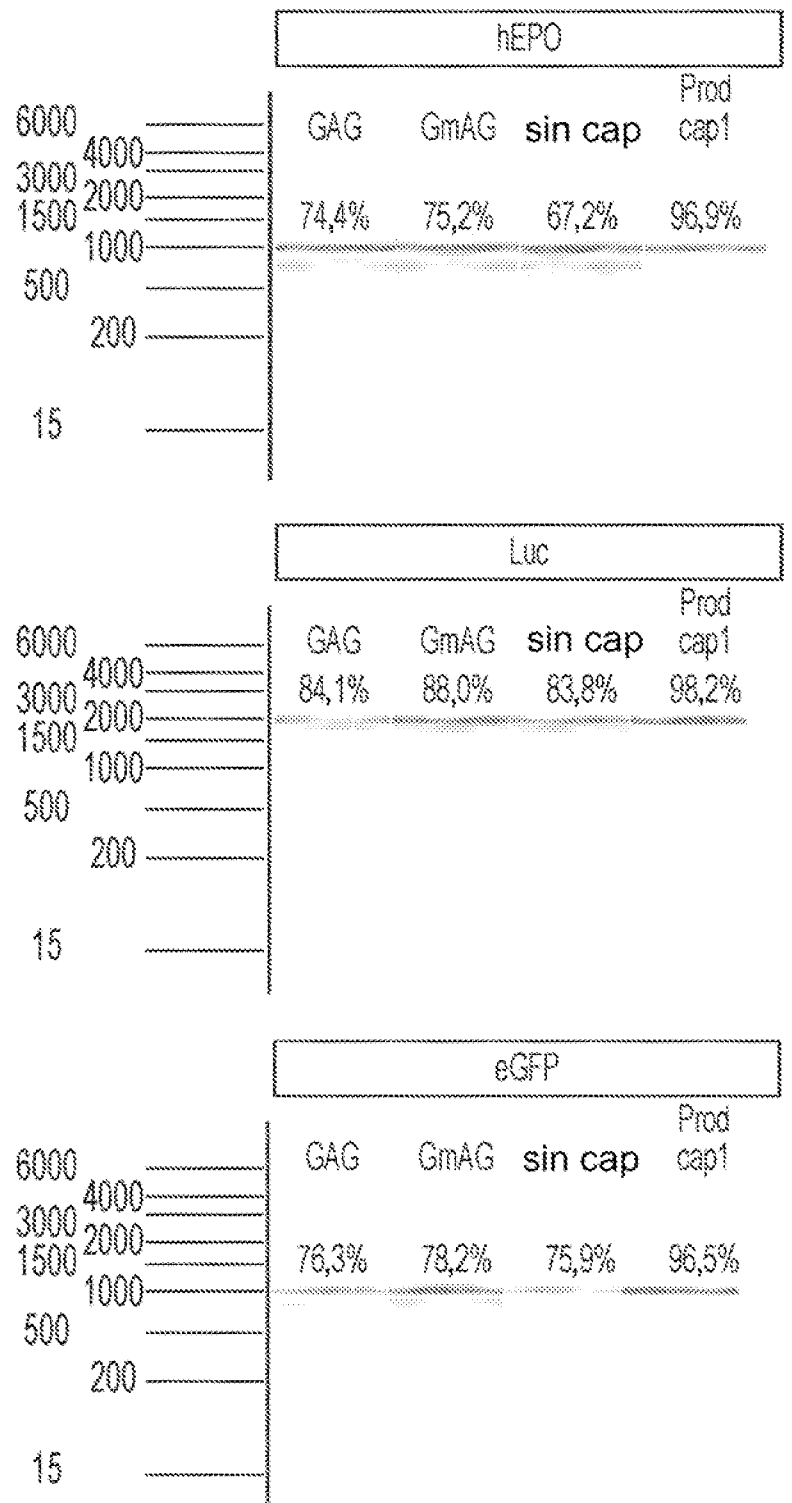


Figura 19B

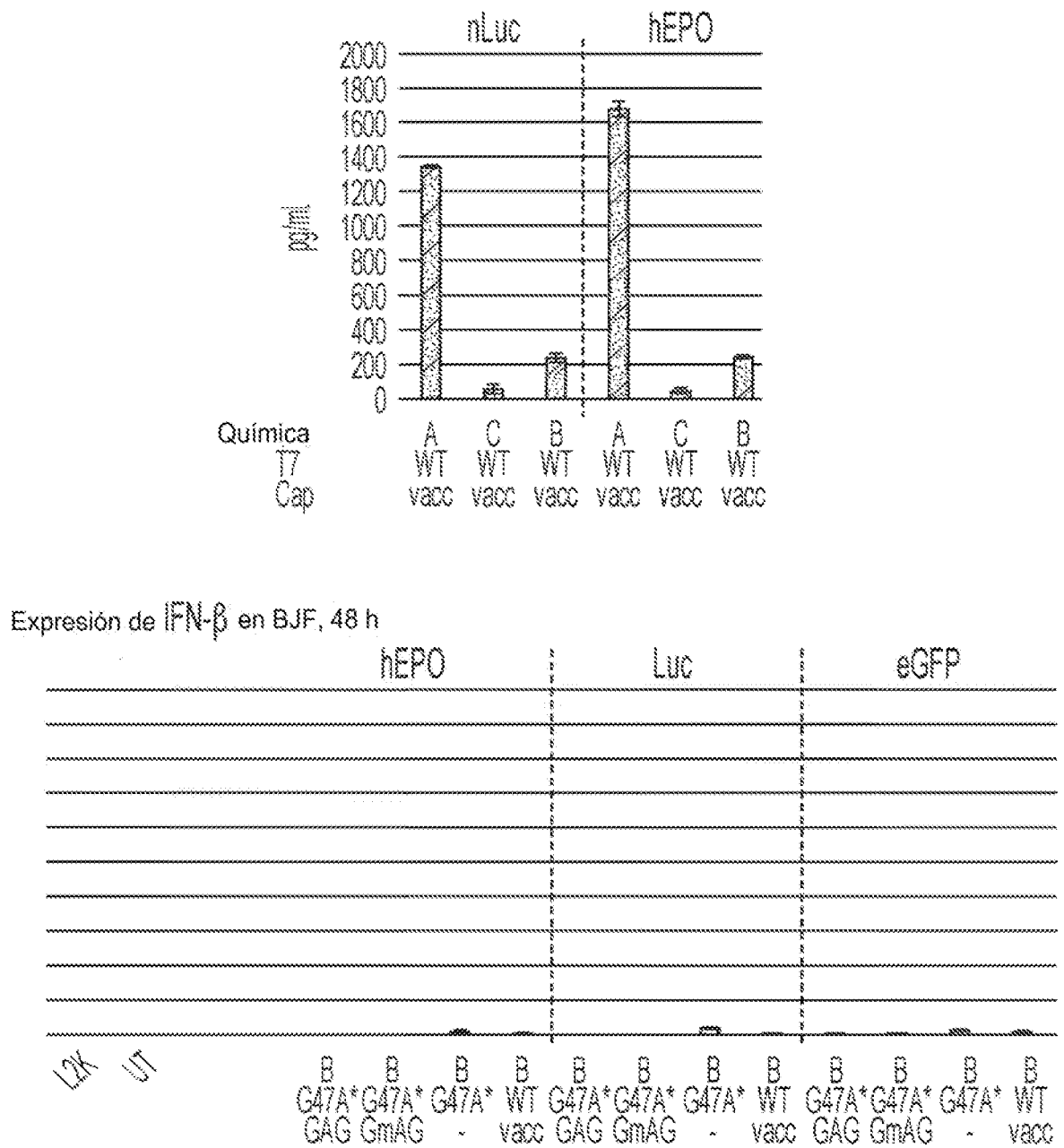


Figura 19C

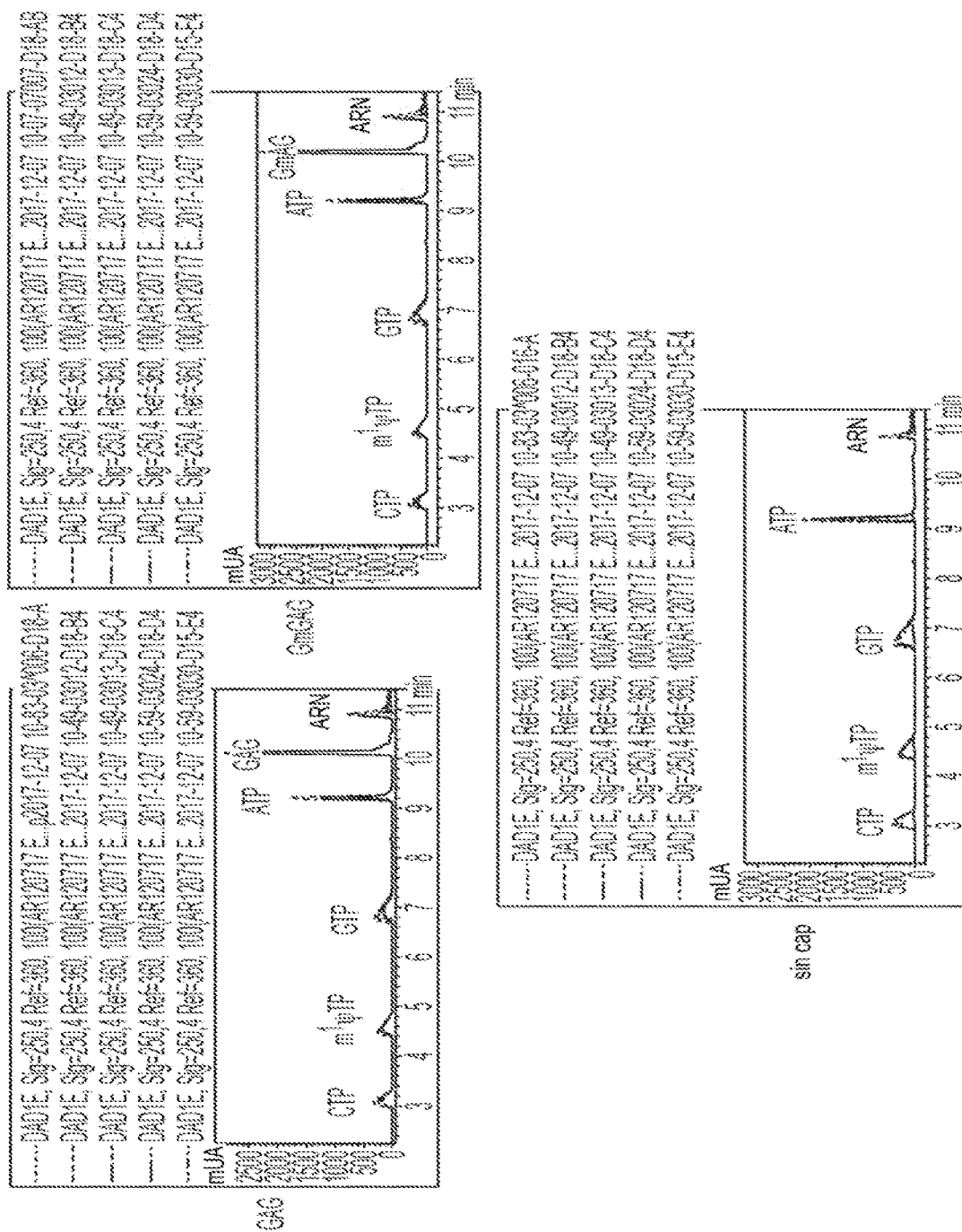


Figure 20A

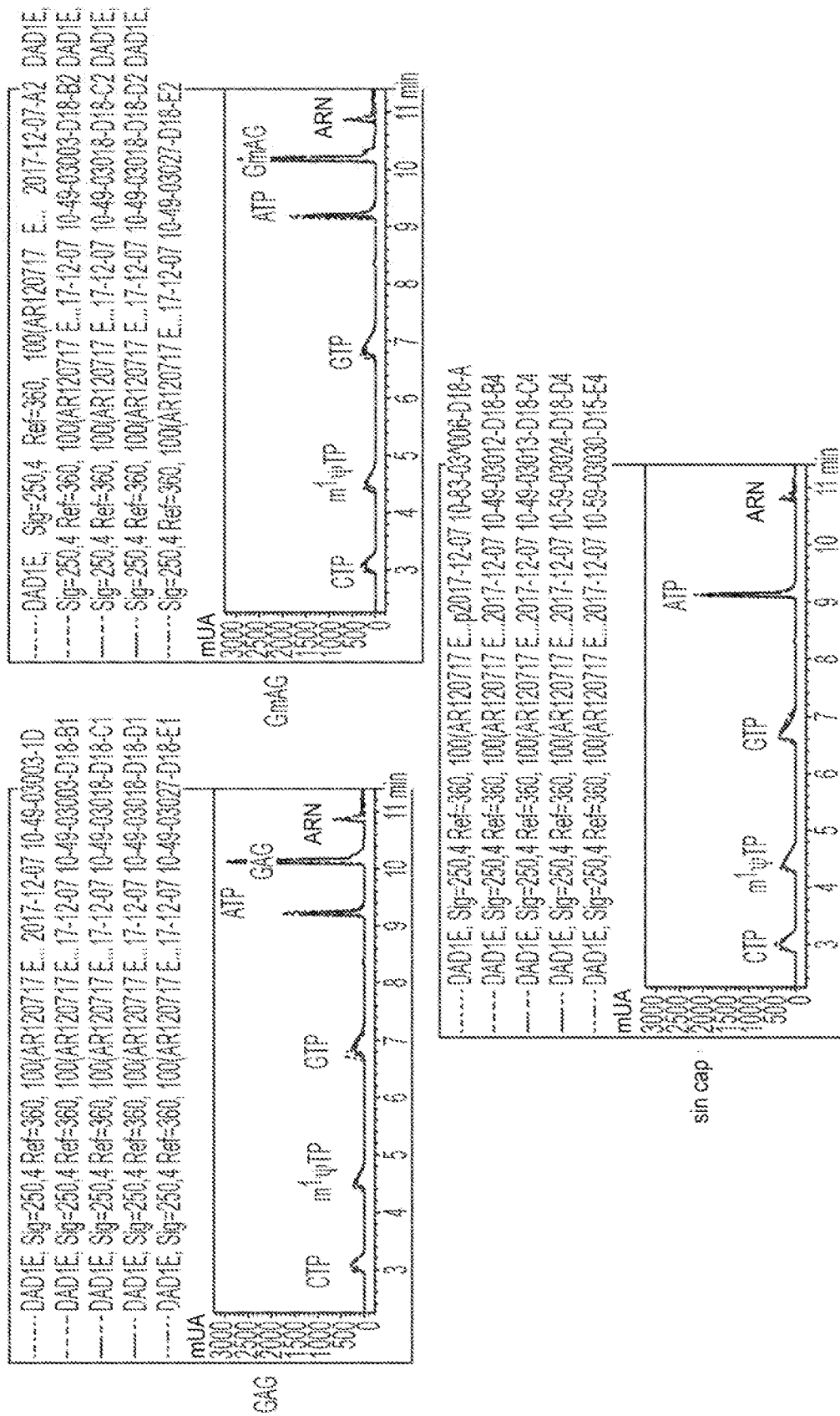


