



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 321 210**

(51) Int. Cl.:

**C12N 7/04** (2006.01)

**A61K 39/00** (2006.01)

**A61K 39/187** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05741681 .0**

(96) Fecha de presentación : **18.05.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1751276**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

(54) Título: **Vacuna que comprende un pestivirus atenuado.**

(30) Prioridad: **19.05.2004 DE 10 2004 025 452**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.06.2009**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.06.2009**

(73) Titular/es: **Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

(72) Inventor/es: **Meyers, Gregor;  
Ege, Andreas;  
Meyer, Christiane y  
Von Freyburg, Martina**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 321 210 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

Vacuna que comprende un pestivirus atenuado.

## 5 Antecedentes de la invención

## Campo técnico

La presente invención se refiere al sector de la salud animal y, en particular, a pestivirus atenuados, tal como virus de la diarrea viral bovina (VDVB).

## Información de antecedentes

Los pestivirus son agentes causantes de enfermedades económicamente importantes de animales en muchos países del mundo. Aislados de virus actualmente conocidos se han agrupado en cuatro especies diferentes que juntas forman un género dentro de la familia *Flaviviridae*.

I/II El virus de la diarrea viral bovina (VDVB) tipo 1 (VDVB-1) y tipo 2 (VDVB-2) causan la diarrea viral bovina (DVB) y enfermedad de la mucosa (EM) en ganado vacuno (Baker, 1987; Moennig y Plagemann, 1992; Thiel *et al.*, 1996). La división de VDVB en 2 especies se basa en diferencias significativas al nivel de secuencias genómicas (resumidas en Heinz *et al.*, 2000) que también son obvias a partir de reacciones de anticuerpos neutralizantes cruzadas limitadas (Ridpath *et al.* 1994).

III El virus de la fiebre porcina clásica (VFPC), antiguamente denominado virus del cólera porcino, es el responsable de la fiebre porcina clásica (FPC) o cólera porcina (CP) (Moennig y Plagemann, 1992; Thiel *et al.*, 1996).

IV El virus de la enfermedad de la frontera (VEF) se encuentra, típicamente, en ovejas y provoca la enfermedad de la frontera (EF). Tras la infección intrauterina de corderos con VEF, pueden nacer corderos persistentemente infectados que son débiles y que muestran distintas deformidades entre las que el síndrome de la “coctelera melenuda” es el mejor conocido (Moennig y Plagemann, 1992; Thiel *et al.*, 1996).

Los pestivirus son pequeños virus con cubierta con un genoma de ARN de cadena sencilla de polaridad positiva que carecen de secuencias tanto 5' cap como 3' poli(A). El genoma viral codifica una poliproteína de aproximadamente 4000 aminoácidos que da lugar a productos de escisión final mediante tratamiento co- y post-traducción que implican proteasas celulares y virales. Las proteínas virales están dispuestas en la poliproteína en el orden NH<sub>2</sub>-N<sup>pro</sup>-C-E<sup>ms</sup>-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-000H (Lindenbach y Rice, 2001). La proteína C (= proteína del núcleo o de la cápsida) y las glicoproteínas E<sup>ms</sup>, E1 y E2 representan componentes estructurales del virión del pestivirus, según se demuestra para el VFPC (Thiel *et al.*, 1991). Esto también es cierto para el VDVB. Se encontró que E2, y en menor medida E<sup>ms</sup>, eran dianas para la neutralización de anticuerpos (Donis *et al.*, 1988; Paton *et al.*, 1992. van Rijn *et al.*, 1993; Weiland *et al.*, 1990,1992). E<sup>ms</sup> carece de un anclaje de la membrana típico y se secreta en cantidades considerables a partir de las células infectadas; se ha informado que esta proteína exhibe una actividad de RNasa (Hulst *et al.*, 1994; Schneider *et al.*, 1993; Windisch *et al.*, 1996). La función de esta actividad enzimática para el ciclo de vida viral es desconocida en la actualidad. La actividad enzimática depende de la presencia de dos tramos de aminoácidos conservados entre el pestivirus E<sup>ms</sup> y diferentes RNasas conocidas de origen vegetal y fúngico. Estas dos secuencias conservadas contienen un residuo histidina (Schneider *et al.*, 1993). El intercambio de cada uno de estos residuos por lisina en la proteína E<sup>ms</sup> de una cepa de vacuna contra el VFPC resultó en la destrucción de la actividad de RNasa (Hulst *et al.*, 1998). La introducción de estas mutaciones en el genoma de la cepa de vacuna contra el VFPC no influía sobre la viabilidad viral ni sobre las propiedades de crecimiento, pero condujo a un virus que exhibe un fenotipo citopatógeno (Hulst *et al.*, 1998). De manera similar, Meyers *et al.* demostró que una variante RNasa negativa de la cepa virulenta Alfort/Tübingen del VFPC era totalmente viable. Sin embargo, el respectivo mutante del virus no mostró un fenotipo citopatógeno (Meyers *et al.*, 1999).

N<sup>pro</sup> representa la primera proteína codificada por el largo marco de lectura abierto en el ARN del pestivirus. N<sup>pro</sup> representa una proteína no estructural que tiene una actividad de proteasa y que se escinde por sí misma de la poliproteína naciente (Stark *et al.*, 1993; Wiskerchen *et al.*, 1991), presumiblemente ya durante la traducción. N<sup>pro</sup> es una cisteína proteasa (Rümenapf *et al.*, 1998), que no es esencial para la replicación del virus (Tratschin *et al.*, 1998). Recientemente, se ha demostrado que N<sup>pro</sup> interfiere de algún modo con la defensa celular antiviral, de modo que se puede sacar la hipótesis de modular el sistema inmune dentro de un huésped infectado (Rüggli *et al.*, 2003). Mayer y colaboradores presentaron indicios de una atenuación del VFPC como consecuencia de una delección del gen N<sup>pro</sup> (Mayer *et al.*, 2004).

Las presentes vacunas contra el VDVB para la prevención y el tratamiento de infecciones por VDVB siguen teniendo inconvenientes (Oirschot *et al.* 1999). Vacunas contra el VDVB-1 proporcionan sólo una protección parcial frente a una infección por VDVB-2, y las madres vacunadas pueden producir terneros que están persistentemente infectados con VDVB-2 virulento (Bolin *et al.*, 1991, Ridpath *et al.*, 1994). Este problema se debe probablemente a la gran diversidad antigénica entre cepas de tipo 1 y tipo 2 que es lo más marcada en la glicoproteína E2, el antígeno principal para la neutralización del virus (Tijssen *et al.*, 1996). La mayoría de los anticuerpos monoclonales contra cepas del tipo 1 no pueden unirse a virus del tipo 2 (Ridpath *et al.*, 1994).

Las vacunas que comprenden virus atenuados o muertos o proteínas virales expresadas en sistemas de expresión heterólogos han sido generadas para el VFPC y el VDVB y actualmente se utilizan. Las vacunas muertas (virus entero inactivado) o vacunas subunidad (proteínas virales convencionalmente purificadas o heterológamente expresadas) son, con mucha frecuencia, inferiores a las vacunas vivas en su eficacia para producir una respuesta inmunitaria totalmente protectora, incluso en presencia de adyuvantes.

No se conoce la base estructural de la atenuación de VDVB, utilizados como vacunas vivas. Estas vacunas, a pesar de estar atenuadas, están, con mucha frecuencia, asociadas a problemas de seguridad. Los virus vacunales pueden atravesar la placenta de animales preñados, p. ej. vacas, y pueden conducir a manifestaciones clínicas en el feto y/o a la inducción de terneros persistentemente infestados. Por lo tanto, no pueden aplicarse a rebaños de crianza que contengan vacas preñadas. Las vacas preñadas tienen que mantenerse alejadas del ganado vacunado para proteger a los fetos y no deben ser vacunadas ellas mismas. Además, revertantes de VDVB vivos atenuados suponen una seria amenaza a los animales. Para virus atenuados, convencionalmente derivados, en los que la atenuación se consigue mediante un paso múltiple convencional, el origen molecular, así como la estabilidad genética de la atenuación siguen siendo desconocidos, y es impredecible la reversión al tipo salvaje virulento.

Dada la importancia de una profilaxis y un tratamiento eficaces y seguros, así como detectables, de infecciones por pestivirus, existe una fuerte necesidad de pestivirus atenuados mejorados, tales como VDVB, con un elevado potencial de inducción de la inmunidad, así como una base definida de la atenuación, que también puede distinguirse de pestivirus patógenos, tal como el VDBVB, así como composiciones y vacunas que comprenden dichos pestivirus atenuados, tal como el VDVB.

Por lo tanto, el problema técnico en el que se basa la presente invención consiste en proporcionar pestivirus atenuados mejorados, preferiblemente un VDVB atenuado, para uso como vacunas atenuadas vivas. Pestivirus atenuados mejorados de este tipo, preferiblemente VDVB, deberían especialmente (i) no atravesar la placenta por sí mismos y (ii) deberían inducir una inmunidad que evite la transmisión viral a través de la placenta y, con ello, prevenga problemas de preñez, tal como el aborto del feto o el nacimiento de terneros persistentemente infestados en el caso de una infección por VDVB.

## Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 Neutralización del suero contra NY93/C (VDVB tipo II)

Fig. 2 Ensayo de neutralización del suero contra KE9 (VDVB tipo II)

Fig. 3 Ensayo de neutralización del suero contra NY93/C (VDVB tipo II)

Todas las subsiguientes secuencias muestran las regiones suprimidas indicadas con guiones (-), que también están numerados, mientras que las secuencias en el listado de secuencias anejo a esta memoria están numeradas de forma continua sin las regiones suprimidas ni los codones de aminoácidos.

SEC ID NO:1	secuencia de ADNc de XIKE-A
SEC ID NO:2	secuencia de ADNc de XIKE-A-NdN
SEC ID NO:3	secuencia de ADNc de XIKE-B
SEC ID NO:4	ADNc de XIKE-B-NdN
SEQ ID NO:5	secuencia de aminoácidos de XIKE-A
SEC ID NO:6	secuencia de aminoácidos de XIKE-A-NdN
SEC ID NO:7	secuencia de aminoácidos de XIKE-B
SEQ ID NO:8	secuencia de aminoácidos de XIKE-B-NdN
SEQ ID NO:9	secuencia de aminoácidos de XIKE-C-NdN
SEQ ID NO:10	secuencia de ADNc de XIKE-C-NdN
SEQ ID NO:11	secuencia de ADNc de XIKE-C
SEQ ID NO:12	secuencia de aminoácidos de XIKE-C

## Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a pestivirus atenuados, preferiblemente a VDVb atenuados, en donde al menos una mutación se encuentra en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> y al menos otra mutación se encuentra en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup>, que preferiblemente conduce a una inactivación combinada de la actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E<sup>ms</sup>, además de la inactivación de la actividad inmunomoduladora (en hipótesis) que reside en N<sup>pro</sup>. La invención también se refiere a métodos para atenuar pestivirus, de manera que la atenuación resulta en un pestivirus atenuado, preferiblemente en un VDVb atenuado, tal como se ha descrito antes. La presente invención se refiere, además, a moléculas de ácidos nucleicos que codifican dichos pestivirus atenuados, preferiblemente que codifican VDVb atenuados, a composiciones y vacunas que comprenden el pestivirus atenuado, preferiblemente VDVb, según se describe en esta memoria.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones de términos y expresiones utilizados en la memoria descriptiva

Antes de las realizaciones de la presente invención, se debe señalar que, tal y como se emplea en esta memoria y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la”, incluyen una referencia plural, a no ser que en el contexto se dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo la referencia a “un VDVb” incluye una pluralidad de VDVbs de este tipo, la referencia a la “célula” es una referencia a una o más células y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, etcétera. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos empleados en esta memoria, tienen los mismos significados que los que entiende generalmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se puede utilizar en la práctica o someter a ensayo en la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en esta memoria, los métodos, los dispositivos y los materiales preferidos se describen a continuación. Todas las publicaciones mencionadas en esta memoria se incorporan como referencia a los fines de describir y exponer las líneas de células, los vectores y las metodologías según se reseñan en las publicaciones que podrían utilizarse en relación con la invención. Nada en esta memoria debe ser interpretado como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser un precedente de tal descripción en virtud de la invención anterior.

El término “pestivirus”, según se utiliza en esta memoria, se refiere a todos los miembros del género *Pestivirus*, incluidos el VDVb, VFPC y VEF, dentro de la familia *Flaviviridae*.

El término “VFPC”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a todos los virus que pertenecen a las especies del virus de la fiebre porcina clásica (VFPC) en el género *Pestivirus* dentro de la familia *Flaviviridae*.

El término “VDVb”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a todos los virus que pertenecen a las especies virus de la diarrea viral bovina (VDVb) tipo 1 (VDVb-1) y VDVb tipo 2 (VDVb-2) en el género *Pestivirus* dentro de la familia *Flaviviridae* (Heinz *et al.*, 2000). Las cepas de VDVb tipo 1 más clásicas y las cepas de VDVb tipo 2 más recientemente reconocidas exhiben algunas diferencias limitadas pero distintivas en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos.

El término “N<sup>pro</sup>”, tal como se entiende en esta memoria, se refiere a la primera proteína codificada por el marco de lectura abierto viral y se escinde por sí misma del resto de la poliproteína sintetizada (Stark, *et al.*, J. Virol. 67:7088-7093 (1993); Wiskerchen, *et al.*, Virol. 65:4508-4514 (1991)). Dicho término, dependiendo del contexto, puede también referirse a los restantes aminoácidos “N<sup>pro</sup>” tras la mutación de la secuencia de nucleótidos codificadora o la secuencia de nucleótidos codificadora de dicha proteína propiamente dicha. “Actividad de proteasa que reside en N<sup>pro</sup>” se refiere a la actividad de escisión del polipéptido de dicha “N<sup>pro</sup>”.

“E<sup>ms</sup>”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a la glicoproteína E<sup>ms</sup> que representa un componente estructural del virión del pestivirus (Thiel *et al.*, 1991). E<sup>ms</sup> carece de un anclaje de la membrana típico y se secreta en cantidades considerables a partir de las células infectadas; se ha informado que esta proteína exhibe una actividad de RNasa (Hulst *et al.*, 1994; Schneider *et al.*, 1993; Windisch *et al.*, 1996). Debe señalarse que el término glicoproteína EO se utiliza a menudo de una manera sinónima a glicoproteína E<sup>ms</sup> en las publicaciones. Dicho término, dependiendo del contexto, puede también referirse a la proteína “E<sup>ms</sup>” mutada tras la mutación de la secuencia de nucleótidos codificadora o la secuencia de nucleótidos codificadora de dicha proteína propiamente dicha. “Actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E<sup>ms</sup>” se refiere a la actividad de escisión del ARN de dicha glicoproteína, es decir la capacidad de la glicoproteína E<sup>ms</sup> de hidrolizar ARN. La expresión “inactivación de la actividad de RNasa que reside en dicha glicoproteína” se refiere a la incapacidad o capacidad reducida de una glicoproteína E<sup>ms</sup> modificada de hidrolizar ARN en comparación con el tipo salvaje no modificado de dicha glicoproteína E<sup>ms</sup>.

Atenuación: “un pestivirus o partícula de VDVb atenuado”, tal como se utiliza en esta memoria, significa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la virulencia de pestivirus o partículas de VDVb atenuados de la presente invención, en donde dichas partículas virales atenuadas han sido atenuadas mediante un método descrito en esta memoria, y pestivirus de tipo salvaje o aislados de VDVb de los que se han derivado dichos pestivirus o partículas de VDVb atenuados, para los parámetros clínicos predominantes, en el caso de VDVbs para diarrea, pirexia y letalidad en animales infestados con la misma dosis, preferiblemente 6x10<sup>6</sup> DCIT<sub>50</sub>. Así, dichas partículas de VDVb atenuadas no provocan diarrea, pirexia ni letalidad y, así, pueden utilizarse en una vacuna.

La inactivación de E<sup>ms</sup> tal como se utiliza en esta memoria, significa una actividad de RNasa no significativamente por encima del nivel medido para células control no infestadas en un ensayo de RNasa según se describe en Meyers *et al.*, 1999. “No significativamente por encima del nivel medido para células control no infestadas en un ensayo de RNasa, según se describe en Meyers *et al.*, 1999, significa, por ejemplo, que la actividad de RNasa es menor que 150%, comparada con las células control no infestadas.

Inactivación de N<sup>pro</sup>, tal como se utiliza en esta memoria, significa la prevención o una considerable reducción de la actividad inmunomoduladora probable de N<sup>pro</sup> por mutación. En una realización preferida, esta mutación evita o reduce considerablemente la interferencia de N<sup>pro</sup> con la inducción de una respuesta de interferón por parte de las células infestadas, según se describe por Rüggli *et al.*, (2003). En este caso, la inactivación de N<sup>pro</sup> permitiría montar una respuesta normal de interferón.

“Señal de procesamiento”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una sustancia que asegura la generación de un extremo N-funcional de la proteína C del pestivirus, preferiblemente del VDVB, en particular una sustancia seleccionada del grupo de ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 y GABA(A)RAP. También proteasas seleccionadas del grupo de inteína, 3C de picornavirus, 2A de caridovirus y p15 del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo se entienden como “señales de procesamiento”, tal como se utilizan en esta memoria. Cualquier otra señal similar de procesamiento conocida por los expertos que asegure la generación de un extremo N-funcional de la proteína C debe estar también comprendida en la expresión “señal de procesamiento”.

“Proteína C” o “proteína C” o “proteína-C”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un componente estructural del virión del pestivirus (Thiel *et al.*, 1991). La “proteína C” es la proteína de la cápsida o del núcleo de pestivirus. Dicho término, dependiendo del contexto, también puede referirse a la “Proteína C” con uno o varios intercambios de aminoácidos que resultan de la mutación de la secuencia de nucleótidos codificadora.

Un “fragmento” de acuerdo con la invención es cualquier subunidad de una molécula de polinucleótido de acuerdo con la invención, es decir cualquier subconjunto. Para el ADN, dicho fragmento se caracteriza porque es más corto que el ADN que cubre el genoma viral de longitud completa.

Una “variante funcional” de la molécula de nucleótido de acuerdo con la invención es una molécula de nucleótido que posee una actividad biológica (ya sea funcional o estructural) que es esencialmente similar a la molécula de nucleótido de acuerdo con la invención. La expresión “variante funcional” también incluye “un fragmento”, “una variante funcional”, “variante basada en el código degenerativo de los ácidos nucleicos” o “derivado químico”. Una “variante funcional” de este tipo puede, p. ej., portar uno o varios cambios, deleciones o inserciones de nucleótidos. Dicha variante funcional conserva, al menos en parte, su actividad biológica, p. ej. la función en calidad de un clon infeccioso o una cepa de vacuna, o incluso exhibe una actividad biológica mejorada. “Posee una actividad biológica que es esencialmente similar” significa, con relación a los pestivirus provistos de la misma, por ejemplo, que dicho pestivirus está atenuado de una manera como la descrita en esta memoria y da como resultado un virus no patógeno adecuado para la producción del virus vivo atenuado, que pierde capacidad de atravesar la placenta, pero que media en una respuesta inmune después de la vacunación.

Una “variante basada en la naturaleza degenerativa del código genético” es una variante que resulta del hecho de que un determinado aminoácido puede ser codificado por varios tripletes diferentes de nucleótidos. Dicha variante conserva, al menos en parte, su actividad biológica, o incluso exhibe una actividad biológica mejorada.

Una molécula es “esencialmente similar” a otra molécula si ambas moléculas tienen secuencias de nucleótidos o una actividad biológica esencialmente similares. Así, con la condición de que dos moléculas posean una actividad similar se las considera variantes, ya que ese término se utiliza en esta memoria si la secuencia de nucleótidos no es idéntica, y dos moléculas que tienen una secuencia similar de nucleótidos se consideran variantes, ya que ese término se utiliza en esta memoria incluso si su actividad biológica no es idéntica.

Una mutación, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a modificaciones en las moléculas de ácidos nucleicos que codifican las proteínas/aminoácidos de acuerdo con la invención. Dichas mutaciones se refieren, pero no están limitadas a sustituciones (reemplazamiento de uno o varios nucleótidos/pares de bases), deleciones (separación de uno o varios nucleótidos/pares de bases), y/o inserciones (adición de uno o varios nucleótidos/pares de bases). Tal como se utiliza en esta memoria, la mutación puede ser una mutación sencilla o varias mutaciones, por lo tanto, a menudo se utiliza el término “mutación(es)” y se refiere tanto a una mutación sencilla como a varias mutaciones. Dichas mutaciones incluyen, pero no se limitan a mutaciones puntuales (mutaciones de un solo nucleótido) o mutaciones mayores, en donde, p. ej., partes de las moléculas de ácido nucleico codificadoras están suprimidas, sustituidas y/o está insertado un ácido nucleico codificador adicional. Dichas mutaciones pueden dar como resultado un polipéptido expresado modificado, debido al cambio en la secuencia codificadora. Se desean polipéptidos modificados de este tipo, tal como se recoge en la descripción de la invención según figura más abajo.

El término “vacuna”, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un componente inmunológicamente activo que induce una respuesta inmunológica en un animal y, posible, pero no necesariamente uno o más componentes adicionales que refuerzan la actividad inmunológica de dicho componente activo. Una vacuna puede comprender, adicionalmente, componentes adicionales típicos de las composiciones farmacéuticas. El componente inmunológicamente activo de una vacuna puede comprender partículas de

virus completas, ya sea en su forma original o como partículas atenuadas en una denominada vacuna viva modificada (VVM) o partículas inactivadas por métodos apropiados en una denominada vacuna muerta (VM). En otra forma, el componente inmunológicamente activo de una vacuna puede comprender elementos apropiados de dichos organismos (vacunas subunidad), en donde estos elementos se generan destruyendo la partícula completa o los cultivos en desarrollo que contienen partículas de este tipo y, opcionalmente, subsiguientes etapas de purificación que proporcionan la o las estructuras deseadas, o por procedimientos de síntesis que incluyen una manipulación apropiada mediante el uso de un sistema adecuado, basado, por ejemplo, en bacterias, insectos, mamíferos u otras especies más, opcionalmente, procesos de aislamiento y purificación subsiguientes, o por inducción de dichos procedimientos de síntesis en el animal que necesita una vacuna mediante la incorporación directa de material genético utilizando composiciones farmacéuticas adecuadas (vacunación con polinucleótidos). Una vacuna puede comprender uno o simultáneamente más de uno de los elementos descritos anteriormente. El término “vacuna”, tal como se entiende en esta memoria, es una vacuna para uso veterinario que comprende sustancias antigénicas y se administra con el fin de inducir una inmunidad específica y activa frente a una enfermedad provocada por una infección por pestivirus, preferiblemente por una infección por VDVB. Los pestivirus atenuados, en particular el VDVB atenuado tal como se describe en esta memoria, confieren una inmunidad activa que puede ser transferida pasivamente a través de anticuerpos maternos contra los inmunógenos que contiene y algunas veces también contra organismos antigénicamente relacionados. Una vacuna de la invención se refiere a una vacuna según se define antes, en donde un componente inmunológicamente activo es un VDVB o de origen pestivírico o derivado de una secuencia de nucleótidos que tiene una homología mayor que 70% con cualquier secuencia de pestivirus conocida (sentido o antisentido).

La expresión “vacuna viva” se refiere a una vacuna que comprende un componente activo vivo, en particular un componente activo vírico vivo.

Componentes adicionales para reforzar la respuesta inmunitaria son constituyentes a los que habitualmente se les alude como “adyuvantes”, tales como, p. ej., hidróxido de aluminio, aceite mineral u otros aceites o moléculas auxiliares añadidas a la vacuna o generadas por el cuerpo tras la respectiva inducción por componentes adicionales de este tipo, tales como, pero no limitados a interferones, interleucinas o factores de crecimiento.

Una “composición farmacéutica” consiste esencialmente en uno o más ingredientes capaces de modificar funciones fisiológicas, p. ej. funciones inmunológicas del organismo a los que se les administra, o de organismos que viven en o sobre el organismo. El término incluye, pero no se limita a antibióticos o antiparasitarios, así como otros constituyentes habitualmente utilizados para conseguir otros determinados objetivos, pero no limitados a rasgos de procesamiento, esterilidad, estabilidad, capacidad de administrar la composición por las vías enteral o parenteral, tales como oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica u otra vía adecuada, tolerancia tras la administración, propiedades de liberación controlada. Un ejemplo no limitante de una composición farmacéutica de este tipo, sólo proporcionado para fines demostrativos, podría prepararse como sigue: un sobrenadante de un cultivo celular infestado se mezcla con un estabilizador (p. ej. espermidina y/o ASB (albúmina de suero bovino)) y la mezcla se liofiliza subsiguientemente o se deshidrata por otros métodos. Antes de la vacunación, dicha mezcla se rehidrata luego en solución salina acuosa (p. ej. solución salina, STF (solución salina tamponada con fosfato)) o soluciones no acuosas (p. ej. emulsión en aceite, adyuvante basado en aluminio).

## Descripción de la invención

La solución al problema técnico anterior se alcanza con la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que pestivirus, en particular VDVB, se pueden atenuar de manera más eficaz al introducir al menos una mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> y al menos otra mutación en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup>, que preferiblemente conduce a una inactivación combinada de la actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E<sup>ms</sup>, además de la inactivación de la actividad inmunomoduladora que reside en N<sup>pro</sup>. Un efecto inmunomodulador en un aspecto se indica, pero no se limita a la función indicada para un pestivirus de una manera ejemplar por Rüggli *et al.* (2003).

Un pestivirus, en particular VDVB atenuado de acuerdo con la presente invención, puede utilizarse ventajosamente en vacunas. Dichos pestivirus atenuados, en particular dicho VDVB atenuado, proporcionan ahora vacunas vivas de elevada inmunogenicidad. Sorprendentemente, los pestivirus, en particular el VDVB de acuerdo con la invención son, además, seguros para el uso en animales preñados, ya que no atraviesan la placenta. Esto se ejemplifica de una manera no limitante para VDVB en el ejemplo 3.

Además, vacunas vivas con mutaciones definidas como base de la atenuación permitirán evitar las desventajas de la presente generación de vacunas, p. ej. el riesgo de la reversión a una cepa más patógena. Una ventaja adicional de dichas mutaciones atenuantes estriba en su singularidad molecular que permite utilizarlas como marcadores distintivos para un pestivirus atenuado, en particular VDVB, y para distinguirlas de pestivirus, en particular VDVB del campo. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un pestivirus atenuado, en particular un VDVB atenuado con al menos una mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> y al menos otra mutación en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup>. Preferiblemente, en pestivirus atenuados de este tipo, preferiblemente en VDVB atenuado de este tipo dicha mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> conduce a la inactivación de la actividad de RNasa que reside en E<sup>ms</sup> y/o dicha mutación en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conduce a la inactivación de dicha

N<sup>por</sup>. Dicha inactivación puede tener lugar por cualquier mutación conocida por la persona experta en la técnica de la secuencia codificadora de E<sup>ms</sup> y la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> en donde las mutaciones son cualquier mutación según se define en la sección “definiciones”, tales como deleciones, mutaciones por inserción y/o mutaciones por sustitución. Lo más preferiblemente, la o las mutaciones son deleciones, tales como la probabilidad de la reversión al tipo salvaje son las más bajas para las deleciones.

Se ha demostrado que la glicoproteína E<sup>ms</sup> forma un homodímero unido por disulfuro de aproximadamente 97 kD, en donde cada monómero consiste en 227 aminoácidos correspondientes a los aminoácidos 268 a 494 de la poliproteína del VFPC, según se describe por Rümenapf *et al.* (1993). La secuencia del genoma de la cepa Alfort/Tübingen de VFPC está disponible en el banco de datos GenBank/EMBL bajo el número de acceso J04358; alternativamente, se puede acceder a la secuencia de aminoácidos para la cepa CP7 de VDVb en el banco de datos GenBank/EMBL (número de acceso U63479); en la poliproteína de CP7 de VDVb, la proteína E<sup>ms</sup> corresponde a los residuos 271 a 497. Dos regiones de aminoácidos están muy conservadas en la glicoproteína E<sup>ms</sup>, así como en algunas proteínas RNasas activas de vegetales y hongos (Schneider *et al.*, 1993). Estas dos regiones son de particular importancia para la actividad enzimática de RNasa. La primera región consiste en la región en los aminoácidos en las posiciones 295 a 307 (298 a 310 para la cepa cp7 de VDVb) y la segunda región consiste en los aminoácidos en las posiciones 338 a 357 (341 a 360 para la cepa cp7 de VDVb) de dicha poliproteína viral, según se ejemplifica para la cepa Alfort de VFPC en Meyers *et al.*, 1999 (numeración de acuerdo con la secuencia de aminoácidos deducida publicada de la cepa Alfort/Tübingen de VFPC (Meyers *et al.*, 1989)). Los aminoácidos de particular importancia para la actividad de RNasa, según se menciona antes, no están de modo alguno limitados a la posición según se define para la cepa Alfort/Tübingen de VFPC, sino que simplemente se usan de una manera ejemplar para indicar que los aminoácidos preferidos están en esa posición o corresponden a esa posición en otras cepas, tales como las encontradas en VDVb, VEF y pestivirus en general, ya que están muy conservados. Para pestivirus que no sean la cepa Alfort/Tübingen de VFPC, la numeración de las posiciones de los aminoácidos preferidos puede ser diferente, pero un experto en el campo de la biología molecular de pestivirus identificará fácilmente estos aminoácidos preferidos por el alto grado de conservación de esta secuencia de aminoácidos y la posición de estos motivos en el contexto de la secuencia. En un ejemplo particular, no limitante, la posición 346 de Alfort/Tübingen de VFPC es idéntica a la posición 349 de la cepa cp7 de VDVb.

Como consecuencia, la presente invención se refiere, preferiblemente, a un VDVb de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están situadas en la secuencia de nucleótidos codificadora correspondientes a los aminoácidos en las posiciones 298 a 310 y/o en las posiciones 341 a 360. Preferiblemente, mutaciones de este tipo son (los aminoácidos se indican en los símbolos de una letra; el aminoácido delante del número de la posición indica el aminoácido a sustituir, el aminoácido detrás del número de la posición del aminoácido indica el aminoácido sustituyente (del indica deleción): por ejemplo, H300L signifique histidina 300 estaba sustituida con leucina.

Modificaciones adecuadas de la glicoproteína E<sup>ms</sup> son, por ejemplo, las sustituciones/deleciones sencillas: S298G, H300K, H300L, H300R, H300del, W303G, P304del, E305A, C308G, R343G, E345del, W346G, K348A, H349K, H349L, H349del, H349Q, H349SV (mutación H349S e inserción de V), K348R, W351P, W351G, W351, W351K, W351H; las sustituciones/deleciones dobles: H300L/H349L, K348del/H349del, H349del/G350del, E345del/H349del, W303G/E305A, H300K/H349K, H300K/H349L y las deleciones triples: L299del/H300del/G300del, K348del/H349del/G350del. La numeración está de acuerdo con la secuencia de aminoácidos publicada de CP7 de VDVb para todos los mutantes listados anteriormente (los números indicados menos 3 corresponderían a los residuos equivalentes de la secuencia de aminoácidos de Alfort/Tübingen de VFPC) Todos los mutantes antes listados se ensayaron al menos como mutantes de VFPC o VDVb respectivos sin mutaciones en la región N<sup>pro</sup>. Por ejemplo, por el documento WO 99/64604 se proporcionan mutantes adecuados de la glicoproteína de pestivirus E<sup>ms</sup> que se incorpora en esta memoria en su totalidad. Sin embargo, debe señalarse que, de acuerdo con la presente invención, debe estar presente al menos una mutación adicional en la región N<sup>pro</sup>, según se describe con mayor detalle más abajo.

Particularmente, se encontró que la deleción o sustitución del residuo histidina en la posición 346 (VFPC) ó 349 (VDVB) conduce a una inactivación eficaz de E<sup>ms</sup> y, por lo tanto, conduce a vacunas vivas pestivirales particularmente útiles. La presente invención demuestra que los pestivirus son viables y codifican una proteína E<sup>ms</sup> sin actividad de RNasa cuando se suprime el residuo histidina en la posición 346 de la poliproteína viral (numeración de acuerdo con la secuencia publicada de Alfort/Tübingen de VFPC (Meyers *et al.*, 1989)), o en la posición 349 (numeración de acuerdo con la secuencia publicada de CP7 de VDVb (Meyers *et al.*, 1996b)) si dicho pestivirus es VDVb, el cual representa uno de los residuos de sitio activo putativo conservados de la RNasa de E<sup>ms</sup>. Así, preferiblemente, la invención también se refiere a un VDVb de acuerdo con la invención, en donde dicha mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> es una deleción o sustitución del residuo histidina en la posición 349. Incluso más específicamente, el sitio activo putativo de la RNasa se representa por las secuencias conservadas de E<sup>ms</sup> SLHGIWPEKICTG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW (secuencia de la proteína New York'93 de VDVb-2 aquí indicada de una manera ejemplar; cambios menores se pueden encontrar, posiblemente, en otras secuencias de pestivirus, pero la identidad del motivo resultará siempre obvia para un experto en el sector. Como ejemplo, las correspondientes secuencias de aminoácidos de CP7 de VDVb-1 serían SLHGIWPEKICKG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW, y las de Alfort/Tübingen de VFPC SLHGIWPEKICKG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW). Así, preferiblemente, la invención se refiere, además, a un VDVb de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están situadas en la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKICTG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW. Estas secuencias representan el sitio

activo putativo de la RNasa. Las secuencias SLHGIWPEKIC y RHEWNKHGWCNW del sitio activo putativo de E<sup>ms</sup> están incluso más conservadas entre los pestivirus. Así, preferiblemente, la invención también se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB con al menos una mutación en la secuencia codificadora de la proteína N<sup>pro</sup> y de la glicoproteína E<sup>ms</sup>, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están situadas en la secuencia de nucleótidos de la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKIC y/o RHEWNKHGWCNW. Preferiblemente, la mutación está localizada en sólo una de dichas secuencias. Así, la invención también se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB, con al menos una mutación en la secuencia codificadora de la proteína N<sup>pro</sup> y de la glicoproteína E<sup>ms</sup>, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están situadas en la secuencia de nucleótidos de la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKIC o RHEWNKHGWCNW. Preferiblemente, mutaciones de este tipo conciernen a dos aminoácidos diferentes, es decir son mutaciones dobles. Así, dichas mutaciones pueden ser mutaciones de 1 a 3 nucleótidos en dos tripletes diferentes que codifican dos aminoácidos. Así, la invención también se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB con al menos una mutación en la secuencia codificadora de la proteína N<sup>pro</sup> y de la glicoproteína E<sup>ms</sup>, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> son dos mutaciones situadas en la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKIC y/o RHEWNKHGWCNW. Preferiblemente, mutaciones de este tipo conciernen a un aminoácido sencillo. Así, dicha mutación pueden ser mutaciones de 1 a 3 nucleótidos en un triplete que codifica un aminoácido. Así, la invención también se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB con al menos una mutación en la secuencia codificadora de la proteína N<sup>pro</sup> y la glicoproteína E<sup>ms</sup>, en donde una mutación sencilla está localizada en la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKIC o RHEWNKHGWCNW.

Como se ha mencionado antes, los pestivirus atenuados proporcionados por la presente invención, con al menos una mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> y en la secuencia codificadora de la proteína N<sup>pro</sup>, en donde dicha mutación da como resultado, preferiblemente, la inactivación de la actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E<sup>RNS</sup> y de la actividad inmunomoduladora que reside en N<sup>pro</sup>. La inactivación de la N<sup>pro</sup> se consigue en pestivirus, en particular VDVB de la fórmula especificada descrita más en detalle más abajo, en donde están presentes entre 0 y todos los aminoácidos de N<sup>pro</sup>; está presente o ausente ubiquitina o LC3 u otra secuencia que servía como una señal de procesamiento (p. ej. SUMO-1, NEDD8, GATE-16, GABA(A)RAP, o proteasas, tales como, p. ej., inteína, 3C de picornavirus, 2A de caridovirus o p15 de la enfermedad hemorrágica de conejos). En el caso de que esté presente una señal de procesamiento, la secuencia codificadora de la señal de procesamiento está insertada en o cerca del extremo C-terminal de la proteína N<sup>pro</sup> (parte restante de la misma). Sólo en el caso de que esté presente una señal de procesamiento, puede estar presente cualquier número de aminoácidos que codifican N<sup>pro</sup> (= aminoácidos de N<sup>pro</sup>). En el caso de que no esté insertada ninguna señal de procesamiento, puede estar presente un máximo de 12 aminoácidos, preferiblemente aminoácidos amino-terminales, de N<sup>pro</sup>, debiéndose suprimir los restantes aminoácidos. Además, mutaciones distintas de las de E<sup>ms</sup> según se describen antes (al menos una de las cuales debe estar presente en el pestivirus, en particular en VDVB de acuerdo con la invención), las restantes secuencias del pestivirus, en particular VDVB, pueden permanecer sin modificar, es decir no están mutadas, o pueden también tener mutaciones próximas al extremo N-terminal de la proteína C. Un cierto número de realizaciones más específicas según se describen más abajo, ejemplifican esto.