Figure 20B

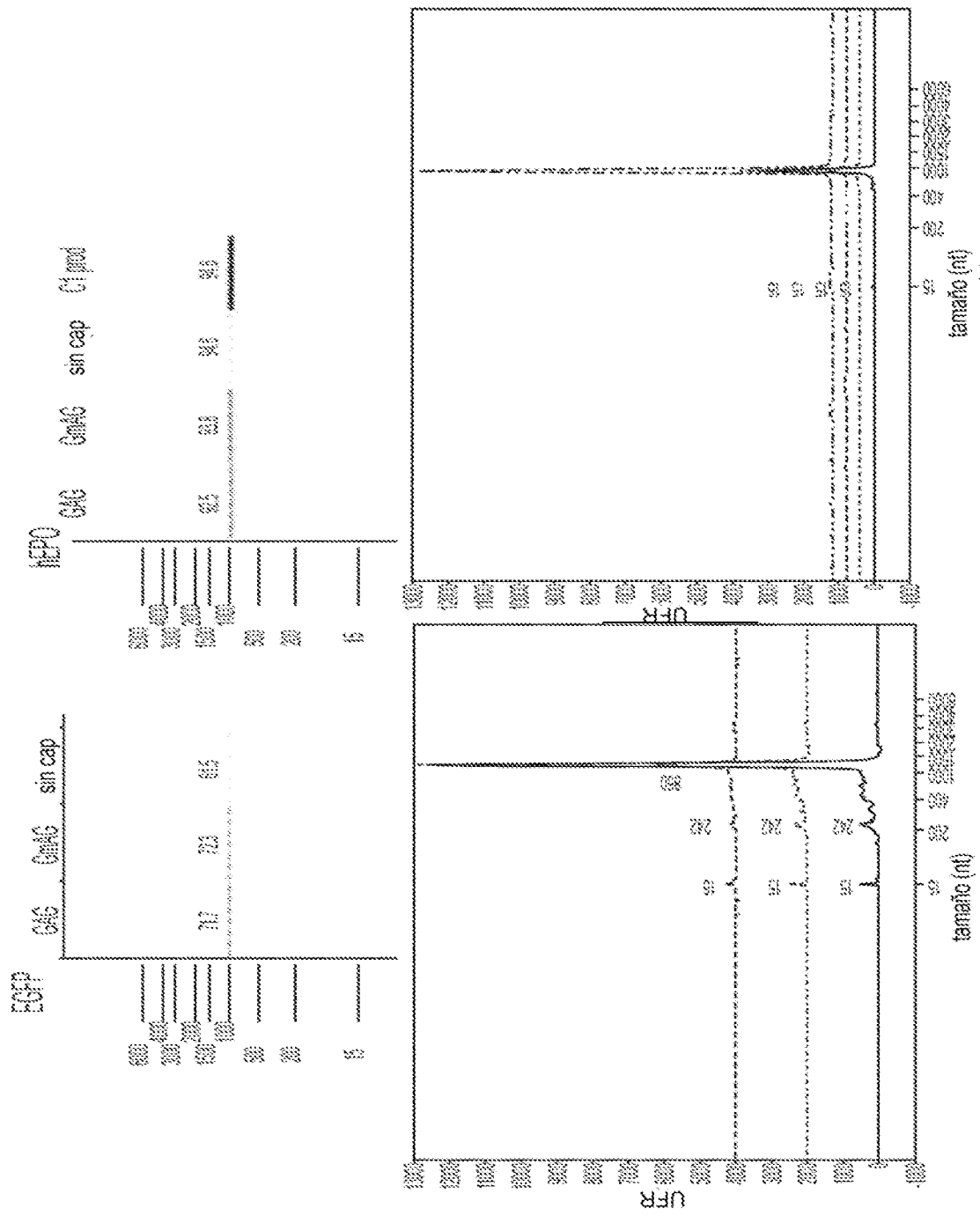


Figura 20C

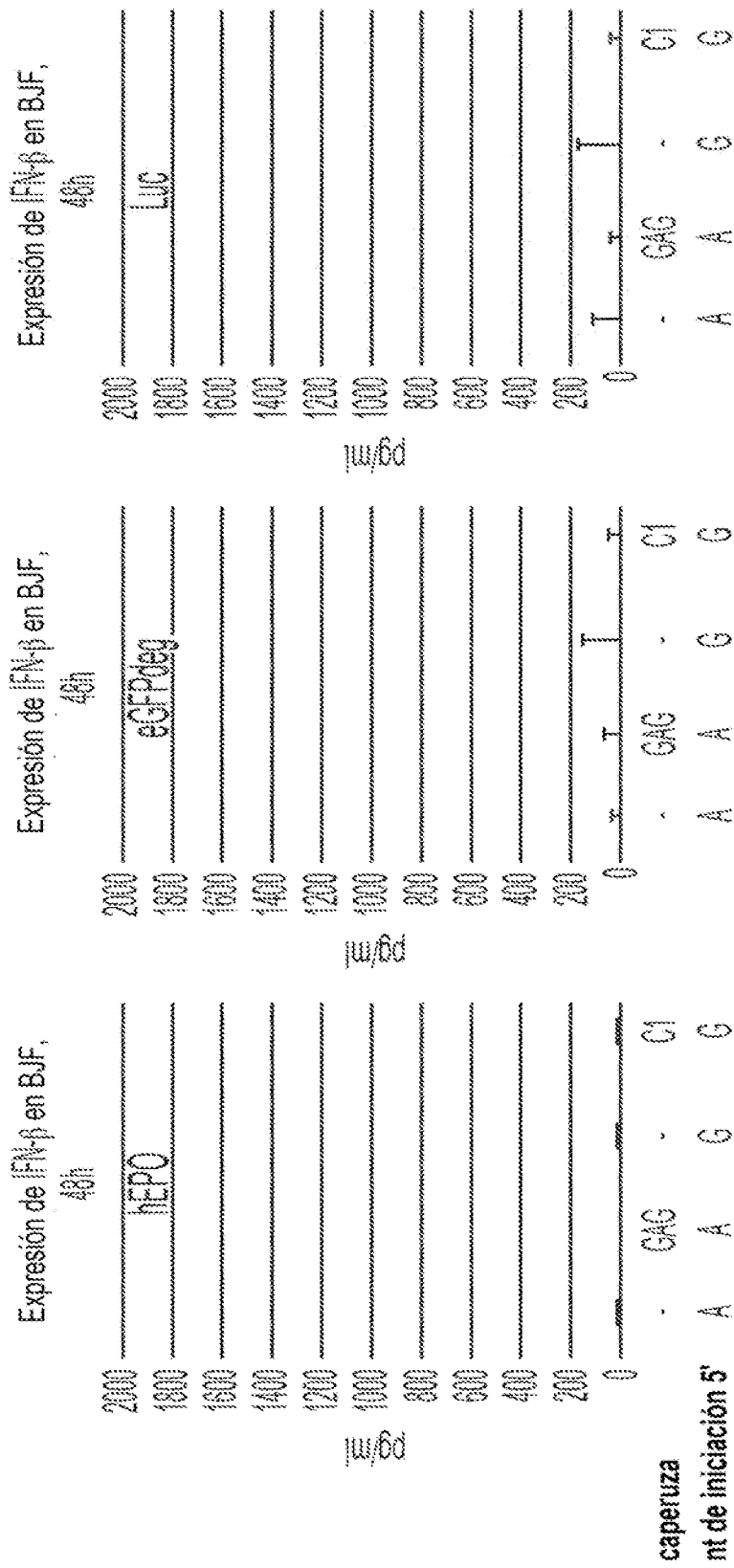


Figura 20D

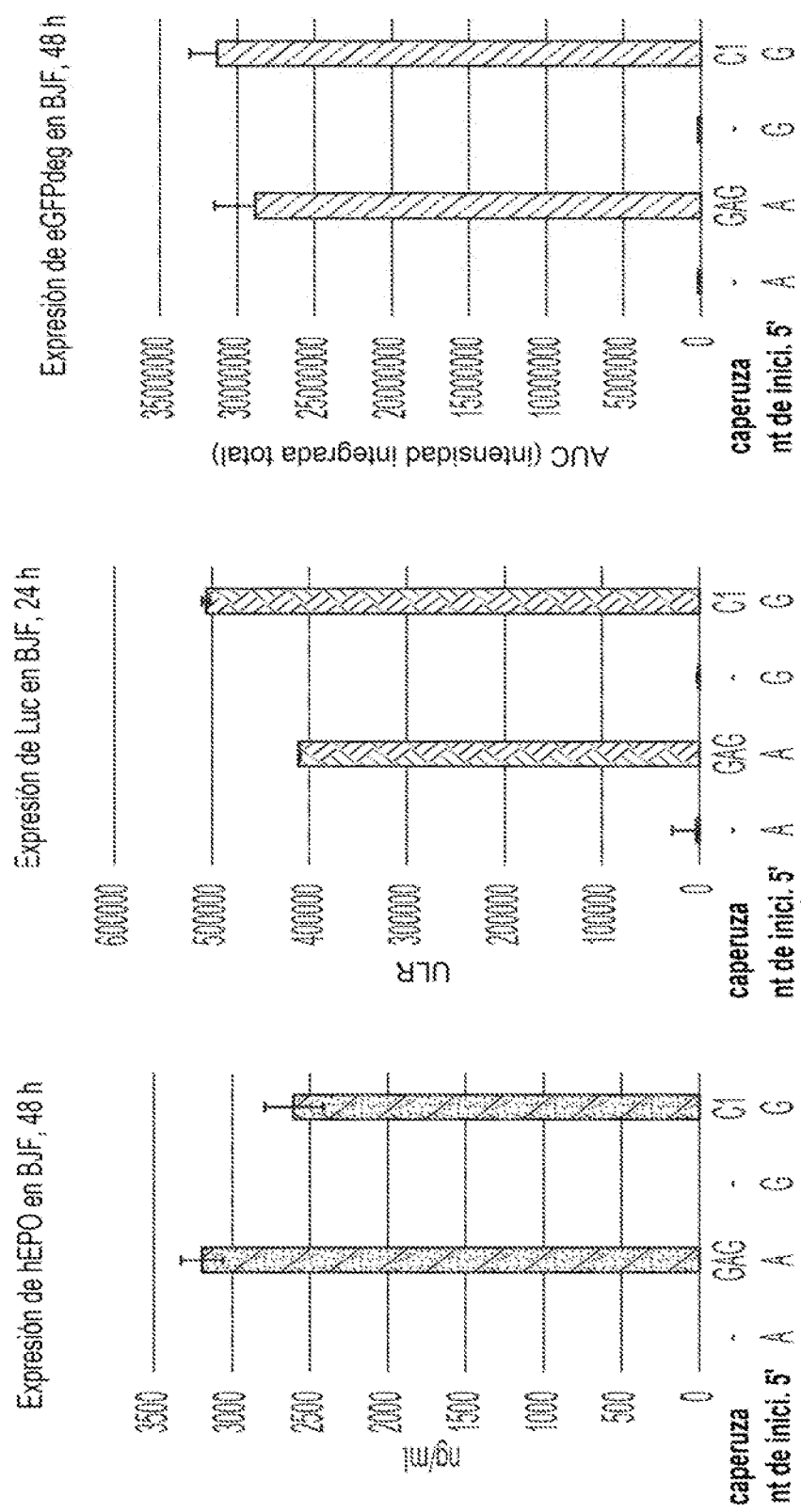


Figura 20E

Figura 20F

Figura 20G

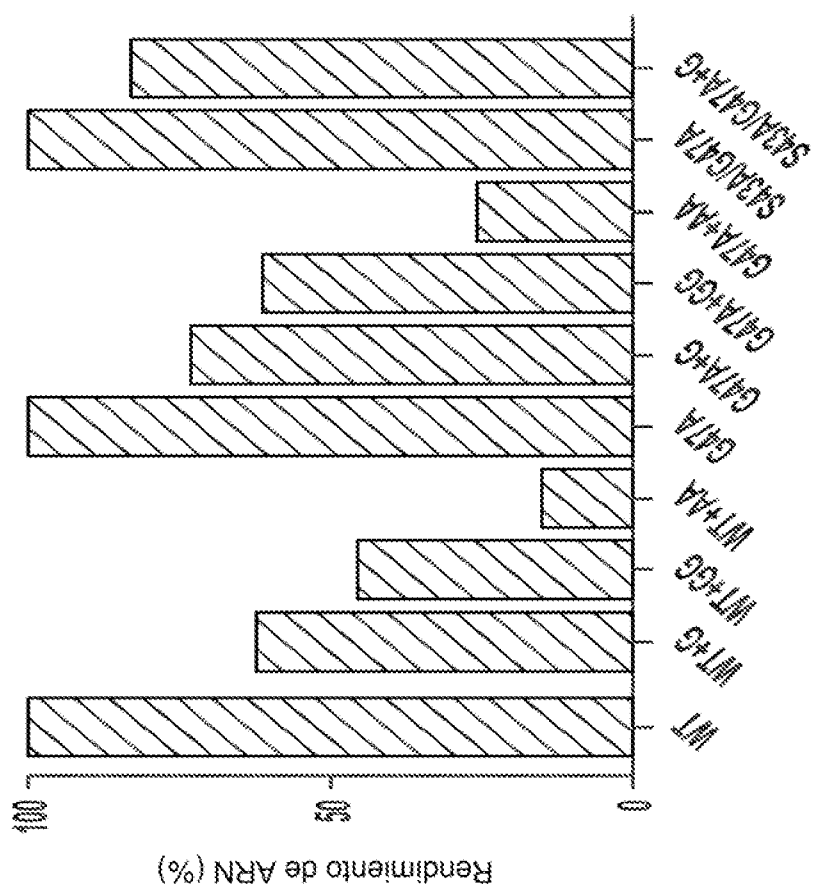


Figura 22

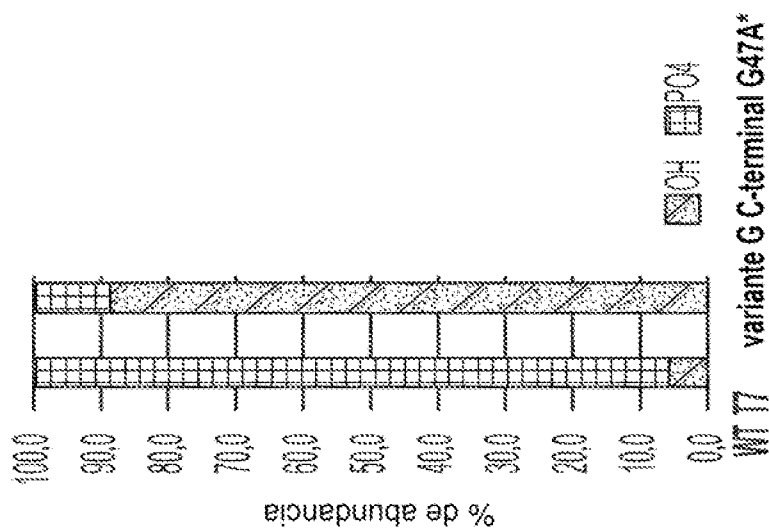


Figura 21

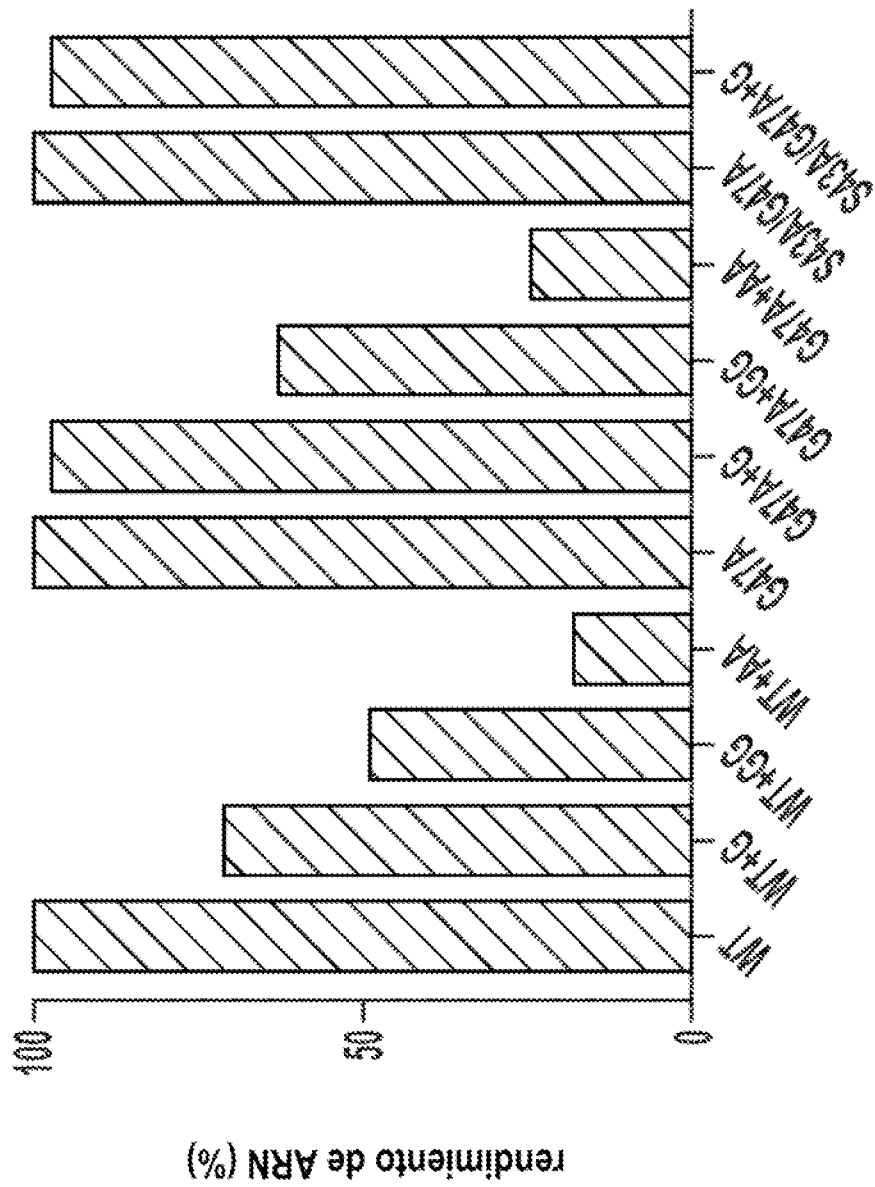
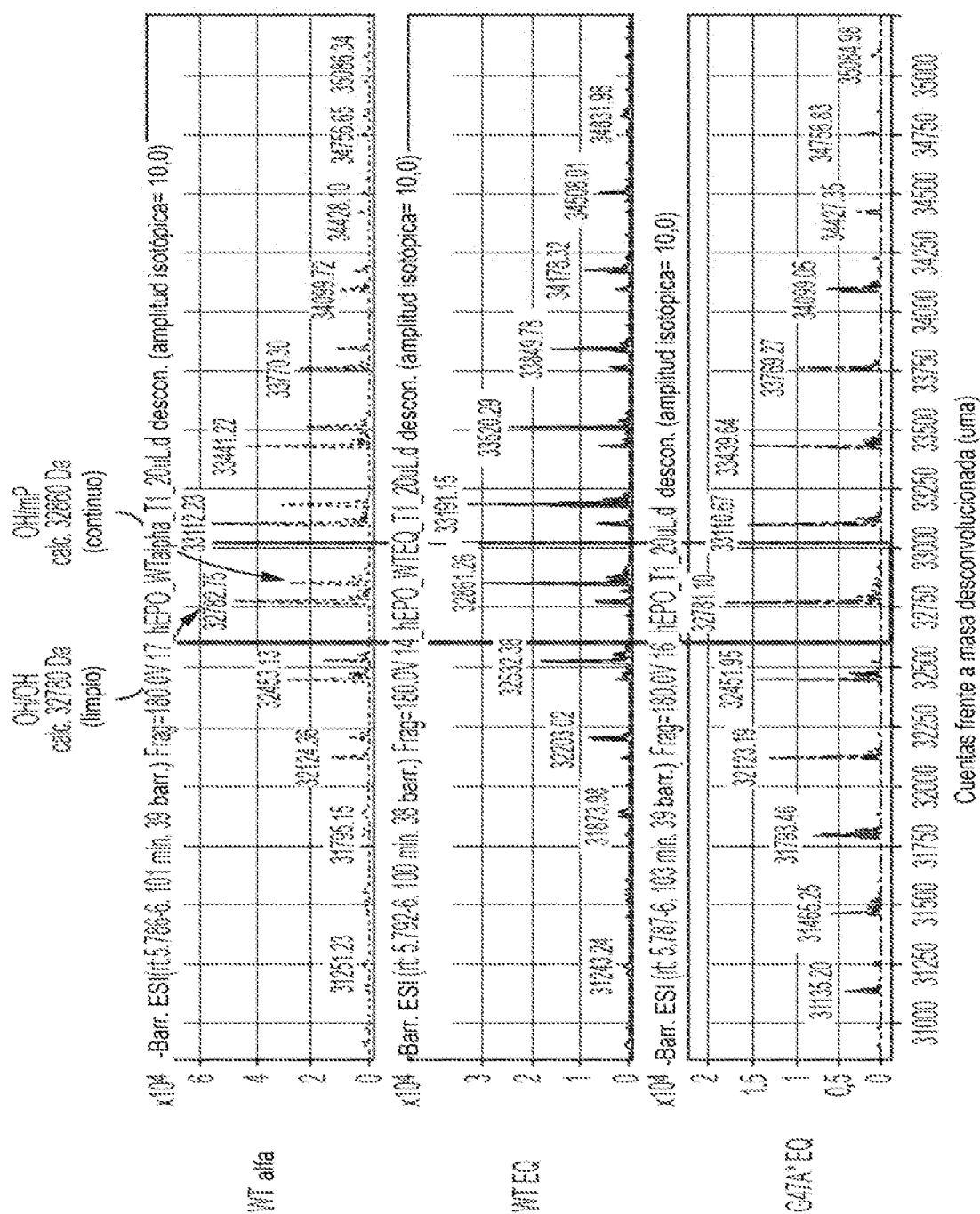