Así, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

y en donde:

[N<sup>pro</sup>] se refiere a la porción N<sup>pro</sup> de dicha poliproteína, en donde “x” representa el número de aminoácidos de la N<sup>pro</sup> presente en la poliproteína;

[PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada de: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP o proteasas tales como, p. ej., inteína, 3C de picornavirus, 2A de caridovirus o p15 del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo, o cualquier señal de procesamiento conocida por una persona experta que asegure la generación de un N-terminal funcional de la proteína C. “Y” puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento (= PS está ausente), o “Y” puede ser = 1, lo que significa que está presente una señal de procesamiento (= PS presente).

[C-term] se refiere al pestivirus completo, en particular a la poliproteína completa de VDVB, excepto N<sup>pro</sup>, pero que incluye la proteína de la cápsida (C) y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del pestivirus, en particular en la poliproteína de VDVB, incluida la NS5B carboxi-terminal. Preferiblemente, la glicoproteína E<sup>ms</sup> en dicho [C-term] está mutada, de modo que está inactivada la actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E<sup>ms</sup>. La expresión “cualquier otra proteína presente en la poliproteína de pestivirus/poliproteína de VDVB” se refiere a E<sup>ms</sup>, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B y NS5A, en donde la glicoproteína E<sup>ms</sup> está mutada, preferiblemente según se describe en esta memoria (véase antes), de manera que está inactivada la actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E<sup>ms</sup>. Preferiblemente, el pestivirus, en particular el VDVB de acuerdo con la invención tiene una proteína C que no está mutada, excepto por el aminoácido en la posición 2 que está cambiado de D a N. Por lo tanto, [C-term\*] es el mismo que [C-term], pero con una mutación en la posición 2 de la proteína C (N en lugar de D);



## ES 2 321 210 T3

si “y” es = 0 (significa que no está presente [PS]), entonces “x” es 0 a 12, (significa que no está presente un aminoácido específico de N<sup>pro</sup> ni 1 a 12 aminoácidos de N<sup>pro</sup>, preferiblemente del extremo N de N<sup>pro</sup>);

si “y” es = 1 (significa que está presente [PS]), entonces “x” es 0 a 168; (significa que no está presente un aminoácido específico de N<sup>pro</sup> ni 1 a todos los 168 aminoácidos de N<sup>pro</sup>, preferiblemente del extremo N de N<sup>pro</sup>).

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_1-[PS]_0-[C-term]$$

y en donde las definiciones son como se definen antes.

Más abajo se describe un ejemplo específico de la misma, en donde a la metionina N-terminal le sigue la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína, incluida la NS5B carboxi-terminal. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$M[C-term],$$

y en donde las definiciones son como se definen antes.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_3-[PS]_0-[C-term]$$

y en donde las definiciones son como se definen antes.

Se describe a continuación un ejemplo específico de VDVB, en donde a la metionina N-terminal le sigue la secuencia EL de N<sup>pro</sup> y la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína que incluya la NS5B carboxi-terminal. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$MEL-[C-term]$$

y en donde las definiciones son como se definen antes.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term]$$

y en donde las definiciones son como se definen antes.

Se describe a continuación un ejemplo específico de VDVB, en donde a la metionina N-terminal le sigue la secuencia ELF de N<sup>pro</sup> y la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína que incluya la NS5B carboxi-terminal. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$MELF-[C-term]$$

y en donde las definiciones son como se definen antes.

## ES 2 321 210 T3

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



y en donde las definiciones son como se definen antes.

Se describe a continuación un ejemplo específico de VDVB, en donde a la metionina N-terminal le sigue la secuencia ELFSN de N<sup>pro</sup> y la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína que incluya la NS5B carboxi-terminal. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



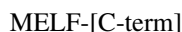
y en donde las definiciones son como se definen antes.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



y en donde las definiciones son como se definen anteriormente, excepto por el hecho de que está cambiada la parte amino-terminal de la proteína C.

Se describe a continuación un ejemplo específico de VDVB, en donde a la metionina N-terminal le sigue la secuencia ELF de N<sup>pro</sup> y en la secuencia de la proteína C, el aminoácido en la posición 2 está cambiado de D a N. Por lo tanto, la secuencia de la proteína C amino-terminal es SNEGSK... en lugar de SDEGSK. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



en donde en la proteína C el aminoácido en la posición 2 está cambiado de D a N, y

en donde las definiciones son como se definen antes.

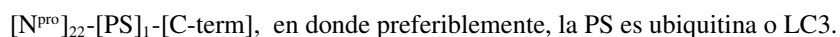
También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



en donde las definiciones son como se definen antes,

y en donde PS es cualquiera de las PS descritas anteriormente, preferiblemente seleccionadas del grupo de ubiquitina o LC3.

Se describe más abajo un ejemplo específico de VDVB, en donde a la metionina N-terminal le siguen cualquiera de los 21 ó 28 aminoácidos de N<sup>pro</sup>, ubiquitina o LC3 y la proteína C. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracterizan por la siguiente fórmula:



Ubiquitina es una proteína celular de 76 aminoácidos muy conservada y bien conocida. Entre otras funciones, la ubiquitina es un jugador clave en el catabolismo de la proteína, ya que la conjugación con ubiquitina puede marcar una proteína para la degradación a través del proteosoma. Ubiquitina conjugada con o condensada a otras proteínas a través de la glicina carboxi-terminal puede ser separada por escisión por parte de proteasas celulares específicas de ubiquitina. Así, la fusión de una proteína al extremo carboxi de ubiquitina dará como resultado, habitualmente, una escisión proteolítica definida de la proteína de fusión en sus componentes cuando se expresa en una célula.

LC3 (cadena ligera 3 de proteínas asociadas a los microtúbulos) representa una proteína celular de 125 aminoácidos que cumple una diversidad de funciones (longitud dada para LC3 bovina). Recientemente, se ha definido un papel fundamental de la proteína en la autofagia. Durante este proceso, LC3 es activada por la escisión carboxi-terminal. Con ello, se genera un nuevo extremo carboxi que consiste en glicina. LC3 se conjuga luego, a través de la glicina carboxi-terminal, a fosfatidiletanolamina presente en las membranas de vesículas autofágicas. Debido a este procedimiento, una proteína condensada al extremo carboxi de LC3 se separará por escisión por parte de una proteasa celular en una posición definida.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, preferiblemente a VDVB de acuerdo con la invención, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula, seleccionada del grupo de:

[N<sup>pro</sup>]<sub>2</sub>-[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS]Y [C-term];

[N<sup>pro</sup>]<sub>5</sub>-[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS]y-[C-term];

[N<sup>pro</sup>]<sub>7</sub>-[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS] -[C-term];

[N<sup>pro</sup>]<sub>8</sub>[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS] -[C-term];

[N<sup>pro</sup>]<sub>9</sub>-[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS] -[C-term];

[N<sup>pro</sup>]<sub>10</sub>-[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS] -[C-term];

[N<sup>pro</sup>]<sub>11</sub>-[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS] -[C-term]; y

[N<sup>pro</sup>]<sub>12</sub>-[PS]<sub>y</sub>-[C-term] y, preferiblemente, ME-[PS]y[C-term];

y en donde las definiciones son como se definen antes. Las realizaciones preferiblemente descritas se refieren a VDVB.

Lo más preferiblemente, y es 0 (no está presente PS).

También más preferiblemente, dicho VDVB de acuerdo con la invención según se describe arriba, es un VDVB de tipo 1. Lo más preferiblemente, dicho VDVB de acuerdo con la invención según se describe arriba, es un VDVB de tipo 2. VDVB-1 y VDVB-2 se diferencian de acuerdo con rasgos de sus secuencias genómicas (Heinz *et al.*, 2000 y referencias en el mismo). VDVB-1, según se describe en esta memoria, se puede utilizar en la fabricación de una composición para uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones por VDVB de tipo 1 en razas de crianza de ganado, en vacas preñadas y en la inducción de la protección fetal frente a una infección por VDVB de tipo 1 en vacas preñadas. Sorprendentemente, un VDVB-2, tal como se describe en esta memoria, se puede utilizar en la fabricación de una composición para uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones por VDVB de tipo 1 en razas de crianza de ganado. En particular, la invención se refiere al uso de un VDVB de tipo 2 de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición para uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones por VDVB de tipo 1 en vacas preñadas. Preferiblemente, el VDVB de tipo 2 de acuerdo con la invención se puede utilizar en la fabricación de una composición para uso en la inducción de una protección fetal frente a infecciones por VDVB de tipo 1 en vacas preñadas. Sorprendentemente, también un VDVB-1, tal como se describe en esta memoria, se puede utilizar en la fabricación de una composición para uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones por VDVB de tipo 2 en razas de crianza de ganado. En particular, la invención se refiere al uso de un VDVB de tipo 1 de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición para uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones por VDVB de tipo 2 en vacas preñadas. Preferiblemente, el VDVB de tipo 1 de acuerdo con la invención se puede utilizar en la fabricación de una composición para uso en la inducción de una protección fetal frente a infecciones por VDVB de tipo 2 en vacas preñadas. Lo más preferido es el uso de VDVB de tipo 1 y de tipo 2 en combinación para la fabricación de una composición para uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones por VDVB de tipo 1 y/o de tipo 2 en razas de crianza de ganado, en vacas preñadas y en la inducción de la protección fetal frente a infecciones por VDVB de tipo 1 y/o de tipo 2 en vacas preñadas.

Lo más preferiblemente, el VDVB de tipo salvaje de acuerdo con la invención que se ha de mutar, según se describe en esta memoria, corresponde a la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 5 (denominada XIKE A) o es una variante funcional de la misma. Lo más preferiblemente también, el VDVB de acuerdo con la invención tiene una mutación N<sup>pro</sup> de acuerdo con la invención y corresponde a la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 6 (denominada XIKE-A-NdN)

o es una variante funcional de la misma. Preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 65% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. Al nivel de aminoácido, las homologías son muy aproximadas: VDVb-1/-VDVB-1: 93%; VDVb-1/-VDVB-2: 84%; VDVb-2/-VDVB-2: 98%. Por lo tanto, de manera más preferible, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ó 90% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. Más preferiblemente también, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ó 98% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. Lo más preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 99 ó 99,9% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria.

Lo más preferiblemente, el VDVb de acuerdo con la invención tiene una mutación E<sup>ms</sup> de acuerdo con la invención que tiene una delección del codón que codifica histidina 349, y corresponde a la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 7 (denominada XIKE-B) o es una variante funcional de la misma. Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene tanto una mutación E<sup>ms</sup> como una mutación N<sup>pro</sup> de acuerdo con la invención, en donde está suprimido el codón que codifica histidina 349 de E<sup>ms</sup> y también está suprimida la región completa codificadora de N<sup>pro</sup>, excepto los codones 1 a 4, así permanecen los aminoácidos MELF de N<sup>pro</sup>. Dicho mutante corresponde a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 8 (denominada XIKE-B-NdN) o es una variante funcional de la misma. Preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 65% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. De manera más preferible, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ó 90% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. Más preferiblemente también, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ó 98% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. Lo más preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 99 ó 99,9% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria.

Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene una mutación E<sup>ms</sup> de acuerdo con la invención que tiene una sustitución del codón que codifica histidina 300 por el codón que codifica leucina, y corresponde a la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 9 (denominada XIKE-C) o es una variante funcional de la misma. Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene tanto una mutación E<sup>ms</sup> como una mutación N<sup>pro</sup> de acuerdo con la invención, en donde está sustituido el codón que codifica histidina 300 por el codón que codifica leucina y también está suprimida la región completa codificadora de N<sup>pro</sup>, excepto los codones 1 a 4, así permanecen los aminoácidos MELF de N<sup>pro</sup>. Dicho mutante corresponde a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 10 (denominada XIKE-C-NdN) o es una variante funcional de la misma. Preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 65% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. De manera más preferible, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ó 90% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. Más preferiblemente también, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ó 98% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria. Lo más preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 99 ó 99,9% con la secuencia de aminoácidos descrita en esta memoria.

Otra realización importante de la invención descrita en esta memoria es una composición que comprende un pestivirus, en particular un VDVb de acuerdo con la invención y una solución. La persona experta conoce componentes adicionales que pueden estar contenidos en dicha composición (véase también Remington's Pharmaceutical Sciences. (1990). 18ª ed. Mack Publ., Easton). El experto puede utilizar soluciones estériles inyectables, fisiológicamente aceptables conocidas. Para preparar una solución lista para el uso para inyección parenteral o infusión, están fácilmente disponibles soluciones isotónicas acuosas, tal como, p. ej., solución salina o correspondientes soluciones de proteínas en el plasma. Las composiciones farmacéuticas pueden estar presentes en forma de liofilizados o preparaciones secas, las cuales se pueden reconstituir con una solución inyectable conocida, directamente antes del uso bajo condiciones estériles, p. ej. en forma de un kit de partes.

La preparación final de las composiciones de la presente invención se preparan, p. ej. para inyección, mezclando dicho pestivirus, preferiblemente VDVb de acuerdo con la invención con una solución estéril fisiológicamente aceptable, de manera que se puede suplementar con sustancias de soporte y/o aditivos conocidos (p. ej. albúmina de suero, dextrosa, bisulfito de sodio, AEDT). Dicha solución se puede basar en un disolvente fisiológicamente aceptable, p. ej. una solución acuosa entre pH 7 y 8. El pH se puede estabilizar por un tampón farmacéuticamente aceptable. La solución también puede contener agentes estabilizadores adicionales, tales como un detergente, tal como Tween 20, albúmina de suero, tal como ASB (albúmina de suero bovino), ácido ascórbico y/o espermidina. La composición también puede comprender adyuvantes, p. ej. hidróxido de aluminio, aceites minerales u otros aceites o moléculas auxiliares añadidas a la vacuna o generadas por el cuerpo después de la respectiva inducción por componentes adicionales de este tipo, tales como, pero no limitados a interferones, interleucinas o factores de crecimiento.

## ES 2 321 210 T3

Por ejemplo, en una composición de acuerdo con la invención, el pestivirus, en particular el VDVB puede estar disuelto en:

5	<i>Pestivirus (preferiblemente VDVB)</i>	$10^2 - 10^8$ DCIT <sub>50</sub>
	<i>SGS*</i>	25 % v/v
	<i>Medio de cultivo celular</i>	csp 1 dosis

10

	<i>* SGS:</i>	<i>Composición por</i>
	<i>cada 2 ml</i>	
15	<i>Sacarosa</i>	75 mg
	<i>Gelatina</i>	20 mg
20	<i>Hidróxido de potasio</i>	0,274 mg
	<i>Ácido L- glutámico</i>	0,72 mg
	<i>Dihidrógeno-fosfato de potasio</i>	0,516 mg
25	<i>Fosfato dipotásico</i>	1,254 mg
	<i>Agua para inyección</i>	csp 2 ml

30

Si la composición se liofiliza o deshidrata primero por otros métodos, entonces, antes de la vacunación, dicha composición se rehidrata en soluciones acuosas (p. ej. solución salina, STF (solución salina tamponada con fosfato)) o no acuosas (p. ej. emulsión en aceite (aceite mineral, o basado en aceite vegetal/metabolizable/basado en emulsión sencilla o doble), basado en aluminio, adyuvante basado en carbómero).

35

Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención induce una respuesta inmunológica en un animal. De manera más preferida, la composición de acuerdo con la invención es una vacuna. Una vacuna, según se entiende en esta memoria, comprende un pestivirus, en particular VDVB de acuerdo con la invención y se define antes (sección "Definiciones").

40

De manera lo más preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende, además, un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable. En lo que antecede se describen varios soportes o excipientes. La composición puede comprender, si está prevista en inyecciones o infusión, sustancias para preparar soluciones isotónicas, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiamino-tetraacético, que posiblemente también contienen emulsionante y/o dispersante.

45

La composición de acuerdo con la invención se puede aplicar por vía intradérmica, intratraqueal o intravaginal. Preferiblemente, la composición se puede aplicar por vía intramuscular o intranasal. En un cuerpo animal, se puede manifestar ventajoso aplicar las composiciones farmacéuticas, según se describe antes, a tejidos diana a través de una inyección intravenosa o por inyección directa. Para la aplicación sistémica, se prefieren las vías intravenosa, intravascular, intramuscular, intranasal, intraarterial, intraperitoneal, oral o intratecal. Se puede efectuar una aplicación más local por vía subcutánea, intradérmica, intracutánea, intracardial, intralobal, intramedular, intrapulmonar, o directamente en o cerca del tejido a tratar (tejido conjuntivo, óseo, muscular, nervioso, epitelial). Dependiendo de la duración y eficacia del tratamiento deseadas, las composiciones de acuerdo con la invención se pueden administrar una o varias veces, también de forma intermitente, por ejemplo sobre una base diaria durante varios días, semanas o meses y en diferentes dosificaciones.

55

La invención también se refiere al uso de un pestivirus, en particular VDVB de acuerdo con la invención en la fabricación de una vacuna para la profilaxis y el tratamiento de infecciones por pestivirus, en particular de infecciones por VDVB.

60

Otra parte importante de la invención es una molécula de polinucleótido que comprende el ácido nucleico que codifica un pestivirus, en particular un VDVB de acuerdo con la invención, o un fragmento, variante funcional, variante basada en el código degenerativo de ácidos nucleicos, molécula de fusión o un derivado químico del mismo. Preferiblemente, dicha molécula de polinucleótido es ADN. También preferiblemente, dicha molécula de polinucleótido es ARN. En una realización más preferida, dicha molécula de polinucleótido comprende también la secuencia de nucleótidos de una región funcional 5'- y/o 3'-no traducida de un pestivirus, en particular de VDVB.