Figura 23



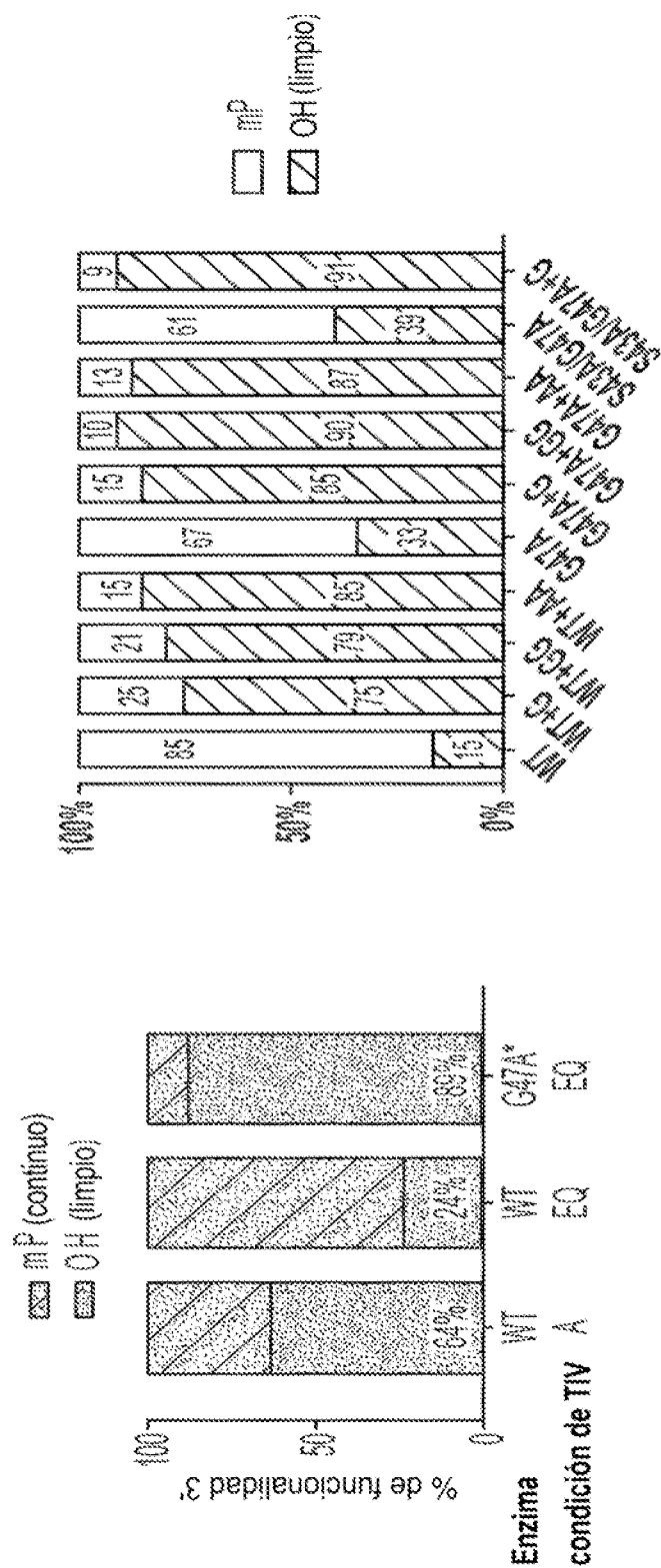


Figura 24C

Figura 24B

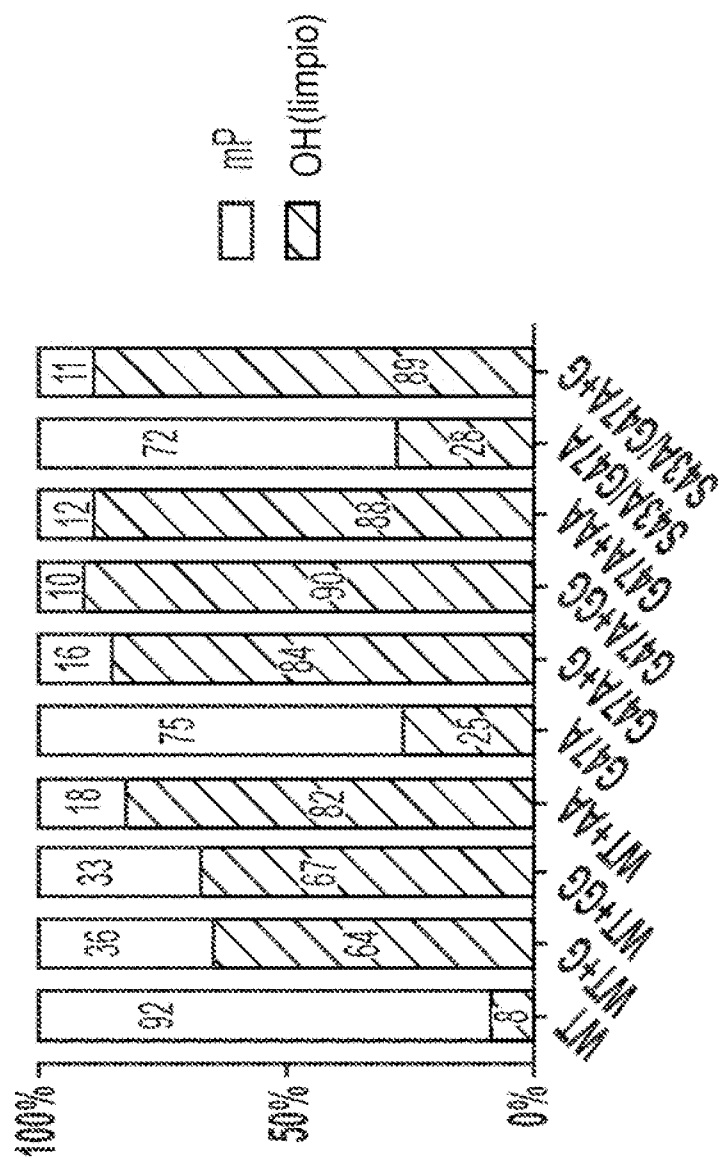


Figura 24D

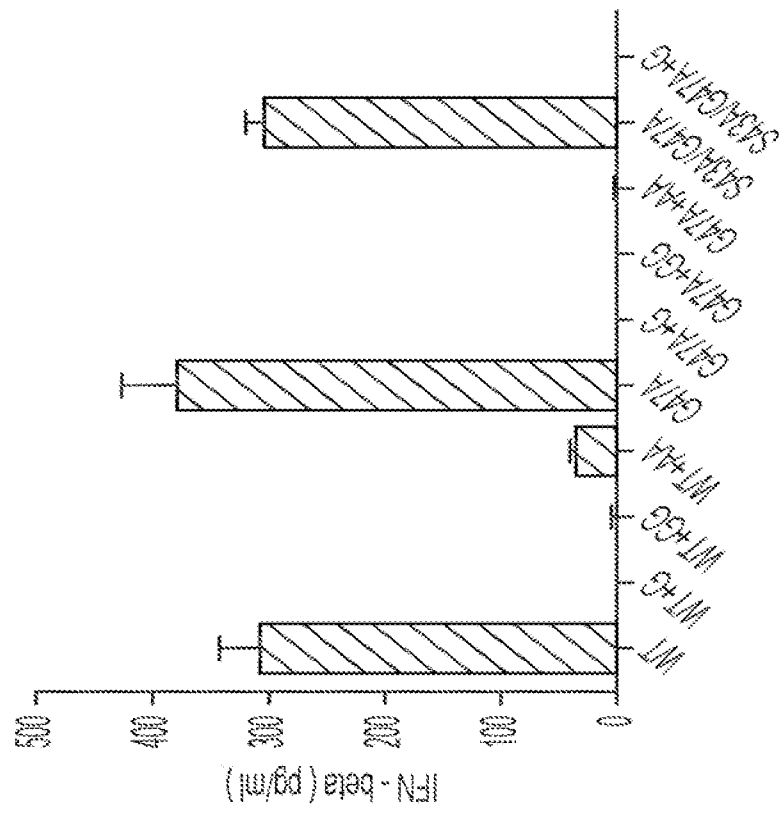


Figura 25B

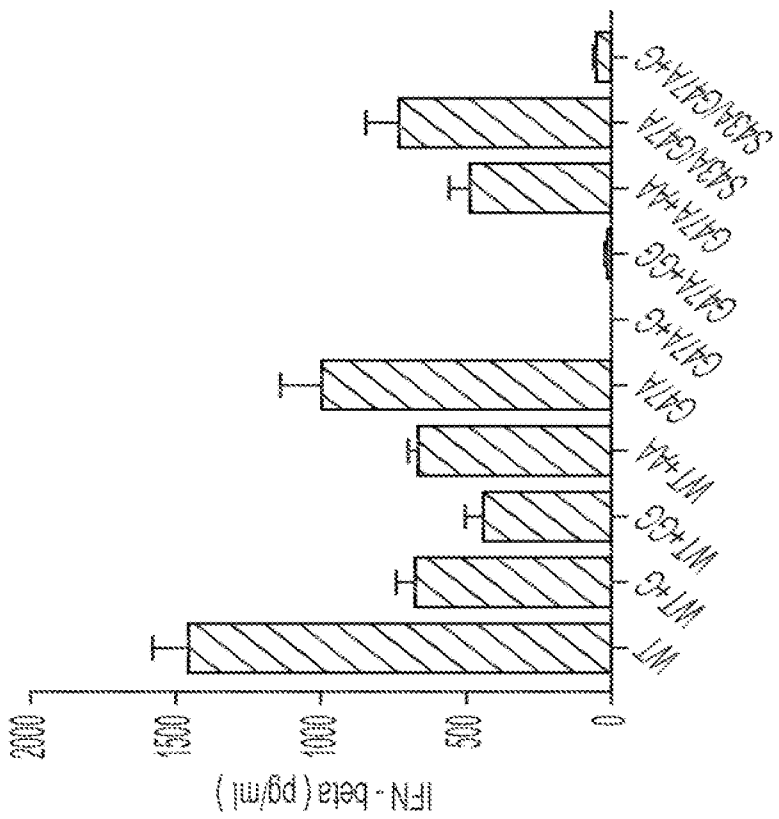


Figura 25A

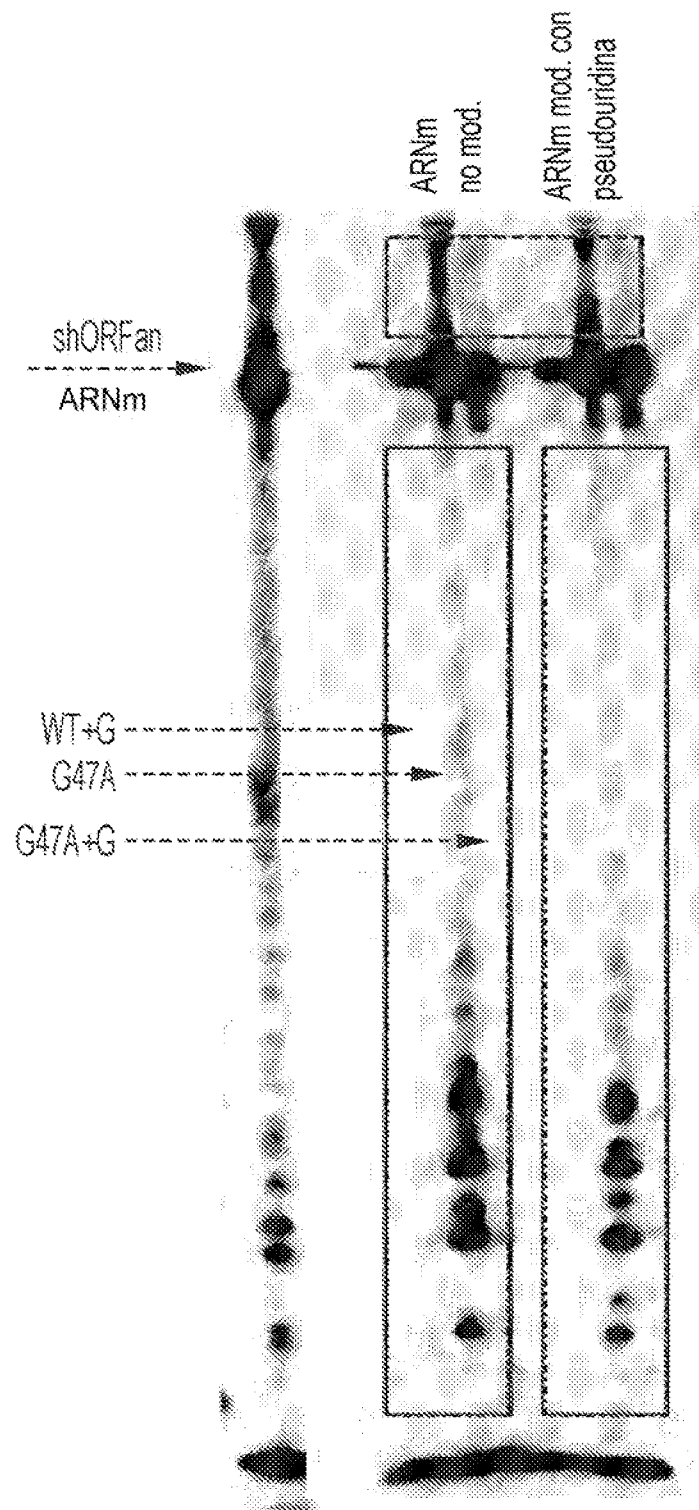


Figura 26A



Figura 26B

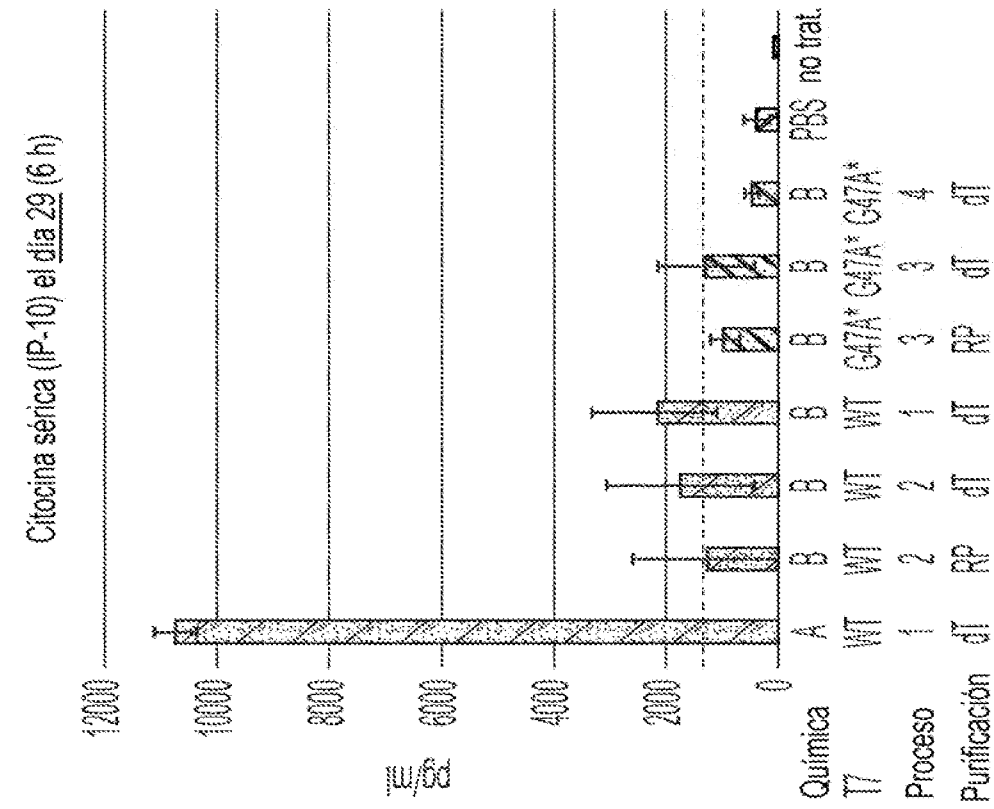
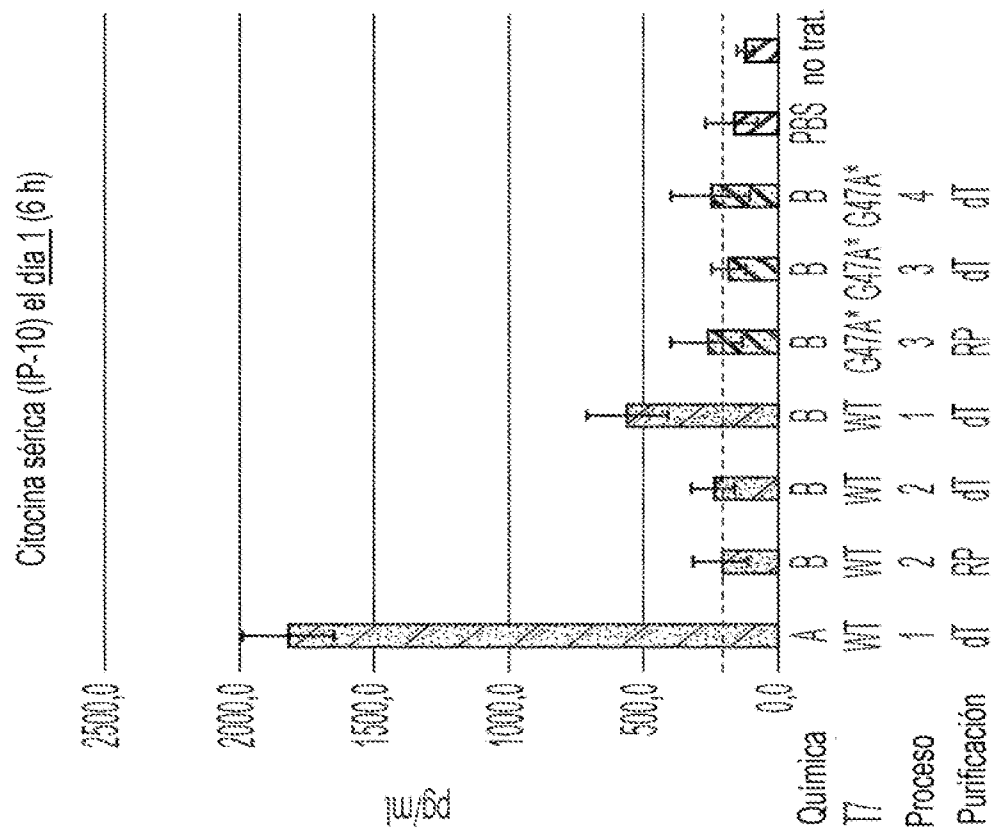
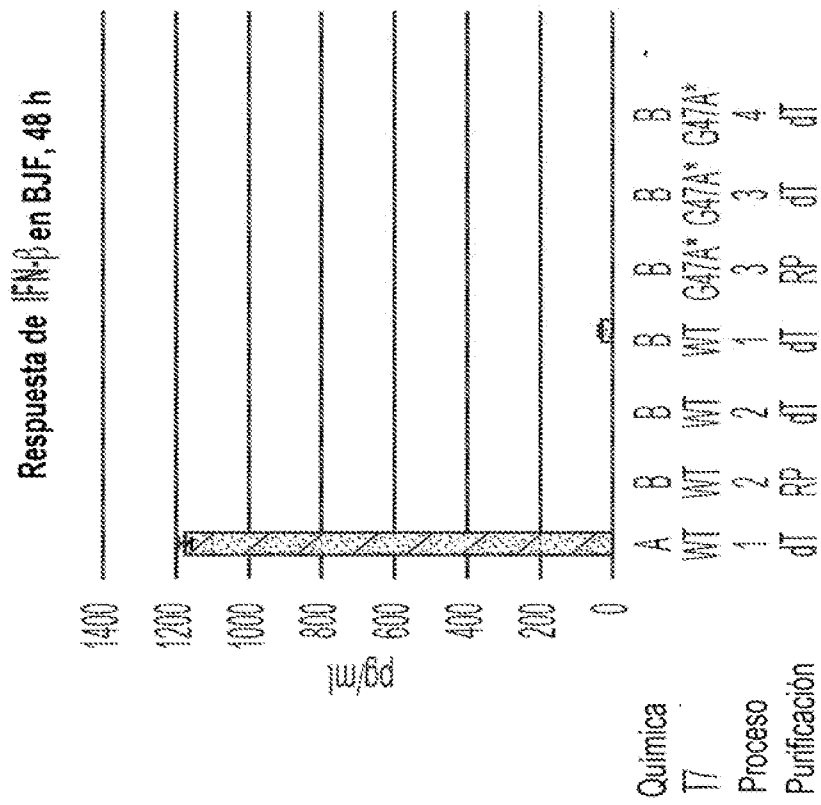
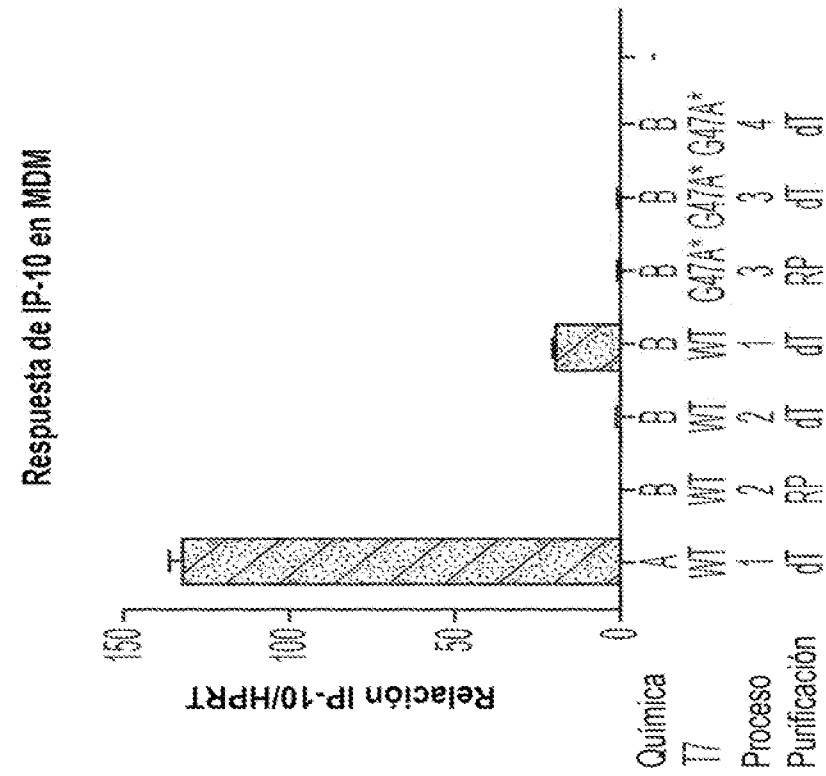