65

Existen varias secuencias de nucleótidos conocidas en la técnica que representan la base de la producción de una molécula de polinucleótido que codifica un pestivirus atenuado de acuerdo con la presente invención, con al menos una mutación en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> y al menos una en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup>, en donde dichas mutaciones dan como resultado una inactivación combinada de la actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E<sup>ms</sup> y en la inactivación de la actividad inmunomoduladora que reside en N<sup>pro</sup>. Ejemplos de secuencias de ácidos nucleicos de secuencias de tipo salvaje de varios miembros de pestivirus se listan en lo que sigue:

*Virus de la enfermedad de la frontera*

Cepa BD31	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[U70263]</a>
Cepa X818	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[AF037405]</a>

*Virus de la diarrea viral bovina 1*

Cepa NADL	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[AF037405]</a>
Cepa Osloss	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[M96687]</a>
Cepa SD-1	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[M96751]</a>
Cepa CP7	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[U63479]</a>

*Virus de la diarrea viral bovina 2*

Cepa 890	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[U18059]</a>
Cepa C413	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[AF002227]</a>

*Virus de la fiebre porcina clásica*

Cepa Alfort 187	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[X87939]</a>
Cepa Alfort-Tübingen	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[J04358]</a>
Cepa Brescia	Nº de acceso a NCBI GenBank <a href="#">[M31768]</a>
Cepa Cepa C	Nº de acceso NCBI GenBank <a href="#">[Z46258]</a>

Las mutaciones/modificaciones de acuerdo con la invención relacionadas con la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> y E<sup>ms</sup> se describen anteriormente con mayor detalle. Poseyendo esta información, una persona experta en la técnica es capaz de realizar la fabricación de cualquier polinucleótido/ácido nucleico que codifique un pestivirus de acuerdo con la presente invención. Además, esta persona es capaz de fabricar un pestivirus atenuado de acuerdo con la invención. Un método molecular para introducir una mutación en una secuencia de un polinucleótido, la clonación y amplificación de dicho polinucleótido mutado se proporcionan, por ejemplo, por Sambrook *et al.* 1989 o Ausubel *et al.* 1994.

Lo más preferiblemente, el VDVb de tipo salvaje de acuerdo con la invención que se ha de mutar, según se describe en esta memoria, es codificado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 1 (denominada XIKE A) o una variante funcional de la misma. Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene una mutación N<sup>pro</sup> de acuerdo con la invención y es codificado por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID No. 2 (denominada XIKE-A-NdN) o una variante funcional de la misma. Preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 65% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. Al nivel de ácido nucleico, las homologías son muy aproximadas: VDVb-1/-VDVB-1: 80%; VDVb-1/-VDVB-2: 70%; VDVb-2/-VDVB-2: 96%. Por lo tanto, de manera más preferible, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ó 90% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. Más preferiblemente también, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ó 98% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. Lo más preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 99 ó 99,9% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria.

Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene una mutación E<sup>ms</sup> de acuerdo con la invención que tiene una delección del codón H349, y es codificado por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID No. 7 (denominada XIKE- B) o por una variante funcional de la misma. Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene tanto una mutación E<sup>ms</sup> como una mutación N<sup>pro</sup> de acuerdo con la invención, en donde está suprimido el codón que codifica histidina 349 de E<sup>ms</sup> y también está suprimida la región completa codificadora de N<sup>pro</sup>, excepto los codones 1 a 4, así permanecen los aminoácidos MELF de N<sup>pro</sup>. Dicho mutante es codificado por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID No. 8 (denominada XIKE-B-NdN) o por una variante funcional de la misma. Preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 65% con la secuencia de ácidos

nucleicos descrita en esta memoria. De manera más preferible, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ó 90% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. Más preferiblemente también, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ó 98% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. Lo más preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 99 ó 99,9% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria.

Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene una mutación E<sup>ms</sup> de acuerdo con la invención que es una sustitución del codón "H300" por un codón leucina, y es codificado por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID No. 11 (denominada XIKE-C) o por una variante funcional de la misma. Lo más preferiblemente también, el VDVb de acuerdo con la invención tiene tanto una mutación E<sup>ms</sup> como una mutación N<sup>pro</sup> de acuerdo con la invención, en donde está sustituido el codón que codifica histidina 300 por el codón que codifica leucina, y también está suprimida la región completa codificadora de N<sup>pro</sup>, excepto los codones 1 a 4, así permanecen los aminoácidos MELF de N<sup>pro</sup>. Dicho mutante es codificado por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID No. 12 (denominada XIKE-C-NdN) o por una variante funcional de la misma. Preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 65% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. De manera más preferible, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ó 90% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. Más preferiblemente también, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ó 98% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria. Lo más preferiblemente, una variante funcional de este tipo tiene una homología de al menos 99 ó 99,9% con la secuencia de ácidos nucleicos descrita en esta memoria.

Otro aspecto importante de la invención es un método para atenuar un pestivirus, caracterizado porque en un genoma del pestivirus se genera al menos una mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> y al menos otra mutación se genera en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup>. De acuerdo con una realización preferida, dicho pestivirus es VDVb.

De acuerdo con una realización más preferida, dicho método comprende las etapas de:

- a) transcripción inversa de una secuencia de nucleótidos de pestivirus de tipo salvaje en un ADNc;
- b) clonar dicho ADNc;
- c) introducir mutaciones seleccionadas del grupo de deleciones, mutaciones por inserción y/o mutaciones por sustitución en dicho ADNc, en donde dichas mutaciones se localizan en la secuencia codificadora que codifica la glicoproteína E<sup>ms</sup> y la proteasa N<sup>pro</sup>,
- d) incorporar el ADNc en un plásmido o en un virus de ADN capaz de dirigir la transcripción del ADNc del pestivirus en ARN *in vitro* o tras la infección de células adecuadas.

En relación con el método para atenuar un VDVb de acuerdo con la invención, dichos métodos preferidos comprenden las etapas de:

- a) transcripción inversa de una secuencia de nucleótidos de VDVb de tipo salvaje en un ADNc;
- b) clonar dicho ADNc;
- c) introducir mutaciones seleccionadas del grupo de deleciones, mutaciones por inserción y/o mutaciones por sustitución en dicho ADNc, en donde dichas mutaciones se localizan en la secuencia codificadora que codifica la glicoproteína E<sup>ms</sup> y la proteasa N<sup>pro</sup>,
- d) incorporar el ADNc en un plásmido o en un virus de ADN capaz de dirigir la transcripción del ADNc del pestivirus en ARN *in vitro* o tras la infección de células adecuadas.

Todavía una realización importante de la invención es un método para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades causadas por un pestivirus, en el que un pestivirus de acuerdo con la invención o una composición de acuerdo con la invención, en el que dicho pestivirus o dicha composición se administra a un animal que lo necesita a una dosis adecuada, tal como se conoce por la persona experta y la reducción de síntomas de dicha infección por pestivirus.

Todavía otra realización importante de la invención es un método para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades causadas por VDVb, en el que un VDVb de acuerdo con la invención o una composición de acuerdo con la invención, en el que dicho VDVb o dicha composición se administra a un animal que lo necesita a una dosis adecuada, tal como se conoce por la persona experta y se vigila la reducción de síntomas de la infección por VDVb, tal como viremia y/o leucopenia y/o pirexia y/o diarrea.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención; pero éstos no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención descrita en esta memoria.

### Ejemplo 1

#### *XIKE-B de VDVB: determinación de la fetopatogenicidad en vaquillas preñadas*

XIKE-B de VDVB, un mutante RNasa negativo del aislado NewYork'93/C de VDVB tipo 2 muy patógeno se recuperó del clon pKANE40B de ADNc infeccioso y mostró características de crecimiento similares a las de tipo salvaje (ts) en cultivo tisular. En experimentos con animales, se encontró que el virus mutante estaba considerablemente atenuado, de manera que representaba un candidato prometedor para el desarrollo de un virus vacuna vivo atenuado (Meyer *et al.*, 2002). Para ensayar si este virus atenuado es todavía capaz de atravesar la placenta e infestar al feto, vaquillas preñadas se infestaron con XIKE-B. Como control se utilizó VDVB de tipo salvaje recuperado del clon pKANE40A de ADNc. El virus respectivo, denominado XIKE-A, expresa una RNasa activa de E<sup>ms</sup> en la célula infestada.

El estudio pretendía confirmar la seguridad de XIKE-A y XIKE-B en animales preñados.

#### *Diseño experimental*

Diez vaquillas preñadas se seleccionaron de un rebaño VDVB negativo. En el ensayo se incluyeron los siguientes grupos de 5 vaquillas:

	Nº	Inoculación	Virus
<u>Grupo 1:</u>	5	Una administración i. n., 3 ml en cada ventana nasal	XIKE-A
<u>Grupo 2:</u>	5	Una administración i. n., 3 ml en cada ventana nasal	XIKE-B

Las vaquillas se transportaron a las instalaciones experimentales 8 días antes de las inoculaciones. El estado de preñez se confirmó tras el transporte a la instalación experimental. El día de la inoculación, las vaquillas se encontraban entre los días 60 y 90 de gestación. La inoculación tuvo lugar para todos los animales en un mismo momento.

Las vaquillas se vigilaron en cuanto a la presencia de síntomas clínicos de la infección por VDVB, incluidos los abortos durante el periodo de observación. Se tomaron muestras de sangre de los animales para la serología, la detección de antígenos y se recontaron los leucocitos. El experimento se terminó 9 semanas tras la infestación. Se sacrificó a las vacas que no abortaron, y se examinó y recogió el útero. Se recogieron muestra de órganos del feto durante la necropsia rutinaria y se examinaron en cuanto a la infección por VDVB.

La presencia de una infección del feto era el parámetro de evaluación principal, compuesto por la cifra de mortalidad de las vacas relacionada con el VDVB, el número de abortos relacionados con el VDVB y el número de fetos VDVB positivos a la conclusión. Además del parámetro principal, se evaluaron síntomas clínicos característicos de una infección por VDVB, viremia y recuentos de leucocitos en vacas y la temperatura rectal después del enfrentamiento.

#### *Animales*

Las vaquillas se adquirieron de una granja exenta de VDVB.

Se utilizaron únicamente animales que cumplieran los siguientes criterios de inclusión.

#### *Criterios de inclusión*

- Exención de anticuerpos de DVB; cada individuo se someterá a ensayo en el ensayo de anticuerpos de suero antes del transporte y al inicio del estudio (en la instalación de ensayo de los animales).



## ES 2 321 210 T3

- Exención de VDVB; la preparación de plasma y/o de la capa superficial de plasma coagulado anteadado de cada individuo se someterá a ensayo mediante un ensayo adecuado.
- Clínicamente sanos al inicio del estudio, juzgados tras un examen físico. El examen de salud de los animales se logró de acuerdo con la actual práctica veterinaria, generalmente aceptada.
- Preñez confirmada por un examen físico antes de la inoculación. La preñez se encontraba entre los días 60-90 en el momento de la inoculación, demostrada por registros de inseminación.

### Cepa de ensayo A

Descripción:	XIKE A, cepa de virus VDVB viva
Composición:	Material experimental que comprende sobrenadante del cultivo celular de XIKE-A de bajo paso
Componentes de DVB:	Cepa de VDVB tipo II: XIKE-A
Suministrada por:	Dr. Gregor Meyers, "Bundesforschungsanstalt für Viruskkrankheiten der Tiere" (BFAV), Paul-Ehrlich-Straße 28, 72076 Tübingen, Alemania
Dosis de virus DVB aplicada:	Cepa de tipo 1:10 <sup>5</sup> DCIT <sub>50</sub> /6 ml (DCIT = Dosis Infecciosa de Cultivo Tisular)
Volumen de vacuna aplicado:	3 ml por cada ventana nasal
Vía de aplicación:	Intranasal
Preparación de la forma de dosificación:	El inóculo fue enviado en una forma congelada pre-diluida en un vial de 50 ml en hielo seco y fue almacenado a -70 °C antes de la inoculación. Inmediatamente antes de la inoculación de vaquillas del Grupo 1, se descongeló el material, evitando temperaturas locales por encima de 37 °C. Una vez que ya no era visible nada de hielo en el fluido, el material se agitó suavemente e inmediatamente se utilizó para la inoculación de los animales.
Inóculo no utilizado:	Se midió el volumen del material no utilizado y se dividió en dos partes alícuotas antes de congelarlo inmediatamente en hielo seco o nitrógeno líquido y se almacenó para fines de re-titulación. El virus y los objetos de plástico o vidrio contaminados se incubaron con un volumen apropiado de una solución de formaldehído al 8 - 10 % durante al menos 24 horas a la temperatura ambiente antes de desecharlos con el fin de inactivar los virus.

## ES 2 321 210 T3

### Cepa de ensayo B

5	Descripción:	XIKE B, cepa de virus VDVb viva
	Composición:	Material experimental que comprende sobrenadante del cultivo celular de XIKE-B de bajo paso
10	Componentes de DVB:	Cepa de VDVb tipo II: XIKE-B
	Suministrada por:	Dr. Gregor Meyers, "Bundesforschungsanstalt für Viruskkrankheiten der Tiere" (BFAV), Paul-Ehrlich-Straße 28, 72076 Tübingen, Alemania
15	Dosis de virus DVB aplicada:	Cepa de tipo 1: $10^5$ DCIT <sub>50</sub> /6 ml (DICT = Dosis Infecciosa de Tejido Tisular)
	Volumen de vacuna aplicado:	3 ml por cada ventana nasal
20	Vía de aplicación:	Intranasal
25	Preparación de la forma de dosificación:	El inóculo fue enviado en una forma congelada pre-diluida en un vial de 50 ml en hielo seco y fue almacenado a -70 °C antes de la inoculación. Inmediatamente antes de la inoculación de vaquillas del Grupo 2, se descongeló el material, evitando temperaturas locales por encima de 37 °C. Una vez que ya no era visible nada de hielo en el fluido, el material se agitó suavemente e inmediatamente se utilizó para la inoculación de los animales.
30	Vacuna no utilizada:	Se midió el volumen del material no utilizado y se dividió en dos partes alícuotas antes de congelarlo inmediatamente en hielo seco o nitrógeno líquido y se almacenó para fines de re-titulación. El virus y los objetos de plástico o vidrio contaminados se incubaron con un volumen apropiado de una solución de formaldehído al 8 - 10 % durante al menos 24 horas a la temperatura ambiente antes de desecharlos con el fin de inactivar los virus.
35		
40		
45		

### Control de Preñez

La preñez se confirmó inmediatamente antes de la inoculación.

### Inoculación de Vaquillas

La inoculación es el Día 0 del experimento.

En cada ventana nasal se administraron por vía intranasal, mediante una jeringa sin aguja, 3 ml del material de ensayo. Cada vez se cogió una jeringa estéril nueva. La administración se realizó durante la fase de aspiración con el fin de minimizar la pérdida de fluido a través de la expiración del material.

### Observaciones post-inoculación

#### Recogida y examen de muestras de sangre

La sangre se recogió siguiendo procesos asépticos convencionales (desinfectando el sitio de la sangradura). Para cada animal se utilizaron una nueva jeringa y aguja estériles.

## ES 2 321 210 T3

### *Recogida de sangre para preparar suero*

Al menos 10 ml de sangre se recogieron de las vaquillas, inmediatamente antes de la inoculación, y luego semanalmente después de la infección y a la conclusión del estudio. El suero se almacenó a -20°C hasta que se requirió.

### *Recogida de sangre para el recuento de leucocitos y preparaciones de la capa superficial de plasma coagulado anteadado*

Para el recuento de leucocitos, 3 ml de sangre se transfirieron inmediatamente después de la recogida a recipientes estériles adecuados (Venoject, Terumo Europe N.V., Leuven, Bélgica), precargados con 0,06 ml de AEDT (0,235 MOL/L).

Para las preparaciones de la capa superficial de plasma coagulado anteadado, al menos 15 ml de sangre se transfirieron inmediatamente después de la recogida a recipientes estériles adecuados, pre-cargados con 0,1 ml de solución de heparina (heparina Na para iny., 5.000 UI/ml lote. A7B163A fecha de caducidad: 11/2000 Gedeon Richter RT, Budapest, Hungría), proporcionando al menos 20 UI de heparina por ml de sangre en la muestra de sangre. Después se mezcló cuidadosamente el contenido.

Para la preparación de la capa superficial de plasma coagulado anteadado y el recuento de leucocitos, se extrajo sangre de las vaquillas

- cada día, entre el Día 0 y el Día 14 después de la infestación;
- cada dos días, entre el Día 15 y el Día 40, o hasta que todos los animales eran negativos para el aislamiento del virus durante tres momentos de muestreo consecutivos.

### *Preparación de suero*

Se dejó que la sangre coagulara a la temperatura ambiente, y se separó por centrifugación. Cada muestra de suero se dividió en dos partes alícuotas de al menos 2 ml cada una. Un conjunto de partes alícuotas se sometió a ensayo mediante ELISA en cuanto a anticuerpos específicos de VDVB. El resto de los sueros se congeló y se almacenó a -20°C hasta que se requirió.

### *Recuentos de leucocitos*

Los recuentos de leucocitos se determinaron con un dispositivo electrónico semi-automatizado contador Coulter (Diatron Minicell-16, Messtechnik GmbH, Viena, Austria) con una precisión reivindicada de  $0,1 \times 10^9/l$ ,  $100/\mu l$ . El instrumento se utilizó (calibración y recuentos de leucocitos) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

### *Preparación de capas superficiales de plasma coagulado anteadado*

Muestras de sangre heparínica se transportaron lo antes posible al laboratorio. El proceso de preparación de la capa superficial de plasma coagulado anteadado, siguiendo un procedimiento de laboratorio convencional se realizó bajo condiciones asépticas (pipetas estériles, manipulación, banco limpio, etc.).

Las capas superficiales de plasma coagulado anteadado obtenidas se re-suspendieron en un pequeño volumen (2 ml) de RPMI 1640 y se congelaron a -70°C en dos partes alícuotas de 0,5 ml. El 1 ml residual de las capas superficiales de plasma coagulado anteadado se utilizó inmediatamente para la determinación del VDVB asociado a las células de la sangre mediante co-cultivo en un cultivo celular permisivo.

### *Ensayo ELISA de anticuerpos del suero de DVB*

Cada muestra de suero se sometió a ensayo en cuanto a la presencia de anticuerpos de VDVB utilizando un ensayo ELISA adecuado y validado (ensayo de anticuerpos de VDVB Svanovir<sup>R</sup> n° de cat 10-2200-10). El ensayo se validó y se realizó de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las muestras positivas se diluyeron de acuerdo con la escala log<sub>2</sub> para determinar los títulos de anticuerpos de VDVB.

## ES 2 321 210 T3

### *Ensayo(s) de antígenos de DVB*

Cada muestra de capa superficial de plasma coagulado anteadado se sometió a ensayo en cuanto a la presencia de VDVb mediante co-cultivo de las capas superficiales de plasma coagulado anteadado recién preparadas con células susceptibles o una línea de células. No se permitió una congelación antes del co-cultivo.

El plasma se recogió y se proporcionó a Man-Gene procedente de cada muestra.

### *Observaciones clínicas*

#### *Observación de vaquillas*

Los animales se examinaron diariamente desde los Días 0-42 post inoculación en cuanto a la presencia de síntomas clínicos mediante un veterinario suficientemente entrenado.