Figura 27A





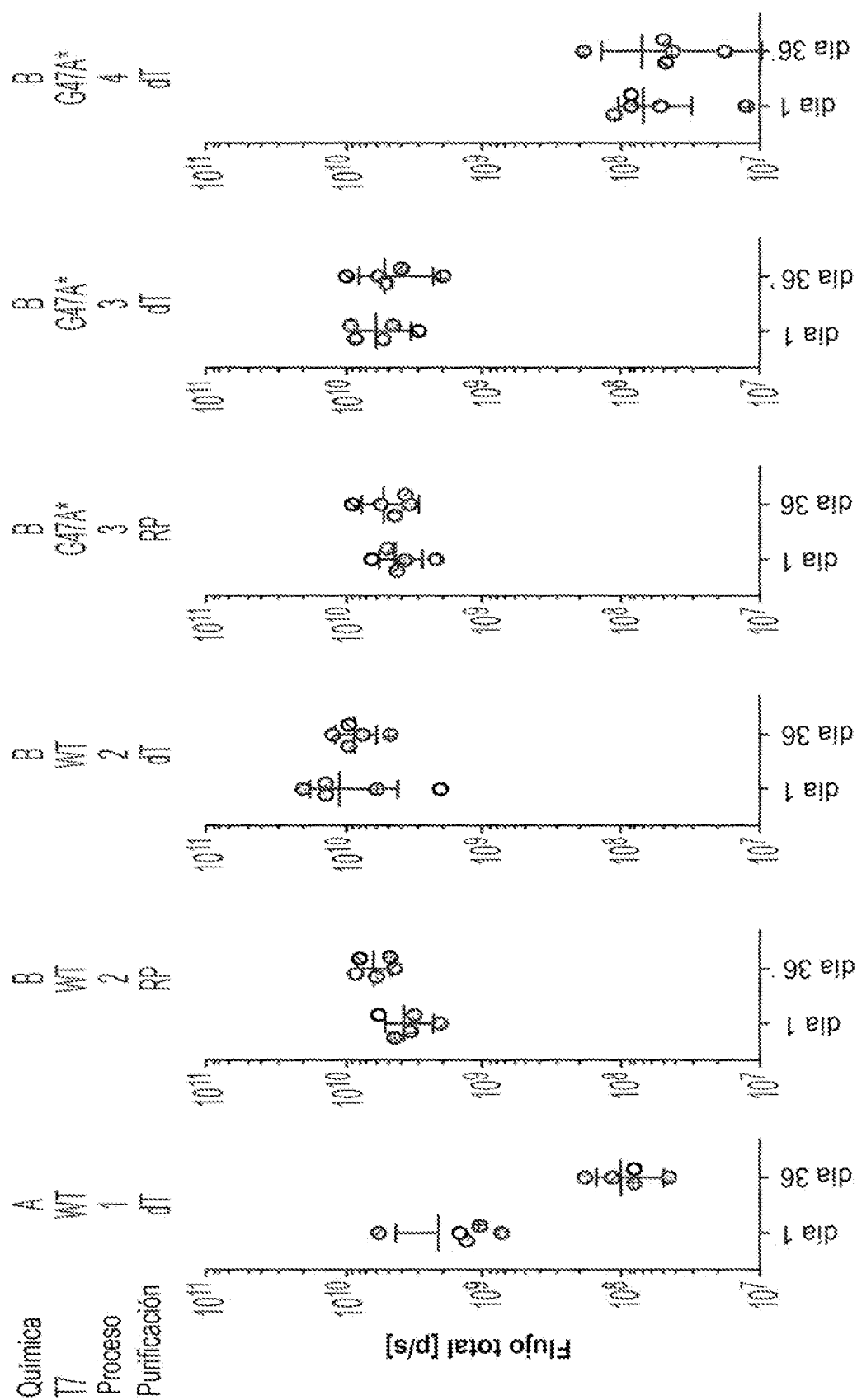


Figura 29

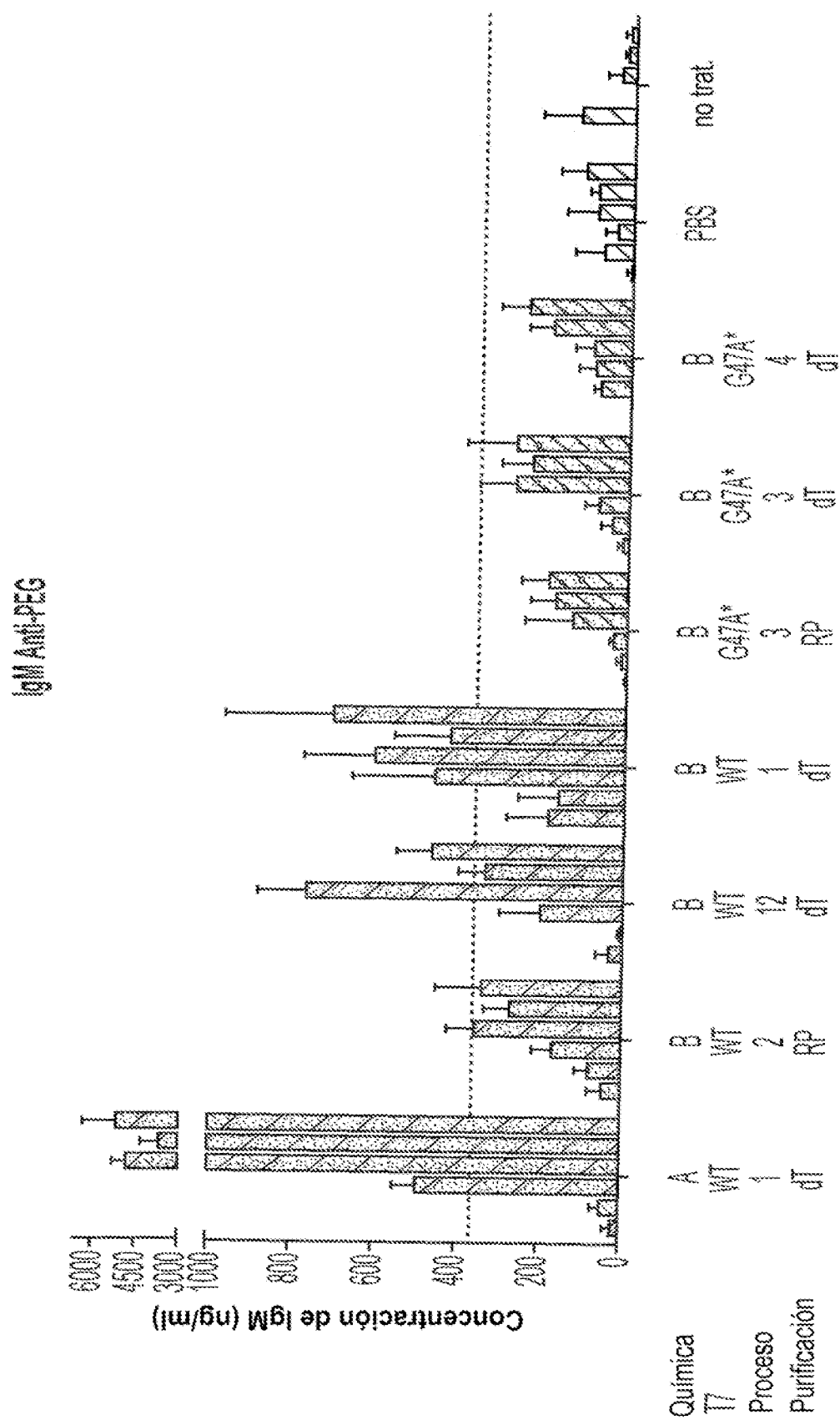


Figura 30

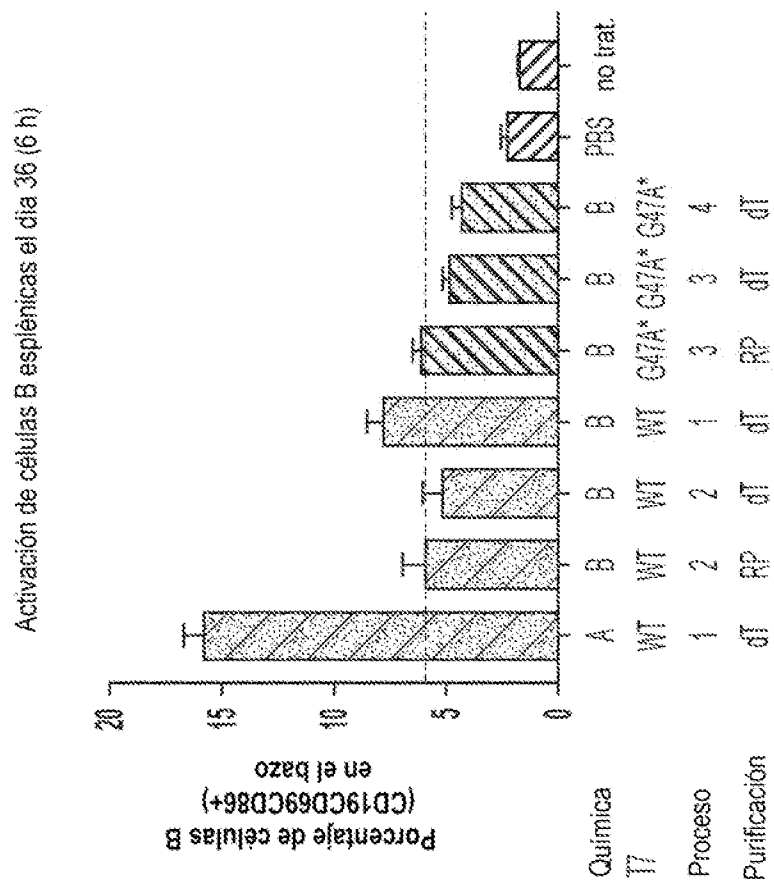


Figura 31

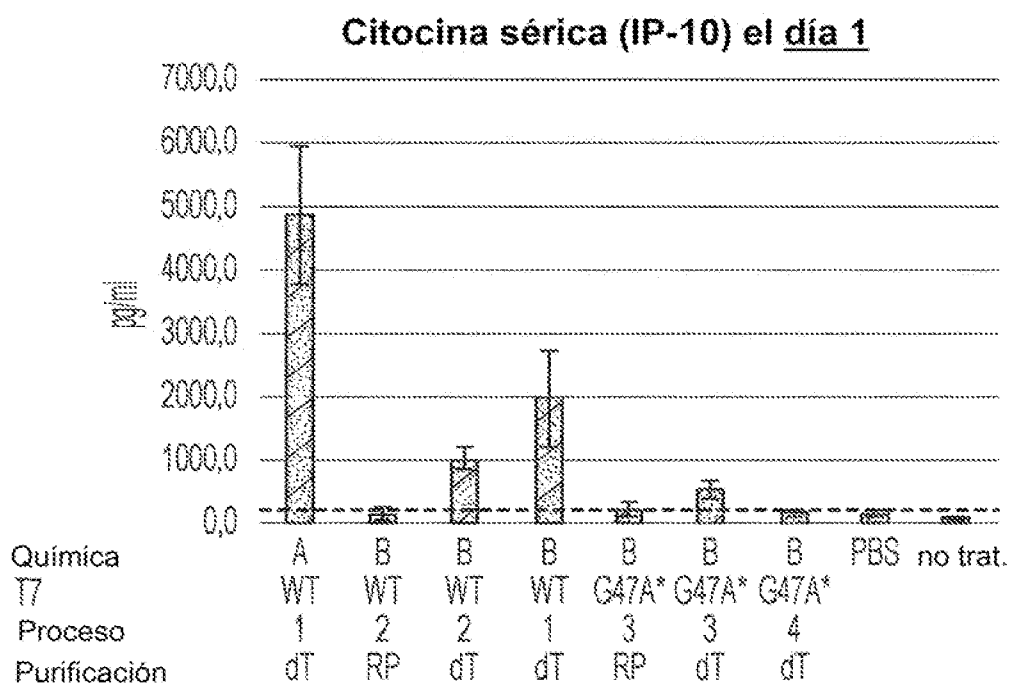