Todos los síntomas clínicos se registraron y describieron por su naturaleza, consistencia/tacto, gravedad (ligera, media o grave), localización, tamaño de la zona afectada, y serán valorados de acuerdo con las definiciones acordadas y convencionales. Se otorgó una atención especial a los síntomas respiratorios (respiración, su tasa; descarga nasal u ocular; conjuntivitis, estornudo, tos, etc.) y diarrea.

#### *Temperaturas rectales*

Las temperaturas rectales se midieron diariamente en cada vaquilla, a la misma hora del día (preferiblemente por la mañana) 5 días antes de la inoculación hasta 21 días post infección.

Se continuó con la medición de la temperatura rectal hasta que cada animal tenía temperaturas rectales por debajo o igual a 39°C durante al menos 3 días consecutivos.

#### *Detección de la preñez interrumpida*

Se confirmó la preñez y la sospecha del aborto o la resorción del feto se estableció mediante un examen rectal. Un veterinario entrenado examinó todos los animales en la inoculación, 1 y 2 meses post-inoculación. El examen se llevó a cabo de acuerdo con la práctica veterinaria generalmente aceptada.

Se examinó diariamente a las vaquillas en cuanto a cualquier síntoma de aborto hasta la conclusión del estudio (8-12 semanas post-enfrentamiento).

#### *Terminación del Estudio*

El estudio concluyó sacrificando a las vaquillas y extrayendo los fetos. Los fetos y el material fetal se transfirieron a recipientes de transporte cerrados marcados con el número de vacas y la fecha/hora. Los recipientes se transportaron a una sala de necropsia seleccionada.

No se requirió la necropsia de las vaquillas. La necropsia se realizó en fetos, se registraron los hallazgos y se recogió un panel de muestras según se describe antes.

#### *Examen Post-Mortem*

En cada caso de muerte se realizó una necropsia detallada de los animales experimentales.

Los exámenes post-mortem se llevaron a cabo mediante un cirujano veterinario experimentado y los datos se registraron en hojas de datos apropiadas. Ensayos de laboratorio adicionales se realizaron de acuerdo con los síntomas clínicos y las lesiones observadas. Si el diagnóstico de la necropsia aludida se refería a una enfermedad provocada por el agente microbiano, el diagnóstico se verificó mediante un ensayo apropiado, específico para el agente.

Cada muestra de tejido se recogió en al menos 2 recipientes etiquetados separados y se congelaron en nitrógeno líquido. Las muestras se almacenaron a -70°C hasta que se requirió.

## ES 2 321 210 T3

### *Fetos abortados y conclusión del estudio*

De los fetos se recogieron al menos las siguientes muestras de tejido:

- exudado de la cavidad peritoneal o tórax, si está presente,
- nódulos linfáticos mesentéricos,
- bazo,
- timo,
- cerebelo,
- riñón,
- médula ósea procedente del esternón,
- muestra de la placenta, si está disponible.

### *Vaquillas muertas o sacrificadas*

Se recogieron al menos las siguientes muestras de tejidos:

- sangre para la capa superficial de plasma coagulado anteaado, si está disponible,
- sangre para el suero, si está disponible,
- parches de Peyer,
- nódulos linfáticos mesentéricos,
- bazo,
- riñón,
- útero, incluida una muestra de la placenta, si está disponible.

### *Almacenamiento y transporte de muestras*

Muestras:	Almacenamiento:
Suero	-20 °C
Capa superficial de plasma coagulado anteaado	-70 °C
Virus	-70 °C
Tejido procedente de vaquillas	-70 °C
Tejido procedente de fetos	-70 °C

Las muestras se enviaron para el análisis de laboratorio según se requería por el patrocinador. La elección de muestras y la regulación del transporte se acordaron con el monitor del estudio o el director del proyecto. Como un asunto de principio general, se investigaron lo antes posible muestras procedentes del material abortado o de terneras neonatas.

*Resultados**Mortalidad*

- 5 La vaquilla nº 626 (Grupo 1) murió el Día 13 PI (post inoculación). La tabla siguiente resume los síntomas clínicos observados y las lesiones reveladas durante la necropsia:

10	<b>Vaquilla</b>	<b>Observaciones en vida</b>	<b>Hallazgos Post mortem</b>
15		<ul style="list-style-type: none"> <li>• síntomas de la enfermedad desde 7 Días PI (DPI)</li> <li>• lacrimación, descarga nasal los 7 - 12 DPI</li> <li>• pérdida de apetito desde los 8 - 12 DPI</li> <li>• diarrea los 11 - 12 DPI</li> <li>• tasa respiratoria elevada los 9 - 10 y 12 DPI</li> <li>• tos el 9 DPI</li> <li>• respiración anormal el 12 DPI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deshidratación</li> <li>• hemorragias en las membranas serosas</li> <li>• hiperemia de los parches de Peyer</li> <li>• edema pulmonar</li> </ul>
20			
25			

- 30 Estos hallazgos clínicos y goso-patológicos son consistentes con las lesiones inducidas por VDVB, por lo tanto se puede concluir que el motivo de la muerte era la infección por VDVB.

35 *Abortos después de la infección*

- En cada grupo una vaquilla tuvo un aborto clínico. La vaquilla nº 615 (Grupo 1) abortó el Día 38 PI, la vaquilla nº 469 (Grupo 2) abortó el Día 39 PI. Ambos fetos mostraron los síntomas de autólisis, y se estimó que morían al menos 3 -7 días antes del aborto (alrededor 32-35 DPI).

- 40 En el Grupo 1, no se encontró ningún feto en la vaquilla nº 526 durante el examen del matarife a la conclusión. La goso patología del útero reveló lo siguiente:

- el cuerno uterino derecho estaba ligeramente agrandado,
- el resto de la placenta con autólisis avanzada se retuvo en el lumen.

- 50 Los hallazgos en el útero de la vaquilla nº 526 es consistente con un aborto “silencioso”, lo más probablemente debido a una infección por DVB.

*Observación clínica de vaquillas*

- 55 Más abajo se presenta un resumen de los datos de observación clínica y la duración de los síntomas clínicos en los grupos.

60

65

## ES 2 321 210 T3

*Síntomas clínicos y los días post inoculación (DPI) cuando se observaron*

### Grupo 1 (XIKE-A)

Síntoma clínico	ID animal				
	526	598	615	618	626*
	DPI				
Pérdida de apetito	8 - 13	8 - 18	8 - 18	8 - 16	8 - 12
Lacrimación	7 - 10	7- 8, 10-12	8 - 10	8 - 10	7 - 8
Conjuntivitis	9 - 10	9 - 12	9 - 11	9 - 11	-
Descarga nasal	7 - 13	7- -9, 11-12	8 -13	8 - 12	7 - 12
Erosión oral	-	-	-	-	-
Hemorragia oral	-	-	-	-	-
Diarrea	-	11 - 16	10 - 15	11 - 15	11 - 12
Tos	9	10 - 15	9	8- 9, 13	9
Respiración anormal	-	11 - 14	12 - 14	12 - 14	12
Tasa respiratoria elevada	-	10 - 13	9 - 13	8 - 13	9- 10, 12
Erosión de la pezuña	-	-	-	-	-

\*La vaquilla nº 626 murió el Día 13 PI

### Grupo 2 (XIKE-B)

Síntoma clínico	ID animal				
	469	588	565	608	619
Pérdida de apetito	-	-	-	-	-
Lacrimación	-	-	-	-	-
Conjuntivitis	-	-	-	-	-
Descarga nasal	-	-	-	-	-
Erosión oral	-	-	-	-	-
Hemorragia oral	-	-	-	-	-
Diarrea	-	-	-	-	-
Tos	-	-	-	-	-
Respiración anormal	-	-	-	-	-
Tasa respiratoria elevada	-	-	-	-	-
Erosión de la pezuña	-	-	-	-	-

Todos los animales del Grupo 1 infestados con XIKE-A exhibieron un amplio espectro de síntomas clínicos. Los síntomas respiratorios aparecieron primero acompañados de pérdida de apetito, y unos pocos días más tarde las vaquillas desarrollaron diarrea, con la excepción de la vaquilla nº 526. Una vaquilla murió y otra abortó (véase antes) después de la infección. Todos estos síntomas eran consistentes con los síntomas esperados después de la infección con una cepa virulenta de VDVb.

Todos los animales del Grupo 2 infestados con XIKE-B estaban libres de síntomas clínicos. Al mismo tiempo, una vaquilla abortó durante el periodo de observación.

## ES 2 321 210 T3

### *Temperaturas rectales*

No se detectaron cambios anormales de la temperatura antes de la infestación de los animales.

5 En el Grupo 2, todos los valores de temperatura permanecieron dentro del intervalo fisiológico del Día 0 al Día 21 después de la infestación.

10 Todos los animales del Grupo 1 mostraron una temperatura rectal elevada después de la infestación que se detectaron entre los Días 7-11 Pl.

### *Hallazgos a la Conclusión del Estudio*

15 A la conclusión del estudio, se examinaron los fetos en el sacrificio.

No se recuperó un feto de la vaquilla n° 526 (véase la sección 10.2 “Abortos después de la Infestación”).

Se observaron los siguientes hallazgos en la necropsia de los fetos:

Animal n°	Hallazgos	Conclusión:
<u>Grupo 1:</u>		
598	Ascites, edema general, autolisis	Murió al menos 2 semanas antes
618	Ascites, edema general, autolisis	Murió al menos 3 semanas antes
<u>Grupo 2:</u>		
565	Ascites, edema general, degeneración del hígado	Feto considerado no viable
588	Normal	-
608	Normal, edema perirrenal	-
619	Autolisis general	Murió 3 - 6 semanas antes

45 Los hallazgos sugieren que 2 animales del Grupo 1 (vaquillas n° 598 y n° 618) y un animal del Grupo 2 (vaquilla n° 619) murieron varias semanas antes de la extracción y, así, se pueden considerar abortos.

### *Abortos Modificados por Hallazgos Post-Mortem*

50 Después del examen post-mortem no resultó claro el por qué algunas de las vaquillas no abortaba. Los fetos muertos deberían considerarse como abortos, por lo tanto la imagen clínica se modificó después de la conclusión del estudio como sigue:

#### Grupo 1:

Animal n°	Conclusión:
526	Aborto por DVB (útero con placenta post-mortem)
598	Aborto por DVB (feto post-mortem)
615	Aborto por DVB clínico
618	Aborto por DVB (feto post-mortem)
626	Murió debido a DVB



Grupo 2:

Animal nº	Conclusión:
469	Aborto por DVB clínico
565	Aborto esperado por DVB; feto no viable
588	Normal
608	Normal
619	Aborto por DVB (feto post-mortem)

*Examen de las Muestras de Sangre**Recuento de leucocitos*

El recuento WBC se interrumpió el Día 26 PI, ya que todos los animales se volvieron negativos para el aislamiento del virus para este instante.

Para la comparación se consideraron como línea base individual 0 valores DPI.

En el Grupo 2, los recuentos de leucocitos nunca alcanzó 40% o más por debajo del valor de línea base hasta el final del periodo de observación (26 DPI).

En el Grupo 1, un animal (vaquilla nº 598) tenía un recuento WBC por debajo del 40% de la línea base durante un día.

*Serología*

Ninguno de los animales seleccionados tenía un anticuerpo específico para VDVB en sus sueros antes de la infestación. Después de la infestación, todas las vaquillas supervivientes del Grupo 1 desarrollaron anticuerpos específicos para VDVB, detectados 3 semanas PI y duraron hasta el final del periodo de observación en todos los animales de estudio. En el Grupo 2, 4 de las 5 vaquillas tenía anticuerpos específicos para VDVB detectados a partir de 4 semanas PI. La respuesta medible de los anticuerpos duró sólo 3 animales hasta el final del periodo de observación. Los títulos eran menores en el Grupo 2 que en el Grupo 1.

*Detección del Virus mediante Co-Cultivo**Capas superficiales de plasma coagulado antecado*

El VDVB se detectó en ambos grupos. La duración de la detección del virus se resume a continuación. Todas las muestras se co-cultivaron inmediatamente después de la recogida, es decir sin congelación.

Animal nº	DPI cuando se detectó VDVB
<u>Grupo 1:</u>	
615	5 - 12
526	5 - 9
626	5 - 12
618	5- 11, 14
598	5- 11, 13
<u>Grupo 2:</u>	
565	7 - 9
588	8
608	6 - 9
469	8
619	5 - 11

## ES 2 321 210 T3

### *Muestras de Tejidos*

La presencia de virus de DVB en la vaquilla muerta y los fetos se resume a continuación:

#### **Vaquilla:**

Animal nº	VDVB en muestras de tejidos
<b>Grupo 1:</b>	
626	Presente <sup>#</sup>

#### **Fetos:**

Animal nº	VDVB en muestras de tejidos
<b>Grupo 1:</b>	
615	No presente <sup>#</sup>
526	NE
626	Presente <sup>#</sup>
618	No presente
598	Presente
<b>Grupo 2:</b>	
565	Presente
588	No presente
608	Presente
469	No presente <sup>#</sup>
619	No presente

NE = No ensayado

Las muestras se co-cultivaron inmediatamente después de la recogida (es decir sin congelación), excepto los marcados con “#”, de las que sólo estaban disponibles muestras congeladas.

### *Sumario de datos clínicos y de laboratorio relacionados con DVB*

#### **Grupo 1:**

Animal nº	Conclusión:	DVB
526	Aborto por DVB (útero con placenta post-mortem)	NE (ninguna muestra encontrada)
598	Aborto por DVB (feto post-mortem)	+ (feto)*
615	Aborto por DVB clínico	- (feto)*
618	Aborto por DVB (feto post-mortem)	- (feto)*
626	Murió debido a DVB	+ (feto) / + (vaquilla)

NE no ensayado

Grupo 2:

Animal nº	Conclusión:	DVB
469	Aborto por DVB clínico	- (feto)*
565	Aborto esperado por DVB; feto no viable	+ (feto)
588	Normal	- (feto)
608	Normal	+ (feto)
619	Aborto por DVB (feto post-mortem)	- (feto)*

\* Los fetos se autolisaron en el instante de la toma de muestras

*Conclusión*

El estudio pretendía confirmar la seguridad de XIKE-A y XIKE-B en animales preñados.

Diez vaquillas preñadas se seleccionaron de un rebaño VDVB negativo. En el ensayo se incluyeron dos grupos de 5 vaquillas: una se inoculó con la cepa de virus XIKE-A y la otra con la cepa de virus XIKE-B. El día de la inoculación, las vaquillas se encontraban entre los días 60 y 90 de gestación.

Las vaquillas se vigilaron en cuanto a la presencia de síntomas clínicos de la infección por VDVB, incluidos los abortos durante el periodo de observación. Se tomaron muestras de sangre de los animales para la serología, se efectuó la detección de antígenos y se recontaron los leucocitos. El experimento se terminó 9 semanas tras la infestación. Se sacrificó a las vacas que no abortaron, y se examinó y recogió el útero. Se recogieron muestra de órganos del feto durante la necropsia rutinaria y se examinaron en cuanto a la infección por VDVB.

La presencia de una infección del feto era el parámetro de evaluación principal, compuesto por la cifra de mortalidad de las vacas relacionada con el VDVB, el número de abortos relacionados con el VDVB y el número de fetos DVB positivos a la conclusión. Además del parámetro principal, se evaluaron síntomas clínicos característicos de una infección por VDVB, viremia y recuento de leucocitos en vacas y la temperatura rectal después del enfrentamiento.

El virus XIKE-B demostró ser menos patógeno que XIKE-A, no obstante también en el grupo XIKE-B se observaron un aborto relacionado con la DVB y la infestación del feto. Por lo tanto, se puede concluir que la inactivación de la RNasa de E<sup>ms</sup> no previene una infestación fetal.

*Ejemplo 2**XIKE-A-NdN de VDVB: determinación de la fetopatogenicidad en vaquillas preñadas*

El gen N<sup>pro</sup> ha demostrado ser no esencial para el desarrollo de VFPC en cultivo tisular (Tratschin *et al.*, 1998). A pesar de que sigue faltando una prueba de la atenuación de VDVB como consecuencia de la delección N<sup>pro</sup>, parecía ser posible un papel de esta proteína en la interacción entre virus y huésped y realmente se indicó mediante experimentos recientes para el VFPC (Mayer *et al.*, 2004; Rüggli *et al.*, 2003). Por lo tanto, los autores de la invención desearon investigar si la delección de la parte principal de la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conduce a un virus que ya no infesta al feto en vaquillas preñadas. El gen N<sup>pro</sup>, excepto los 4 codones 5' terminales, se suprimió del clon pKANE40A de ADNc de longitud completa de acuerdo con procesos convencionales. El clon de longitud completa mutante resultante se utilizó como plantilla para la transcripción *in vitro* y el ARNc resultante se transfectó en células MDBK, según se describe (Meyer *et al.*, 2002). El virus recuperado se amplificó en el cultivo tisular y luego se utilizó en el experimento con animales descrito más abajo. XIKE-B de VDVB sirvió como control, ya que antes se demostró que es capaz de atravesar la placenta (Ejemplo 1).

*Objetivo(s)/finalidad del estudio*

El estudio pretende confirmar la seguridad de un VDVB atenuado vivo con una delección genómica de la mayoría de la región codificadora de N<sup>pro</sup> en animales preñados.

El material y los métodos empleados se describen en el Ejemplo 1.

## ES 2 321 210 T3

### Diseño del estudio

Ocho vaquillas preñadas se asignaron al azar a dos grupos. Éstas se trataron y observaron de acuerdo con el siguiente catálogo:

	Grupo 1	Grupo 2:
N	5	3
Tratamientos	XIKE-A-NdN:	XIKE-B / control
Vía	Intramuscular	
Tiempo de vacunación	entre los días 60 y 90 de preñez (día 0 del estudio)	
Observaciones después de la vacunación (en vida)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas clínicos</li> <li>• Suero los días 0, 14, 28, 42 y a la conclusión</li> <li>• WBC el día 0 y luego diariamente durante 14 días</li> <li>• Capa superficial de plasma coagulado anteaño el día 0 y luego diariamente durante 14 días</li> </ul>	
Post-mortem (día 60)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grosso-patología</li> <li>• Panel de órganos para el aislamiento del virus</li> </ul>	

Tipo de estudio:	estudio clínico controlado abierto
Unidad experimental :	Animal individual
Método de ceguera:	Ceguera parcial. No se emplearon procesos detallados para la ceguera y el catálogo del acceso al tratamiento. El veterinario observador en el lugar de estudio y el patólogo no eran conscientes del tratamiento; sólo recibieron un extracto del protocolo relevante a sus misiones. La vacunación se efectuó por el investigador o su cesionario. Las muestras para el aislamiento del virus fueron codificadas por el investigador hasta que todos los resultados estaban disponibles.