Figura 32A

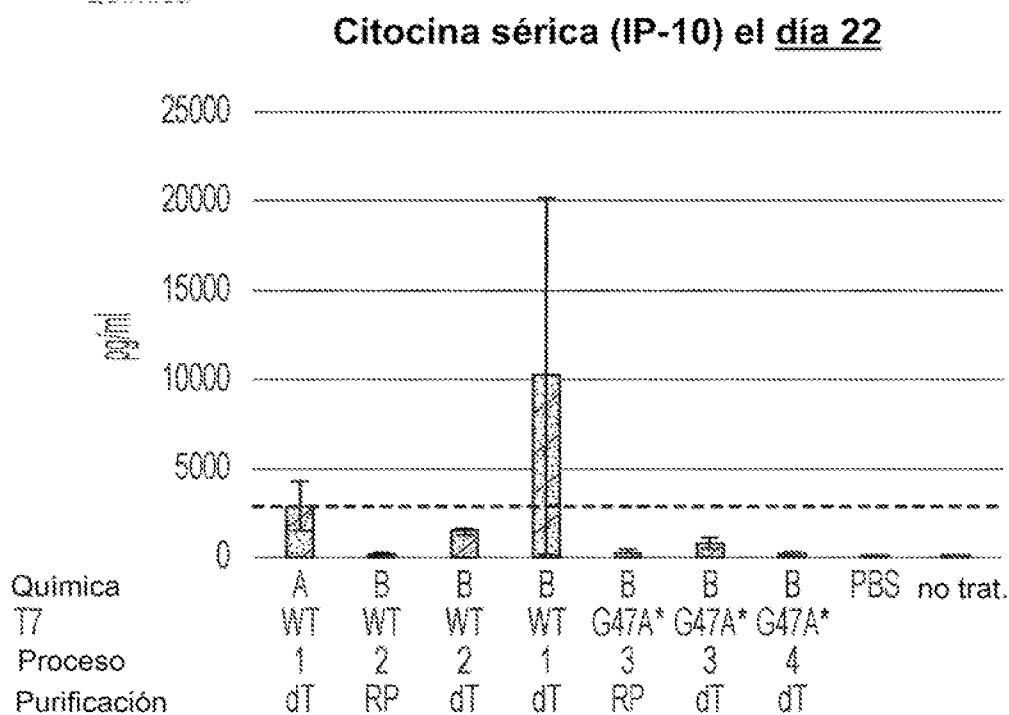


Figura 32B

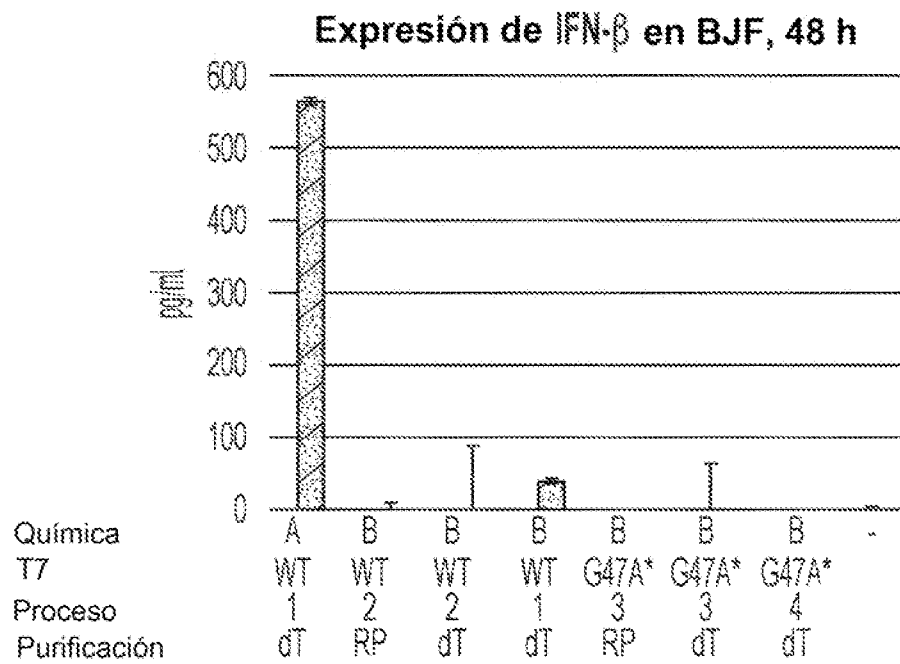


Figura 33A

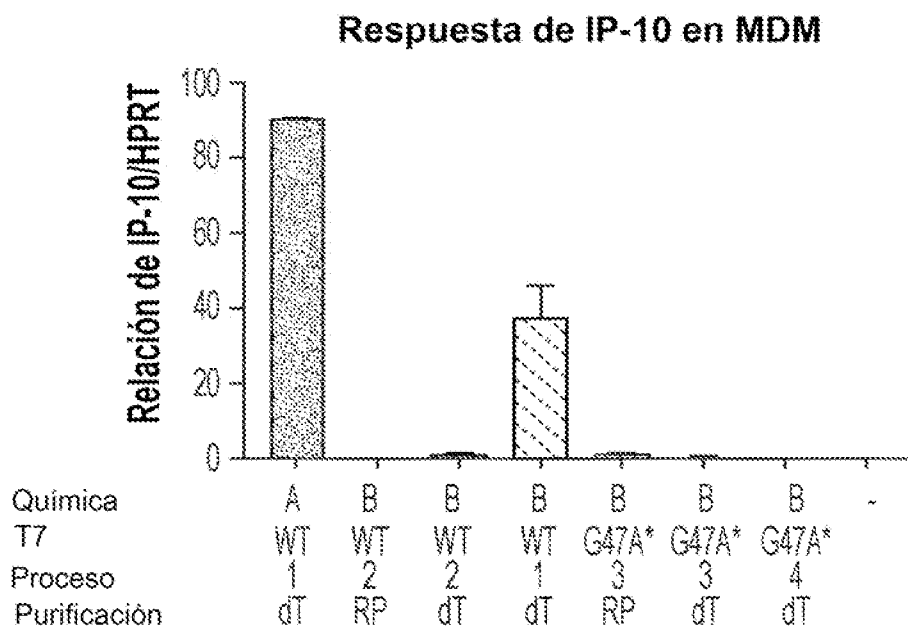


Figura 33B

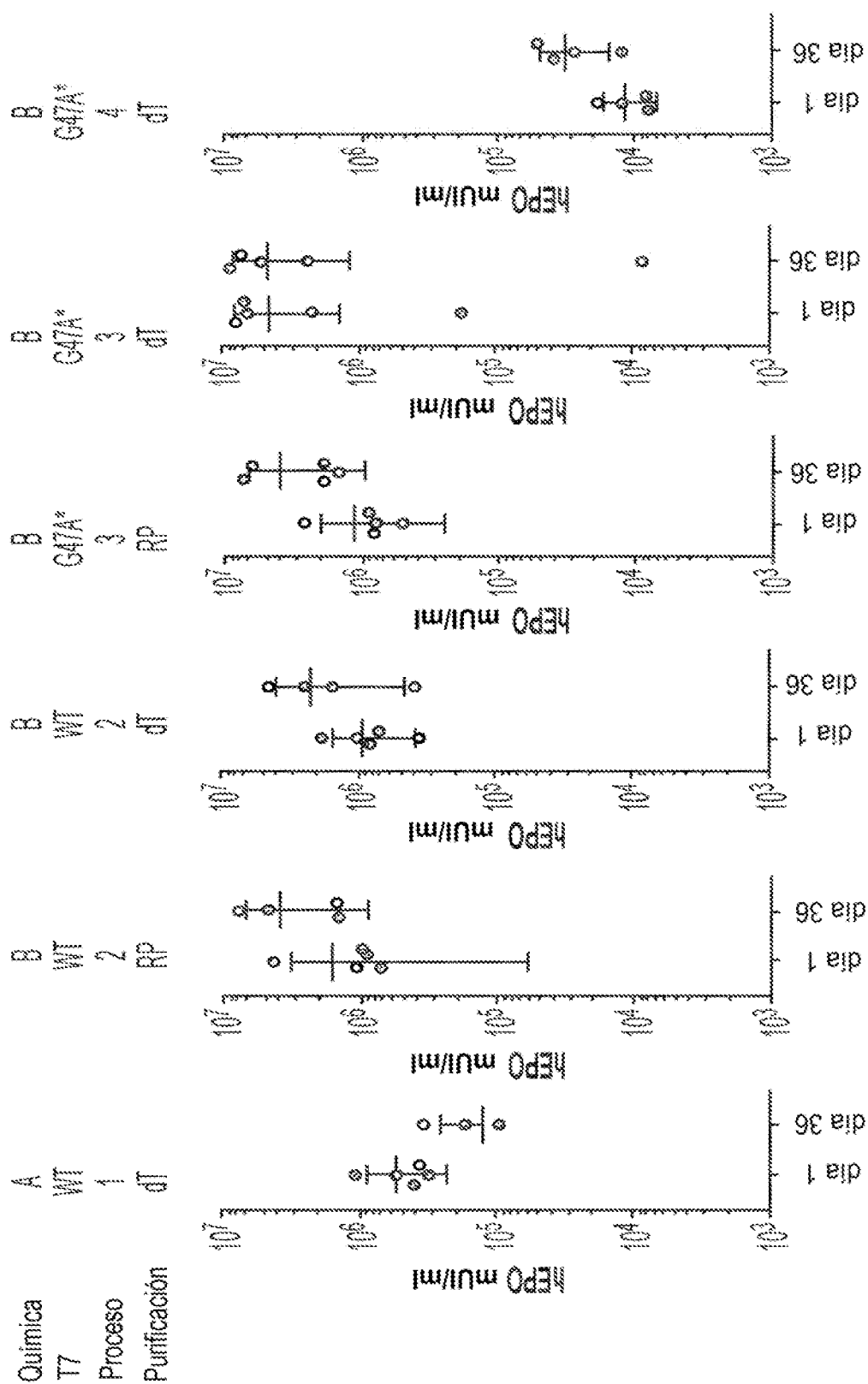