### Resultados

Todas las vaquillas eran sanas y estaban preñadas al comienzo del estudio. Todos los animales demostraron estar exentos de VDVB y anticuerpos de VDVB antes del inicio del estudio.

### Preparación y Control del Virus utilizado para la Infestación

Las muestras se recogieron a lo largo de las etapas de dilución y se analizaron el día de la preparación, es decir sin congelación mediante co-cultivo en un cultivo tisular adecuado. Los resultados de la titulación del virus se muestran en la siguiente tabla.

Muestra ID	Cepa del virus	Dilución / descripción	Log <sub>10</sub> título/ml
VT1a	XIKE-A/NdN: (S)	1:2 (a 4 °C)	4.4
VT1b		#2a en hielo sin abertura	4.0
VT1c		Retorno de #2b	2.8
VT2a	XIKE-B	1:2.2 (a 4 °C)	2.3
VT2b		#3a en hielo sin abertura	2.8
VT2c		Retorno de #3b	Negativo

## ES 2 321 210 T3

### *Síntomas clínicos de Infestación por VDVB*

La tabla que figura más abajo proporciona un resumen sobre los animales con síntomas clínicos durante el periodo de observación.

### *Síntomas clínicos y los días post inoculación (DPI) cuando se observaron*

**Grupo 1 (XIKE-A NdN)**

Síntoma clínico	ID animal
	1583
Pérdida de apetito	8
Lacrimación	-
Conjuntivitis	-
Descarga nasal	-
Erosión oral	-
Hemorragia oral	-
Diarrea	-
Tos	-
Respiración anormal	-
Tasa respiratoria elevada	-
Erosión de la pezuña	-

**Grupo 2 (XIKE-B)**

ID animal	
1438	1585
-	10
-	-
-	-
-	-
-	-
-	-
12	10-13
-	-
-	-
-	-

En algunos de los animales en cada grupo se observaron sólo síntomas clínicos suaves y transitorios.

En el Grupo 1, una de las 5 vaquillas había perdido apetito el día 8 PI. En el Grupo 2, dos de los 3 animales tenía síntomas clínicos. Ambas vaquillas experimentaron tos en torno al día 21 PI que iba acompañado de pérdida de apetito en uno de los animales.

### *Temperaturas rectales*

No se detectaron cambios anormales de la temperatura antes de la inoculación de los animales. Los pocos casos de temperaturas elevadas medidas después de la inoculación se resumen en la tabla que figura más abajo.

Grupo	ID animal	Temperatura (°C)	día PI
1	1583	39.9	8
	1621	39.0	5
2	1438	39.0	2
	1585	40.8	9

En cada grupo un animal tenía una temperatura ligeramente elevada, y también en cada grupo un animal tenía fiebre. La fiebre se detectó el día 8 ó 9 PI. Los valores de temperatura siempre volvieron a un valor normal al día siguiente.

### *Recuentos de leucocitos*

Una cierta leucopenia se observó en todos los grupos entre los días 3 - 8 PI. El número de animales con al menos una reducción del 40% en el recuento de leucocitos era el siguiente:

Grupo	Número de animales con leucopenia/total
1	3/5 (60%)
2	1/3 (33%)

## ES 2 321 210 T3

### Serología (anticuerpos de VDVB)

De acuerdo con el protocolo de estudio, todas las vaquillas estaban exentas de anticuerpos de VDVB antes de la vacunación. En el Grupo 1 (inoculado con XIKE-A NdN) y el Grupo 2 (inoculado con XIKE-B), se detectó una seroconversión completa sólo al término del estudio (2 meses después de la inoculación).

### Aislamiento del virus de DVB a partir de capas superficiales de plasma coagulado anteado

No se detectó viremia.

### Aislamiento de virus de DVB a partir de muestras de tejido fetal

	Grupo 1:	Grupo 2:
N	5	3
Tratamientos	XIKE-A-NdN:	XIKE-B / control
Vía	Intramuscular	Intramuscular
Número de fetos en los que se detectó una transmisión fetal:	4 de 5 fetos infestados	2 de 3 fetos infestados
Conclusión del virus utilizado para el tratamiento tiene el potencial de ser transmitido sobre la placenta:	Transmisión fetal para XIKE-A-NdN observada	Transmisión fetal para XIKE-B observada

### Conclusión

La delección N<sup>pro</sup> dio como resultado una atenuación considerable del VDVB en comparación con el virus XIKE-A parental, que demostró ser muy patógeno (Meyer *et al.*, 2002). Sin embargo, la delección N<sup>pro</sup> sola no previene la transmisión de un virus basado en NY93 recombinante con el feto después de la inoculación de vacas preñadas.

### Ejemplo 3

#### XIKE-B-NdN de VDVB: determinación de la fetopatogenicidad en vaquillas preñadas

Para ser capaces de ensayar el potencial de una combinación de la inactivación de RNasa y la delección de N<sup>pro</sup> con respecto a la atenuación del VDVB y la transmisión fetal, se establecieron diferentes mutantes VDVB-2 con delecciones dentro de la región codificadora de N<sup>pro</sup>, basadas en el clon pKANE40B de ADNc infeccioso, el mutante RNasa negativo de pKANE40A con una delección del codón 349. Los virus recuperados se analizaron con respecto a la presencia de las mutaciones deseadas, la ausencia de mutaciones de segundo sitio en las regiones que flanquean los cambios introducidos y sus características de crecimiento en cultivo tisular. XIKE-B-NdN (V-pK88C), una variante que contiene una delección de la región codificadora completa de N<sup>pro</sup>, excepto los codones 1 a 4, además de la delección inactivante de RNasa del codón 349 se eligió para un experimento con animales, ya que combinaba las mutaciones deseadas con aceptables características de crecimiento. El objetivo del estudio era confirmar la seguridad de un aislado de VDVB atenuado vivo en animales preñados.

Cinco vaquillas preñadas, VDVB-negativas, se inocularon por vía intranasal con una dosis infectiva de 10<sup>5</sup> DCIT<sub>50</sub>/animal XIKE-B-NdN (en la Tabla 3.1 se describen datos de retrotitulación). Los datos clínicos se registraron diariamente. Las muestras de sangre se recogieron para el recuento de leucocitos, para la preparación de la capa superficial de plasma coagulado anteado y la serología. Después de terminar el estudio se recogieron tejidos fetales para el aislamiento del virus.

### Material y métodos

Como se detalla para el ejemplo 1:

*Resultados*

No se observaron datos clínicos (datos no mostrados). Los recuentos de leucocitos permanecieron virtualmente sin cambios, excepto por una disminución significativa en aprox. el 40% por debajo del valor de línea base (día 0) en la

a) *Análisis de preparaciones de la capa superficial de plasma coagulado anteadado*

Aproximadamente  $10^6$  leucocitos se cultivaron por duplicado con células MDBK en placas de cultivo tisular de 24 pocillos durante 5 días. Las muestras se congelaron-descongelaron dos veces. Partes alícuotas de cien microlitros de muestras descongeladas se inocularon sobre placas de cultivo tisular de 24 pocillos recién sembradas y se sometieron a ensayo en cuanto a virus mediante tinción por inmunofluorescencia indirecta (anticuerpo monoclonal (amc) código 4, dirigido contra un epítipo conservado en la proteína NS3 no estructural). Ningún VDVb podría aislarse de las preparaciones de la capa superficial de plasma coagulado anteadado de los animales n°s 921, 1013, 1015, 1055 y 1075 (Tabla 3.2), mientras que los controles positivos mostraron claramente la realización correcta del ensayo.

b) *Examen post-mortem de tejidos fetales*

Después de terminar el estudio se recogieron los siguientes tejidos fetales para el aislamiento del virus. bazo, riñón, timo, esternón, cerebelo, placenta, intestino y fluido abdominal. En síntesis, las suspensiones de tejidos se realizaron en un mortero utilizando arena de mar estéril y PBS helada sin  $\text{Ca}^{2+}$  ni  $\text{Mg}^{2+}$ . Los morteros se aclararon con 1 ml de PBS helada sin  $\text{Ca}^{2+}$  ni  $\text{Mg}^{2+}$  y las suspensiones se centrifugaron durante 10 min a  $2000 \times g$  ( $4^\circ\text{C}$ ). El sobrenadante se hizo pasar primero a través de un soporte de filtro desechable de  $0,45 \mu\text{m}$ , seguido de un paso por un segundo filtro ( $0,2 \mu\text{m}$  de tamaño de poro). El aislamiento del virus se llevó a cabo por duplicado ( $400 \mu\text{l}$  de suspensión de tejido fetal ó  $100 \mu\text{l}$  de fluido fetal abdominal) en una monocapa de células MDBK en una placa de cultivo tisular de 24 pocillos ( $37^\circ\text{C}$ , 7% de  $\text{CO}_2$ ). Las muestras de tejido se controlaron diariamente en cuanto a los efectos citopáticos o la contaminación bacteriana, y después de un tiempo de incubación de 5 días, las placas se congelaron y descongelaron dos veces.  $100 \mu\text{l}$  de muestras se hicieron pasar a células MDBK recién sembradas. El virus se detectó por tinción de inmunofluorescencia indirecta (amc Código 4). No se pudo detectar un VDVb en las muestras de tejidos o el fluido fetal abdominal (Tabla 3.3).

c) *Hallazgos Serológicos*

Los títulos de neutralización del suero se determinaron antes de la inoculación, 1 mes post-inoculación y a la conclusión del estudio. Los sueros procedentes de todos los animales se sometieron a ensayo por triplicado para neutralizar anticuerpos contra NY93/C, y la dilución de punto final se leyó mediante tinción por inmunofluorescencia indirecta. Los resultados se expresaron como la dilución de punto final, que neutralizaba aproximadamente  $100 \text{ DCIT}_{50}$  y se calcularon por el método de Kaerber. No se pudieron obtener datos definitivos para el día 0, y 1 y 2 semanas post infección, ya que los sueros eran tóxicos para las células MBDK en diluciones hasta 1:16 y no se pudo detectar una neutralización a diluciones mayores. Comenzando con la tercera semana post-vacunación todos los animales desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el virus NY93/C de VDVb homólogo y dura hasta el final del experimento (Tabla 3.4 y Fig. 1).

d) *Conclusiones*

Los datos obtenidos durante el estudio con los animales demuestran claramente que XIKE-B-NdN de VDVb representa un virus muy atenuado. En contraposición al virus de tipo salvaje o los mutantes sencillos XIKE-B o XIKE-A-NdN que muestran una transmisión fetal en vaquillas preñadas a altas tasas, el mutante doble no atravesó la placenta. XIKE-B-NdN de VDVb, así como mutantes dobles similares son extremadamente adecuados para uso en una vacuna viva atenuada.

Estudio N°.: B01 BIVIO20 y B01 BIVIO22

TABLA 3.1

*Retro-titulación de Virus*

Muestra ID	Cepa del virus	Dilución	Título
1A	XIKE-B-NdN de VDVb	virus concentrado	$10^{5,44} \text{ DCIT}_{50}/\text{ml}$
1		1 - 4	$104,86 \text{ DCIT}_{50}/\text{ml}$
6		residuos de infección (n° 1)	$104,27 \text{ DCIT}_{50}/\text{ml}$

**Tabla 3.2:**  
**Detección de Viremia**

Días después de la vacunación																	
Animal	ID N°.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
0921	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1. aislamiento
	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2. aislamiento
1013	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1. aislamiento
	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2. aislamiento
1015	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1. aislamiento
	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2. aislamiento
1055	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1. aislamiento
	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2. aislamiento
1075	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1. aislamiento
	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2. aislamiento
Fecha	13.12 2001	14.12 2001	15.12 2001	16.12 2001	17.12 2001	18.12 2001	19.12 2001	20.12 2001	21.12 2001	22.12 2001	23.12 2001	24.12 2001	25.12 2001	26.12 2001	27.12 2001		
- muestra negativa																	

- muestra negativa



**Tabla 3.3:**  
**Análisis de muestras de tejido fetal para la presencia de VDVB**

Animal Nº	Fluido Abdominal	Fluido Torácico	Nódulos linfáticos mesentéricos I	Bazo	Riñón	Tímo	Médula ósea (esternón)	Cerebelo	Placenta	Intestino	Fecha de recogida del tejido	Aislamiento
0921	--	NC	NC	--	--	--	--	--	--	--	12.02.02	1. aislamiento 2. aislamiento
1013	--	NC	NC	--	--	--	--	--	--	--	12.02.02	1. aislamiento 2. aislamiento
1015	--	NC	NC	--	--	--	--	--	--	--	12.02.02	1. aislamiento 2. aislamiento
1055	--	NC	NC	--	--	--	--	--	--	--	12.02.02	1. aislamiento 2. aislamiento
1075	--	NC	NC	--	--	--	--	--	--	--	12.02.02	1. aislamiento 2. aislamiento

NC = Not collected  
NC = No recogido  
- muestra negativa

**Tabla 3.4: B01 BIVI022 /XIKE-B-NdN de VDVB; Estudio de protección fetal**  
**Análisis de neutralización del suero**

Animal ID N°.	procedente de las vaquillas									
	a selección	durante ACC	1 sPV	2 sPV	3 sPV	4 sPV	5 sPV	6 sPV	7 sPV	8 sPV
0921		*	*	*	1- 40, 2	1- 161, 1	1- 256, 1	1- 323, 1	1- 128, 1	1- 256, 1
1013		*	*	*	1- 3, 2	NA	1- 161, 1	1- 323, 1	1- 406, 1	1- 256, 1
1015		*	*	*	1- 64, 2	1- 161, 1	1- 256, 1	1- 323, 1	1- 406, 1	1- 323, 1
1055		*	*	*	1- 32, 2	1- 40, 2	1- 256, 1	1- 323, 1	1- 406, 1	1- 406, 1
1075		*	*	*	NA	1- 128, 2	1- 102, 1	1- 203, 1	1- 161, 1	1- 406, 1
Fecha		06.12.2001	20.12.2001	27.12.2001	03.01.2002	10.01.2002	17.01.2002	24.01.2002	31.01.2002	07.02.2002

<sup>(1)</sup> SNT contra 1456 Nasa (= NY93/C)  $10^{2.03}$  DCIT<sub>50</sub>/ 50µl \* Suero tóxico para células MDBK en diluciones de hasta 1:16 ⇒ ningún dato disponible

<sup>(2)</sup> SNT contra 1456 Nasa (= NY93/C)  $10^{1.57}$  DCIT<sub>50</sub>/ 50µl NA datos no disponibles

El Análisis de Neutralización del Suero frente a NY93/C se ilustra en la Fig. 1.

*Eficacia y estudio de protección cruzada*

Se ha de enfrentar uno con dos posibles problemas con respecto a la vacunación con mutantes de virus atenuados XIKE-B de VDV-B o XIKE-B-NdN de VDV-B. Primero, existe un problema general concerniente a la protección cruzada entre VDV-B-1 y VDV-B-2. Al menos la vacunación con vacunas de VDV-B-1 inactivadas no prevenía la transmisión de VDV-B-2 al feto en animales preñados. Dado que la protección contra la infección fetal representa el objetivo principal de una vacunación anti VDV-B, no se puede considerar que vacunas de este tipo induzcan una inmunidad protectora en un amplio intervalo. Por lo tanto, la cuestión era si la vacunación con VDV-B-2 atenuado vivo no puede prevenir la transmisión al feto. En segundo lugar, las tasas de crecimiento reducidas de XIKE-B-NdN de VDV-B podrían dar como resultado sólo un bajo nivel de protección, incapaz de prevenir la infección transplacenta del feto en vaquillas preñadas. Para enfrentarse a estos problemas, se inició un estudio con animales. Los animales (2 grupos de 10 animales cada uno) se vacunaron con XIKE-B o XIKE-B-NdN de VDV-B (dosificación pretendida: 1 ml de sobrenadante con  $10^5$  DCIT<sub>50</sub> de virus; la retro-titulación se muestra en la Tab. 3.5). Ninguno de los animales mostró síntomas clínicos significativos después de la vacunación, excepto un animal del grupo control no vacunado con tos suave durante un día. Los valores de la temperatura rectal se encontraban por debajo de 39°C, excepto un animal del grupo control no vacunado que tuvo 39,1°C durante un día. Muestras de la capa superficial de plasma coagulado anteadado, preparadas después de la vacunación, se analizaron en cuanto a la presencia de virus según se describe antes. Los experimentos demostraron que sólo 5 de los 20 animales contenían virus en la sangre durante 1 ó 2 días a los 4 hasta 8 días post-infección (Tab. 3.6).

TABLA 3.5

*Retro-Titulación de Virus utilizados para la vacunación*

Muestra ID	Cepa del virus	Dilución	Título
1A	XIKE-B-NdN de VDV-B	virus concentrado	$10^{5,44}$ DCIT <sub>50</sub> / ml
1		1 – 4	104,86 DCIT <sub>50</sub> / ml
6		residuos de infección (nº 1)	104,27 DCIT <sub>50</sub> / ml
3	XIKE-B	1 - 11	105,76 DCIT <sub>50</sub> / ml
4		1 - 110	104,92 DCIT <sub>50</sub> / ml
5		residuos de infección (nº 4)	104,27 DCIT <sub>50</sub> / ml

**Estudio N°. / Id.: B01 BIV1020 / Tü XIKE-BXIXKE-B-NdN de VDVB; Estudio de protección fetal**  
**Tabla 3.6: Inoculación con preparaciones de leucocitos (capa superficial de plasma coagulado anteadado), recogidas después de la vacunación**

Animal ID No.	Días después de la vacunación														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1134 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1141 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1142 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1145 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1149 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1151 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1152 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1156 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1158 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
1160 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ
Fecha	13.12 2001	14.12 2001	15.12 2001	16.12 2001	17.12 2001	18.12 2001	19.12 2001	20.12 2001	21.12 2001	22.12 2001	23.12 2001	24.12 2001	25.12 2001	26.12 2001	27.12 2001

Animal	Días después de la vacunación														
ID No.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1197 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1200 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1206 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1210 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1212 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1214 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1216 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1217 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1218 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
1225 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	2. aislamiento
Fecha	13.12 2001	14.12 2001	15.12 2001	16.12 2001	17.12 2001	18.12 2001	19.12 2001	20.12 2001	21.12 2001	22.12 2001	23.12 2001	24.12 2001	25.12 2001	26.12 2001	27.12 2001

Tinción por inmunofluorescencia: Código 4 Código de números de animales:

- muestra negativa  
 + muestra positiva  
 B contaminación bacteriana en el pocillo
- <sup>(1)</sup> vacunación con XIKE-B de VDV (mutante de RNasa)  
<sup>(2)</sup> vacunación con XIKE-B-NdN de VDV (RNasa y doble mutante de N<sup>pro</sup>)

## ES 2 321 210 T3

Cuatro semanas después de la vacunación, se llevó a cabo la inseminación de los animales. Las infecciones de enfrentamiento se realizaron 60 a 90 días más tarde, utilizando una cepa de VDV-B-1 (KE-9 de VDV-B, enfrentamiento heterólogo, animales vacunados con XIKE-B) o una cepa de VDV-B-2 heteróloga (KE-13 de VDV-B, enfrentamiento homólogo, animales vacunados con XIKE-B-NdN) (dosificación pretendida:  $10^5$  DCIT<sub>50</sub> en 6 ml; la retro-titulación se muestra en la Tab. 3.7). A partir de cada grupo de animales vacunados, se seleccionaron al azar 5 vaquillas preñadas para la infección de enfrentamiento. Los animales vacunados con XIKE-B de VDV-B se enfrentaron con la cepa KE-9 de VDV-B-1, mientras que las vaquillas vacunadas con XIKE-B/NdN de VDV-B se enfrentaron con KE-13 de VDV-B-2. Además, 2 animales control no vacunados se infestaron con cada uno de los virus de enfrentamiento.

Estudio N°.Id.: B01 BIVIO20/Tü XIKE-B-NdN de VDV-B; Estudio de protección fetal

TABLA 3.7

*Retro-titulación de Virus de enfrentamiento*

Cepa del virus	Muestra ID	Título (DCIT <sub>50</sub> / ml)	Título Medio (DCIT <sub>50</sub> / ml)
KE 9	1	$10^{4,44}$	$10^{4,94}$
		$10^{5,10}$	
	2	104,69*	$10^{4,44}$
	3	**	
KE13	1	$10^{4,69}$	$10^{4,76}$
		$10^{4,82}$	
	2	$10^{4,57}$	$10^{4,63}$
		$10^{4,69}$	
	3***	$10^{3,5}$	$10^{3,5}$

Muestra 1: material de inoculado

Muestra 2: material de inoculado devuelto del establo

Muestra 3: inoculado en exceso

\* Segunda inoculación de KE9, la muestra 2 no era interpretable, debido a la muerte de las células.

KE9, la muestra 3 no era interpretable, debido a la muerte de las células o la contaminación bacteriana.

\*\*\* Primera inoculación de KE13, la muestra 3 no era interpretable, debido a la contaminación bacteriana.

Los animales vacunados no mostraron viremia ni síntomas clínicos tras la infección de enfrentamiento. El enfrentamiento tuvo éxito, ya que todos los controles no vacunados eran VDV-B positivos (Tab. 3.8). En los grupos control sólo se observaron síntomas suaves de la enfermedad. Los recuentos de leucocitos eran casi normales (no mostrados).

Estudio Nº. / Id.: B01 BIV020 / Tü XIKE-BIXIKE-B-NdN de VDVB; Estudio de protección fetal  
 Tabla 3.8: Inoculación con preparaciones de leucocitos (capa superficial de plasma coagulado anteadado), recogidas después del  
 enfrentamiento

Animal	Días después del enfrentamiento																
ID No.	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	Aislamiento
1104 <sup>(3)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	++	++	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	++	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	
1108 <sup>(3)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	++	++	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	
1126 <sup>(3)</sup>	ØØ ØØ	ØØ	++	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	Ø+	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	
1145 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	
1151 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	
1152 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	
1156 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	
Fecha	04.22 2002	04.25 2002	04.27 2002	04.29 2002	05.01 2002	05.03 2002	05.05 2002	05.07 2002	05.09 2002	05.11 2002	05.13 2002	05.15 2002	05.17 2002	05.19 2002	05.21 2002	05.23 2002	

Animal ID No.		Días después del enfrentamiento																
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	
1197 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ			ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
1214 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
1216 <sup>(2)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
1217 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento 3. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
1218 <sup>(1)</sup>	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	++	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	++	++	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	1. aislamiento 2. aislamiento
Fecha	04.22 2002	04.25 2002	04.27 2002	04.29 2002	05.01 2002	05.03 2002	05.05 2002	05.07 2002	05.09 2002	05.11 2002	05.13 2002	05.15 2002	05.17 2002	05.19 2002	05.21 2002	05.23 2002		

Tinción por inmunofluorescencia: Código 4

- ☐ muestra negativa  
☐ muestra positiva  
☐ contaminación bacteriana en el pocillo

Código de números de animales:

- <sup>(1)</sup> vacunación con XIKE-B de VDVB (mutante de RNasa)  
<sup>(2)</sup> vacunación con XIKE-B-NdN de VDVB (RNasa y doble mutante de N<sup>pro</sup>)  
<sup>(3)</sup> controles no vacunados



## ES 2 321 210 T3

Los títulos de neutralización del suero se determinaron antes de la inoculación, 1 mes post-inoculación, antes del enfrentamiento, 1 mes después del enfrentamiento y a la conclusión del estudio. Los sueros procedentes de todos los animales se sometieron a ensayo por triplicado para neutralizar anticuerpos contra KE9 y NY93/C (1456NAsa), y la dilución de punto final se leyó mediante tinción por inmunofluorescencia indirecta. Los resultados se expresaron como la dilución de punto final, que neutralizaba aproximadamente 100 DCIT<sub>50</sub> y se calcularon por el método de Kaerber. En algunos de los altos títulos de anticuerpos, la dilución de punto final utilizada no era suficientemente alta. Contra KE9, sólo animales vacunados con XIKE-B desarrollaron bajos títulos de anticuerpos, comenzando aproximadamente la semana 4. En el enfrentamiento, todos los animales tenían títulos de anticuerpos que aumentaron considerablemente comenzando en torno a la semana 4 post enfrentamiento. Animales vacunados con XIKE-B tenían títulos de anticuerpos mayores que los vacunados con XIKE-B-NdN. Todos los animales desarrollaron aproximadamente el mismo título de neutralización contra NY93/C cuatro semanas post vacunación, con títulos marginalmente menores en animales vacunados con XIKE-B-NdN. Después del enfrentamiento, todos los animales tenían altos títulos de anticuerpos. La fig. 2 muestra el análisis de neutralización del suero contra KE9 (VDVB-1) y la fig. 3 muestra el análisis de neutralización del suero contra NY93/C (VDVB-2).

El análisis de las muestras de tejidos, obtenidas tras la conclusión del estudio de los fetos, reveló que el material obtenido de los animales vacunados dio resultados negativos, mientras que la transmisión había ocurrido en los 4 animales control (Tab. 3.9). Así, es claro que los mutantes de VDVB-2 establecidos son bien adecuados como virus vacuna de protección cruzada eficaces.

(Tabla pasa a página siguiente)

Estudio N°. / Id.: B01 BIVI020 / Tü XIKE-B/XIKE-B-NdN de VDVB; Estudio de protección fetal  
Tabla 3.9: Análisis de muestras de tejido fetal para la presencia de VDVB

Animal N°	Fluido abdominal	Fluido torácico	Nódulos linfáticos mesentéricos	Intestino delgado	Bazo	Timo	Riñón	Médula ósea (esternón)	Cerebelo	Placenta	Fecha
1214 <sup>(1)</sup>	NA	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	17.06.02
1126 <sup>(3)</sup>	++	***	++	++	++	++	++	++	++	++	17.06.02
1249 <sup>(3)</sup>	++	NA	++	++	++	++	++	++	++	Ø+	17.06.02
1218 <sup>*(1)</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ØØ**	17.06.02
1197 <sup>(1)</sup>	ØØ	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	17.06.02
1217 <sup>(1)</sup>	ØØ	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	17.06.02
1200 <sup>(1)</sup>	ØØ	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	17.06.02

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Animal Nº	Fluido abdominal	Fluido torácico	Nódulos linfáticos mesentéricos	Intestino delgado	Bazo	Timo	Riñón	Médula ósea (esternón)	Cerebelo	Placenta	Fecha
<b>1145</b> <sup>(2)</sup>	ØØ	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	21.06.02
<b>1108</b> <sup>(3)</sup>	+Ø	NA	++	++	++	++	++	++	++	ØØ	21.06.02
<b>1156</b> <sup>(2)</sup>	ØØ	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	21.06.02
<b>1104</b> <sup>(3)</sup>	++	NA	++	++	++	++	++	++	++	++	21.06.02
<b>1216</b> <sup>(2)</sup>	ØØ	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	21.06.02
<b>1151</b> <sup>(2)</sup>	NA	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	21.06.02
<b>1152</b> <sup>(2)</sup>	ØØ	NA	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	ØØ	21.06.02

NA = no disponible

\*No se encontró ningún feto en el útero de la vaquilla nº 1218

\*\*Endometrio (también recogido para la histología)

\*\*\* La muestra no se envió a BFA Tübingen

**Código de números de animales:**<sup>(1)</sup> vacunación con XIKE-B de VDVB (mutante de RNasa)<sup>(2)</sup> vacunación con XIKE-B-NdN de VDVB (RNasa y doble mutante de N<sup>pro</sup>)<sup>(3)</sup> controles no vacunados

*Conclusión*

El enfrentamiento tuvo éxito, ya que todos los controles no vacunados eran VDV-B virémicos y los fetos de todos los controles no vacunados eran VDV-B positivos.

Los dos aislados proporcionaron una protección completa bajo el presente ensayo y las condiciones de análisis. El aislado XIKE-B, con el marcador genético sencillo demostró proteger cruzadamente contra el enfrentamiento el VDV-B de tipo 1 en términos de viremia por DVB y la transmisión del feto después del enfrentamiento. El aislado XIKE-B, con el marcador genético doble era capaz de proteger completamente contra un enfrentamiento de VDV-B de tipo 2 heterólogo en términos de viremia por DVB y la transmisión del feto después del enfrentamiento.

1. El aislado XIKE-B (aislado de tipo 2) demostró una protección cruzada contra el enfrentamiento de VDV-B de tipo 1 en términos de viremia por DVB y la transmisión del feto después del enfrentamiento bajo las presentes condiciones de ensayo y análisis (n=4).

2. El aislado XIKE-B (aislado de tipo 2) totalmente protegido contra el enfrentamiento de VDV-B de tipo 2 en términos de viremia por DVB y la transmisión del feto después del enfrentamiento bajo las presentes condiciones de ensayo y análisis (n=5).

*Ejemplo 4**Establecimiento de mutantes de N<sup>pro</sup>*

Análisis adicionales de mutantes de VDV-B-2 con deleciones N<sup>pro</sup>. Se establecieron diferentes mutantes con deleciones en la región codificadora de N<sup>pro</sup> del genoma. Inicialmente, se introdujeron sólo deleciones verdaderas o una delección acompañado por una mutación puntual.

A: N<sup>pro</sup><sub>1</sub>-[C-term];

B: [N<sup>pro</sup>]<sub>3</sub>-[C-term];

C: [N<sup>pro</sup>]<sub>4</sub>-[C-term];

D: [N<sup>pro</sup>]<sub>6</sub>-[C-term];

E: [N<sup>pro</sup>]<sub>4</sub>-[C-term];

En las fórmulas [N<sup>pro</sup>]<sub>x</sub> representa el número de residuos del extremo amino de N<sup>pro</sup> que se dejan en los aminoácidos de la poliproteína mutados, [C-term] es la poliproteína completa, excepto N<sup>pro</sup> (que comienza con la proteína C y termina con NS5B), y [C-term\*] es el mismo que [C-term], pero con una mutación en la posición 2 de la proteína C (N en lugar de D).

Las tasas de crecimiento de los virus recuperados eran considerablemente menores que las de XIKE-A de tipo salvaje o el mutante XIKE-B RNasa negativo. Hay dos posibles explicaciones para este hallazgo: (i) dependiente de la cepa de virus, las secuencias de longitud variable de la región codificadora de N<sup>pro</sup> son necesarias para el inicio de una traducción eficaz (Myers *et al.*, 2001; Tautz *et al.*, 1999) y (ii) la fusión de secuencias adicionales al extremo amino de la proteína de la cápsida interfiere con la función de la proteína de la cápsida.

Para obtener mejores mutantes por delección N<sup>pro</sup> en desarrollo, se generó un segundo conjunto de mutantes con un gen ubiquitina bovino o un fragmento de la secuencia codificadora de LC3 bovina que reemplaza a la parte principal del gen N<sup>pro</sup>. Estas construcciones permiten una traducción eficaz y generan una proteína de la cápsida con el extremo amino correcto.

$$[N^{\text{pro}}]_{22}\text{-[PS]-C-term]}$$

en donde PS es ubiquitina o LC3, C-term es la poliproteína completa, excepto N<sup>pro</sup> (comenzando con la proteína C y terminando con NS5B).

Las tasas de crecimiento de estos mutantes eran más similares a lo que se determinó para XIKE-A. Incluso pareció que los dos virus RNasa positivos de acuerdo con la fórmula [N<sup>pro</sup>]<sub>22</sub>-[PS]-[C-term], denominados V-pK87F y V-pK87G, no mostraron en absoluto un retardo significativo del crecimiento, mientras que la parte antagonista V-pk88G RNasa negativa estaba, de nuevo, algo impedida en la propagación, pero en menor medida que los mutantes anteriormente descritos.

Ejemplos adicionales de mutantes por delección de N<sup>pro</sup> pueden ser:

*MESDEGSK...*

*MELFSSDEGSK...*

*MELFSNESDEGSK...*

*MELFSNELSDEGSK...*

*MELFSNELLSDEGSK...*

*MELFSNELLYSDEGSK...*

*MELFSNELLYKSDEGSK...*

*MELFSNELLYKTSDEGSK...*

*MELFSNELLYKT* representa la secuencia amino-terminal de N<sup>pro</sup> del aislado NewYork93/C de VDVb.

También puede ser posible utilizar variantes de esta secuencia con una o varias mutaciones. Puede esperarse que sean funcionales especialmente las variaciones que se producen de forma natural tal como se encuentran en otros pestivirus. Por lo tanto, la lista completa de las variantes ensayadas o propuestas con las diferentes partes del extremo amino-terminal de N<sup>pro</sup> se puede ampliar por conjuntos equivalentes con intercambios de aminoácidos. En lo que sigue se dan ejemplos típicos de las secuencias respectivas para varios pestivirus, pero las posibles variaciones no están limitadas a estos ejemplos.

**NewYork93/C DE VDVb:** *MELFSNELLYKT*

**CP13 DE VDVb:** *MELISNELLYKT*

**SD1 DE VDVb:** *MELITNELLYKT*\_\_\_\_\_

**Brescia de VFPC :** *MELNHFELLYKT*

**X818 DE DVb :** *MELNKFELLYKT*

Así, estas variantes pueden incluir, por ejemplo: *MELI*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELI*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELIS*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELISN*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELISNE*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELISNEL*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELISNELL*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELISNELLY*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELISNELLYK*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELISNELLYKT*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELIT*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELITN*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELITNE*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELITNEL*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELITNELL*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELITNELLY*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELITNELLYK*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

*MELITNELLYKT*-[PS]<sub>0</sub>-[C-term].

## ES 2 321 210 T3

Estas fórmulas también pueden tener [PS]<sub>1</sub>, es decir PS también puede ser una de las PS según se describe en esta memoria.

Las secuencias que pertenecen a la proteína N<sup>pro</sup> figuran en letra itálica. Los intercambios de aminoácidos con respecto a la secuencia de NewYork93/C de VDVb figuran en negrillas.

Ejemplos adicionales se pueden encontrar, p. ej., utilizando los números de acceso a GenBank dados en Becher *et al.*, 2003, *Virology* 311, 96-104, o mediante búsquedas de datos de la secuencia convencionales.

Una posibilidad adicional podría ser el uso de una señal de procesamiento (PS) insertada entre la secuencia N<sup>pro</sup> (residual) y el extremo amino de la proteína de la cápsida. La PS conduce a una escisión que genera una proteína de la cápsida funcional. La configuración de este tipo de construcciones podría ser como sigue:

[N<sup>pro</sup>]<sub>22</sub>-PS[C-term]

PS: señal de procesamiento. Puede ser una diana para una proteasa (p. ej. ubiquitina, LC3 según se define en esta memoria o una proteasa o un péptido inestable que conduce al procesamiento en su propio extremo carboxi, tal como, p. ej. inteína (Chong *et al.* 1998 y referencias en el mismo) ó 3C de picornavirus, 2A de cardiovirus o aftovirus, p15 de virus de la enfermedad hemorrágica de conejo o la correspondiente proteasa de otros calicivirus (Proter 1993, y referencias en el mismo; Meyers *et al.*, 2000 y referencias en el mismo).

Cuando se utiliza una PS, es posible un gran número de variantes diferentes, ya que la PS asegura la generación del extremo amino correcto de la proteína C o de la cápsida. Así, cuando se utiliza una construcción de PS, se espera que resulten todos los tipos de delecciones o mutaciones de la secuencia N<sup>pro</sup> en mutantes viables en tanto que el marco de lectura no sea desplazado ni la traducción sea detenida por un codón de detención del marco. Como ejemplo, los autores de la invención establecieron un mutante por delección variable de N<sup>pro</sup> de VDVb de acuerdo con la fórmula

[N<sup>pro</sup>]<sub>29</sub>-PS[C-term]

Especialmente interesantes podrían ser mutaciones de N<sup>pro</sup> que bloquean la actividad proteolítica de la proteína. Rümenapf *et al.* (1998) han publicado la identificación de los residuos de sitio activo de la proteasa para Alfort Tübingen de VFPC. Los aminoácidos respectivos (ácido glutámico en la posición 22, histidina en la posición 49 y cisteína en la posición 69) están conservados para otros pestivirus. Así, intercambios de cualquier aminoácido, excepto serina o treonina por la cisteína en la posición 69 darán como resultado la destrucción de la actividad de proteasa. De manera similar, el cambio del ácido glutámico en la posición 22 dará como resultado, lo más probablemente, la inactivación de la proteasa, a menos que el nuevo aminoácido sea ácido aspártico. De manera similar, la mayoría, si no todos los intercambios en la posición 49 conducirán a una proteasa inactiva).

### Referencias

Ausubel, F.M. *et al.*, *Current Protocols in molecular biology*. New York: Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience. 1994 (actualizado).

Baker, J.C. 1987. Bovine viral diarrhea virus: una revisión. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190: 1449-1458.

Becher, P., König, M., Paton, D.J., Thiel, H.J., 1995, Further characterization of border disease virus isolates: evidence for the presence of more than three species within the genus pestivirus. *Virology* 209 (1), 200-206.