Figura 34

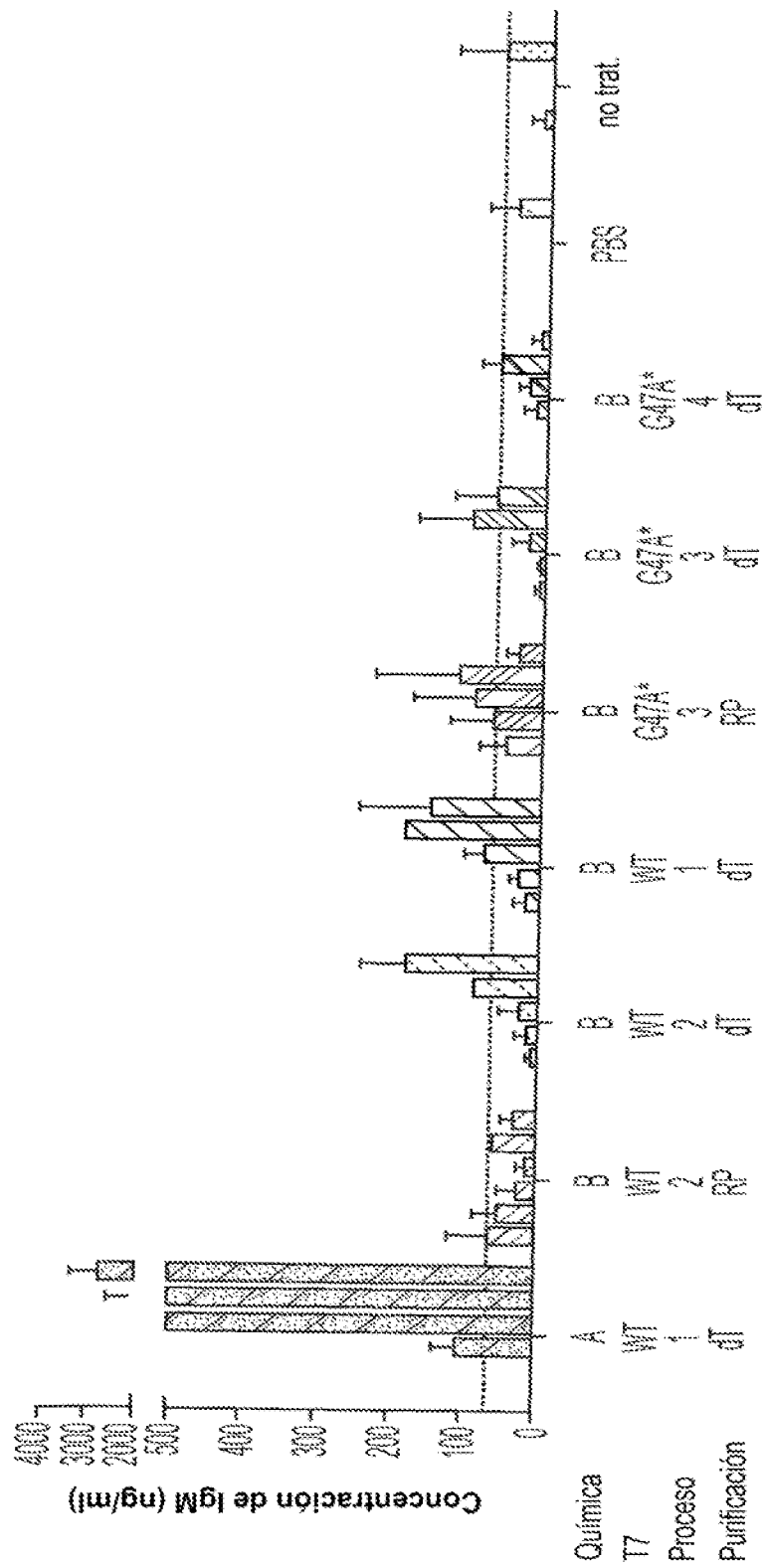


Figura 35

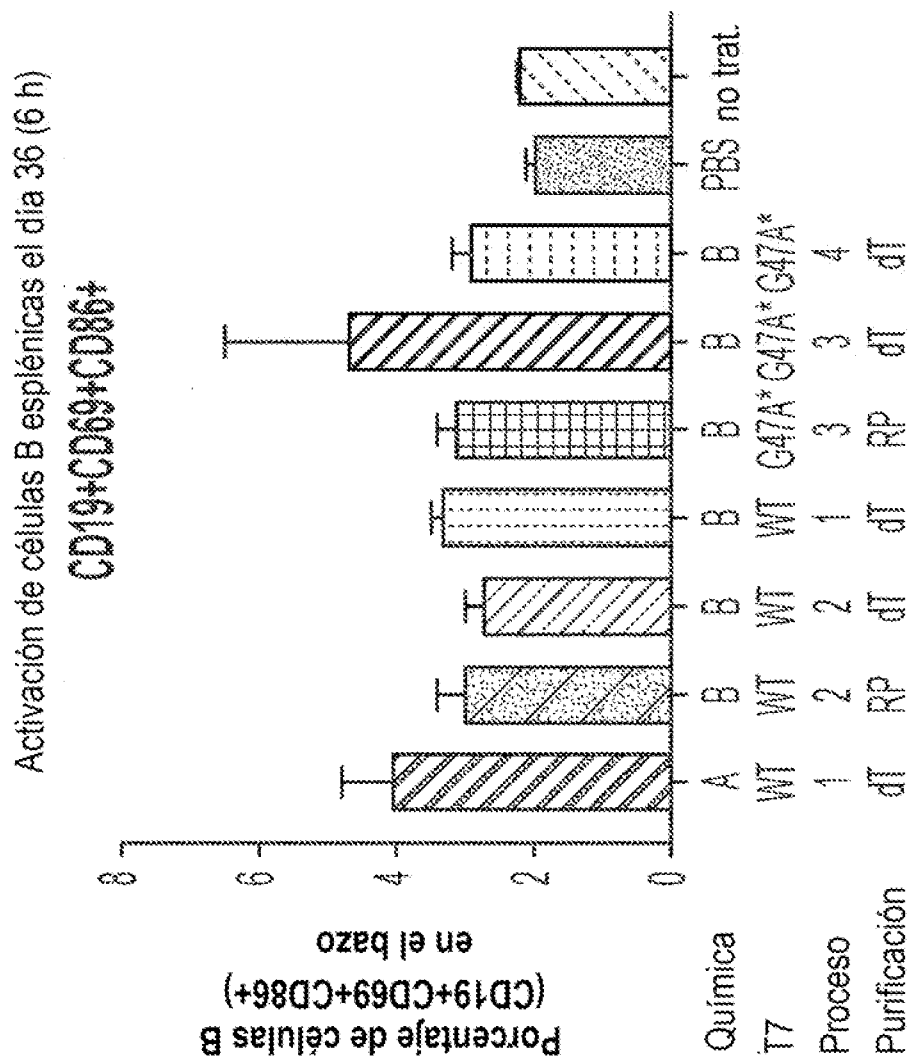


Figura 36

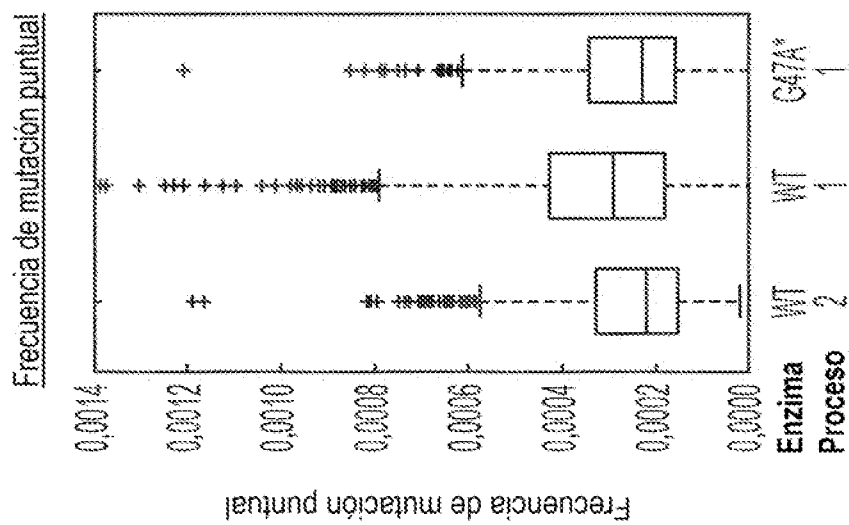


Figura 37B

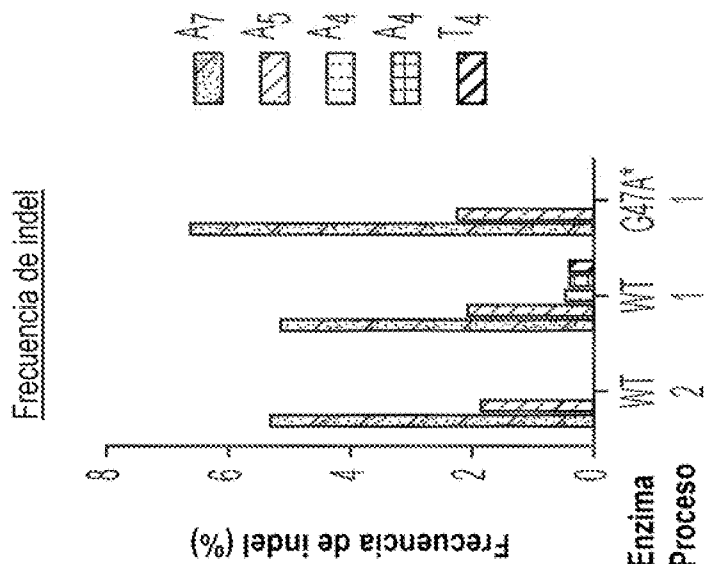


Figura 37A