Chong, S., Williams, K.S., Wotkowicz, C., y Xu, M.Q. 1998. Modulation of Protein Splicing of the *Saccharomyces cerevisiae* Vacuolar Membrane ATPase Intein. *J. Biol. Chem.* 273: 10567-10577.

Donis, R.O., Corapi, W., y Dubovi, E.J. 1988. Neutralizing monoclonal antibodies to bovine viral diarrhea virus bind to the 56K to 58K glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 69: 77-86.

Fuerst T.R. *et al.* 1986. Eukaryotic transient expression system based on recombinant vaccinia virus that synthesizes bacteriophage T7 RNA polymerase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83: 8122-8126.

Heinz, F.X., Collett, M.S., Purcell, R.H., Cold, E.A., Howard, C.R., Houghton, M., Moormann, R.J.M., Rice, C.M., y Thiel, H.-J. 2000. Family Flaviviridae. Págs. 859-878. En: Virus Taxonomy (van Regenmortel, H.H.V., Fauquet, C.M., y Bishop, D.H.L., compiladores.). *Academic Press*, San Diego.

Hulst, M.M., Himes, G., Newbiggin, E., Moormann, R.J.M. 1994. Glycoprotein E2 of classical swine fever virus: expression in insect cells and identification as a ribonuclease. *Virology* 200: 558-565.

**Hulst, M.M., F.E. Panoto, A. Hooekmann, H.G.P. van Gennip., y Moormann, R.J.M. 1998.** Inactivation of the RNase activity of glycoprotein E<sup>ms</sup> of classical swine fever virus results in a cytopathogenic virus. *J. Virol.* 72: 151-157.

**Kit, M. y S. Kit. 1991.** Sensitive glycoprotein gill blocking ELISA to distinguish between pseudorabies (Aujeszky's disease) –infected and vaccinated pigs. *Veterinary Microbiology* 28:141-155.

**Kunkel, T. A., J. D. Roberts, y R. A. Zakour. 1987.** Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. *Methods Enzymol.* 154:367-392.

**König, Matthias, 1994,** Virus der klassischen Schweinepest: Untersuchungen zur Pathogenese and zur Induktion einer protektiven Immunantwort. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, Alemania.

**Lindenbach, B.D., y Rice, C. M. 2001.** The pestiviruses. In *Fields Virology*, compiladores Knipe, D.M., & Howley, P.M. (Lippincott-Raven, Philadelphia), págs. 991-1042.

**Mayer, D., Hofmann, M.A., y Tratschin, J.D. 2004.** Attenuation of classical swine fever virus by deletion of the viral N(pro) gene. *Vaccine.* 22:317-328.

**Meyers, G., Rümenapf, T. y Thiel, H.-J. 1989.** Molecular cloning and nucleotide sequence of the genome of hog cholera virus. *Virology* 171: 555-567.

**Meyers, G., Saalmüller, A., y Büttner, M. (1999).** Mutations abrogating the RNase activity in glycoprotein e(rns) of the pestivirus classical swine fever virus lead to virus attenuation. *J Virol* 73: 10224-10235.

**Meyers, G., Tautz, N., Becher, P., Thiel, H.-J., y Kümmerer, B.M. 1996b.** Recovery of cytopathogenic and noncytopathogenic bovine viral diarrhea viruses from cDNA constructs. *J. Virol.*, 70: 8606-8613.

**Meyers, G., Thiel, H.-J., y Rümenapf, T. 1996a.** Classical swine fever virus: Recovery of infectious viruses from cDNA constructs and generation of recombinant cytopathogenic swine fever virus. *J. Virol.* 67:7088-709526.

**Meyers, G., Wirblich, C., Thiel, H.-J. y Thumfart, J.O. 2000.** Rabbit hemorrhagic disease Virus: genome organization and polyprotein processing of a calicivirus studied after transient expression of cDNA constructs. *Virology* 276: 349-363.

**Moennig, V. y Plagemann, J. 1992.** *The pestiviruses. Adv. Virus Res.* 41: 53-91.

**Paton, D.J., Lowings, J.P., Barrett, A.D. 1992.** Epitope mapping of the gp53 envelope protein of bovine viral diarrhea virus. *Virology* 190: 763-772.

**Pellerin, C. et. al.** Identification of a new group of bovine viral diarrhea virus strains associated with severe outbreaks and high mortalities, *Virology* 203, 1994:260-268.

**Porter, A.G. (1993).** Picornavirus nonstructural proteins: emerging roles in virus replication and inhibition of host cell functions. *J. Virol.* 67, 6917-6921.

**Rüggli, N., Tratschin, J.D., Schweizer, M., McCullough, K.C., Hofmann, M.A., Summerfield, A. 2003.** Classical swine fever virus interferes with cellular antiviral defense: evidence for a novel function of N(pro). *J. Virol.* 77:7645-7654.

**Rümenapf, T., Stark, R., Heimann, M., y Thiel, H.-J. 1998.** N-terminal protease of pestiviruses: identification of putative catalytic residues by site directed mutagenesis. *J. Virol.* 72: 2544-2547.

**Rümenapf, T., Unger, G., Strauss, J.H., y Thiel, H.-J. 1993.** Processing of the envelope glycoproteins of pestiviruses. *J. Virol.* 67: 3288-3294.

**Schneider, R., G. Unger, R. Stark, E. Schneider-Scherzer, y H.-J. Thiel. 1993.** Identification of a structural glycoprotein of an RNA virus as a ribonuclease. *Science* 261: 1169-1171.

**Sambrook, J., Fritsch, E.F. y Maniatis, T.,** Molecular Cloning: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989.

**Stark, R., Meyers, G., Rümenapf, T., y Thiel, H.-J. (1993):** Processing of pestivirus polyprotein: Cleavage site between autoprotease and nucleocapsid protein of classical swine fever virus. *J. Virol.*, 67, 7088-7095.

**Thiel, H.-J., Plagemann, G.W., & Moennig, V. 1996.** The pestiviruses. In *Fields Virology*, compiladores Fields, B.N., Knipe, D.M., y Howley, P.M.(Lippincott-Raven, Philadelphia), págs. 1059-1073.

## ES 2 321 210 T3

**Thiel, H.-J., Stark, R., Weiland, E., Rümenapf, T. y Meyers, G. 1991.** Hog cholera virus: molecular composition of virions from a pestivirus. *J. Virol.* 65: 4705-4712.31.

5 **Tratschin, J.-D., Moser, C., Ruggli, N., y Hofmann, M.A. 1998.** Classical swine fever virus leader proteinase Npro is not required for viral replication in cell culture. *J. Virol.* 72, 7681-7684.

Van **Rijn, P.A., van Gennip, H.G., de Meijer, E.J., Moormann, R.J. 1993.** Epitope mapping of envelope glycoprotein EI of hog cholera virus strain Brescia. *J. Gen. Virol.* 74: 2053-2060.

10 **Weiland, E., Thiel, H.-J., Hess, G., y Weiland, F. (1989).** Development of monoclonal neutralizing antibodies against bovine viral diarrhoea virus after pretreatment of mice with normal bovine cells and cyclophosphamide. *J. Virol. Methods* 24: 237-244.

15 **Weiland, E., Stark, R., Haas, B., Rümenapf, T., Meyers, G. y Thiel, H.-J. (1990).** Pestivirus glycoprotein which induces neutralizing antibodies forms part of a disulfide-linked heterodimer. *J. Virology* 64, 3563-3569.

**Weiland, E., Ahl, R., Stark, R., Weiland, F. y Thiel, H.-J. (1992).** A second envelope glycoprotein mediates neutralization of a pestivirus, hog cholera virus. *J. Virology* 66, 3677-3682.

20 **Windisch, J.M., Schneider, R., Stark, R., Weiland, E., Meyers, G., y Thiel, H.-J. 1996.** RNase of classical swine fever virus: biochemical characterization and inhibition by virus-neutralizing monoclonal antibodies. *J. Virol.* 70: 352-358.

25 **Wiskerchen, M., Belzer, S.K., y Collett, M. S. 1991.** Pestivirus gene expression: the first protein product of the bovine viral diarrhoea virus large open reading frame, p20, possesses proteolytic activity *J. Virol.* 65:4508-4514.

30

35

40

45

50

55

60

65



# REIVINDICACIONES

1. Un pestivirus atenuado, con al menos una mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> y al menos otra mutación en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup>, en donde dicha mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> conduce a la inactivación de la actividad de RNasa que reside en E<sup>ms</sup> y dicha mutación en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conduce a la inactivación de dicha N<sup>pro</sup>.

2. El virus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichas mutaciones se seleccionan del grupo de delecciones, mutaciones por inserción y/o mutaciones por sustitución.

3. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde dicha o dichas mutaciones son delecciones.

4. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho pestivirus es un virus de la diarrea viral bovina (VDVB).

5. El virus de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están localizadas en la secuencia de nucleótidos codificadora, correspondiente a los aminoácidos en las posiciones 298 a 310 y/o en las posiciones 341 a 360.

6. El virus de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en donde dicha mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> es una delección o sustitución de la histidina en la posición 349.

7. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están situadas en la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKICTG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW.

8. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están localizadas en la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKIC y/o RHEWNKHGWCNW.

9. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> están localizadas en la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKIC y/o RHEWNKHGWCNW.

10. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> es una mutación sencilla localizada en la secuencia de E<sup>ms</sup> conservada SLHGIWPEKIC y/o RHEWNKHGWCNW.

11. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

y en donde:

[N<sup>pro</sup>] se refiere a la porción N<sup>pro</sup> de dicha poliproteína, en donde “x” representa el número de aminoácidos de la N<sup>pro</sup> presente en la poliproteína; y en donde:

[PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo consistente en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, 3C de picornavirus, 2A de caridovirus o p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo; y en donde:

“Y” puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento, o

“Y” puede ser = 1, lo que significa que está presente una señal de procesamiento, y en donde:

[C-term] se refiere a la poliproteína completa del virus, excepto N<sup>pro</sup>, pero que incluye la proteína de la cápsida (C) y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del virus, incluida la NS5B carboxi-terminal; y en donde:

si “y” es = 0, entonces “x” es 0 a 12, (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N<sup>pro</sup> o están presentes 1 a 12 aminoácidos de N<sup>pro</sup>); y en donde:

si “y” es = 1, entonces “x” es 0 a 168; (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N<sup>pro</sup> o están presentes 1 a todos los 168 aminoácidos de N<sup>pro</sup>).

## ES 2 321 210 T3

12. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la siguiente fórmula:



13. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la siguiente fórmula:



y en donde las definiciones son como se definen en la reivindicación 11.

14. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la siguiente fórmula:



15. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la siguiente fórmula:



16. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la siguiente fórmula:



y en donde [C-term]\* es = [C-term], en donde en la proteína C el aminoácido en la posición 2 está cambiado de D a N.

17. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la siguiente fórmula:



y en donde PS se selecciona del grupo de ubiquitina o LC3.

18. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho virus es VDVB, y en donde la o las mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada según se **caracteriza** por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

M-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MEL-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELF-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFS-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFSN-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFSNE-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFSNEL-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFSNELL-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFSNELLY-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFSNELLYK-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];

MELFSNELLYKT-[PS]<sub>0</sub>-[C-term].

19. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho virus es VDVB, y en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada según se **caracteriza** por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

5 MELI-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELIS-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 10 MELISN-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELISNE-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELISNEL-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 15 MELISNELL-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELISNELLY-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELISNELLYK-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 20 MELISNELLYKT-[PS]<sub>0</sub>-[C-term].

20. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho virus es VDVB, y en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada según se **caracteriza** por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

25 MELIT-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELITN-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 30 MELITNE-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELITNEL-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 35 MELITNELL-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELITNELLY-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 MELITNELLYK-[PS]<sub>0</sub>-[C-term];  
 40 MELITNELLYKT-[PS]<sub>0</sub>-[C-term].

21. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho virus es VDVB, y en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada según se **caracteriza** por la fórmula:

$$[N^{\text{pro}}]_x-[PS]_0-\text{MELF}-[PS]_0-[C\text{-term}^*];$$

50 y en donde [C-term]\* es = [C-term], en donde en la proteína C el aminoácido en la posición 2 está cambiado de D a N.

22. El virus de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup> conducen a una poliproteína codificada, según se **caracteriza** por la fórmula:

$$[N^{\text{pro}}]_{22}-[PS]_1-[C\text{-term}]$$

60 y en donde PS es ubiquitina o LC3.

23. El virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde la [PS]<sub>0</sub> está reemplazada por [PS]<sub>1</sub>, y en donde dicha PS se selecciona del grupo que consiste en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, 3C de picornavirus, 2A de caridovirus y p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo.

24. El VDVB de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 23, en donde dicho VDVB se selecciona del grupo de VDVB tipo 1 o VDVB tipo 2.

## ES 2 321 210 T3

25. El VDVB de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24, en donde el VDVB tiene la secuencia de SEQ ID nº 8.

26. Una composición que comprende el virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y una solución.

27. La composición de acuerdo con la reivindicación 26, que induce una respuesta inmunológica en un animal.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, que es una vacuna.

29. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde dicha composición comprende, además, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30. Uso de un virus de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la fabricación de una vacuna para la profilaxis y el tratamiento de una infección por pestivirus.

31. Uso de un VDVB de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 25 en la fabricación de una vacuna para la profilaxis y el tratamiento de una infección por VDVB.

32. Una molécula de ácido nucleico que comprende el ácido nucleico que codifica un VDVB vivo atenuado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 25.

33. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicha molécula de ácido nucleico es ADN.

34. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicha molécula de ácido nucleico es ARN.

35. Un método para atenuar un pestivirus, **caracterizado** porque en un pestivirus se genera al menos una mutación en la secuencia codificadora de la glicoproteína E<sup>ms</sup> y al menos otra mutación en la secuencia codificadora de N<sup>pro</sup>.

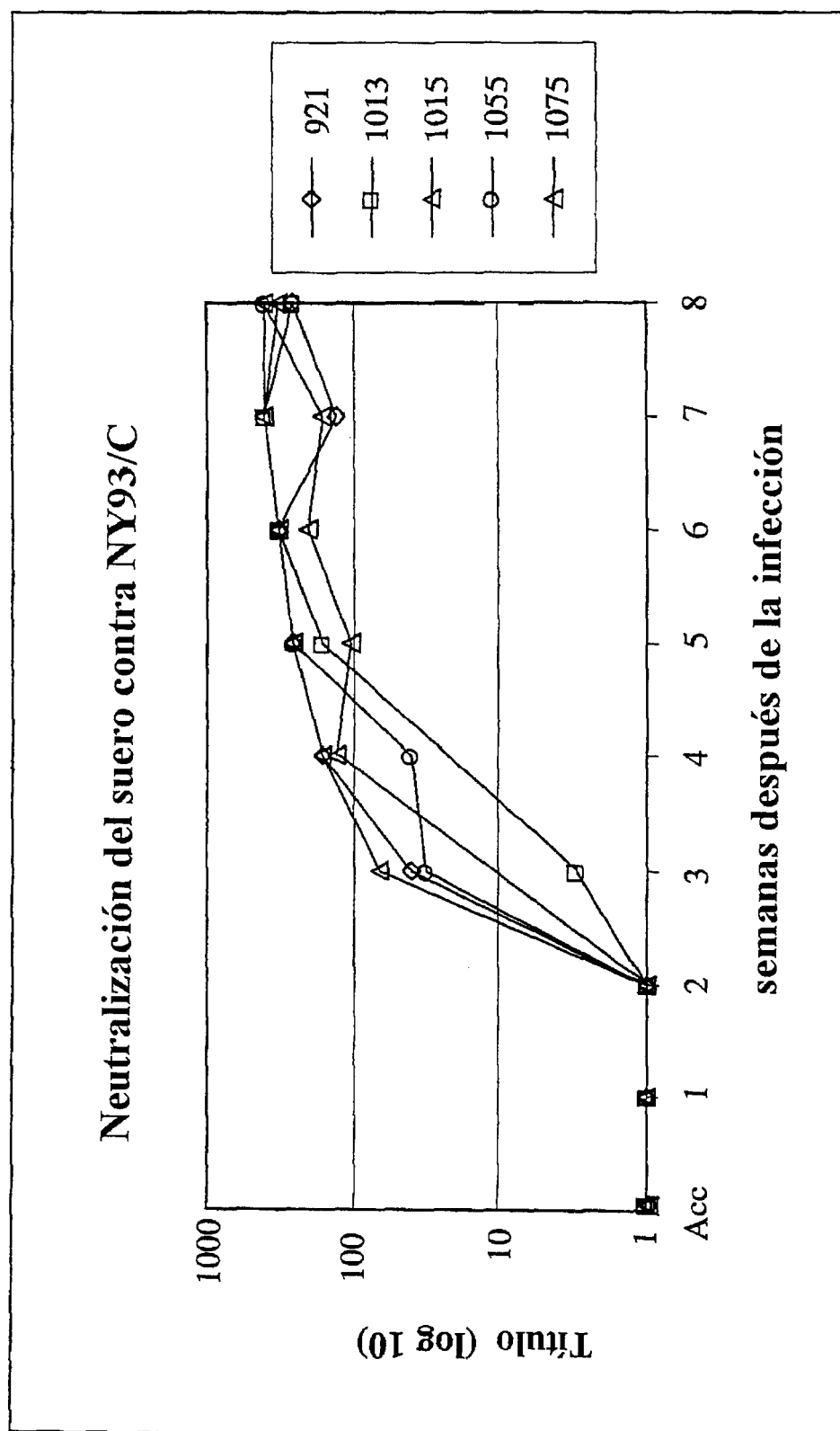
36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, que comprende las siguientes etapas:

- a) transcripción inversa de una secuencia de nucleótidos de pestivirus de tipo salvaje en un ADNc;
- b) clonar dicho ADNc;
- c) introducir mutaciones seleccionadas del grupo de deleciones, mutaciones por inserción y/o mutaciones por sustitución en dicho ADNc, en donde dichas mutaciones se localizan en la secuencia codificadora que codifica la glicoproteína E<sup>ms</sup> y la proteasa N<sup>pro</sup>;
- d) incorporar el ADNc en un plásmido o en un virus de ADN capaz de dirigir la transcripción del ADNc del pestivirus en ARN *in vitro* o tras la infección de células adecuadas.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 35 ó 36, en donde dicho pestivirus es VDVB.

38. Uso de VDVB de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 25 o una composición de acuerdo con las reivindicaciones 26 a 29, para la fabricación de una vacuna para la reducción de síntomas de infección por VDVB, tal como viremia y leucopenia y/o pirexia y/o diarrea.

Figura 1:



**Figura 2:**

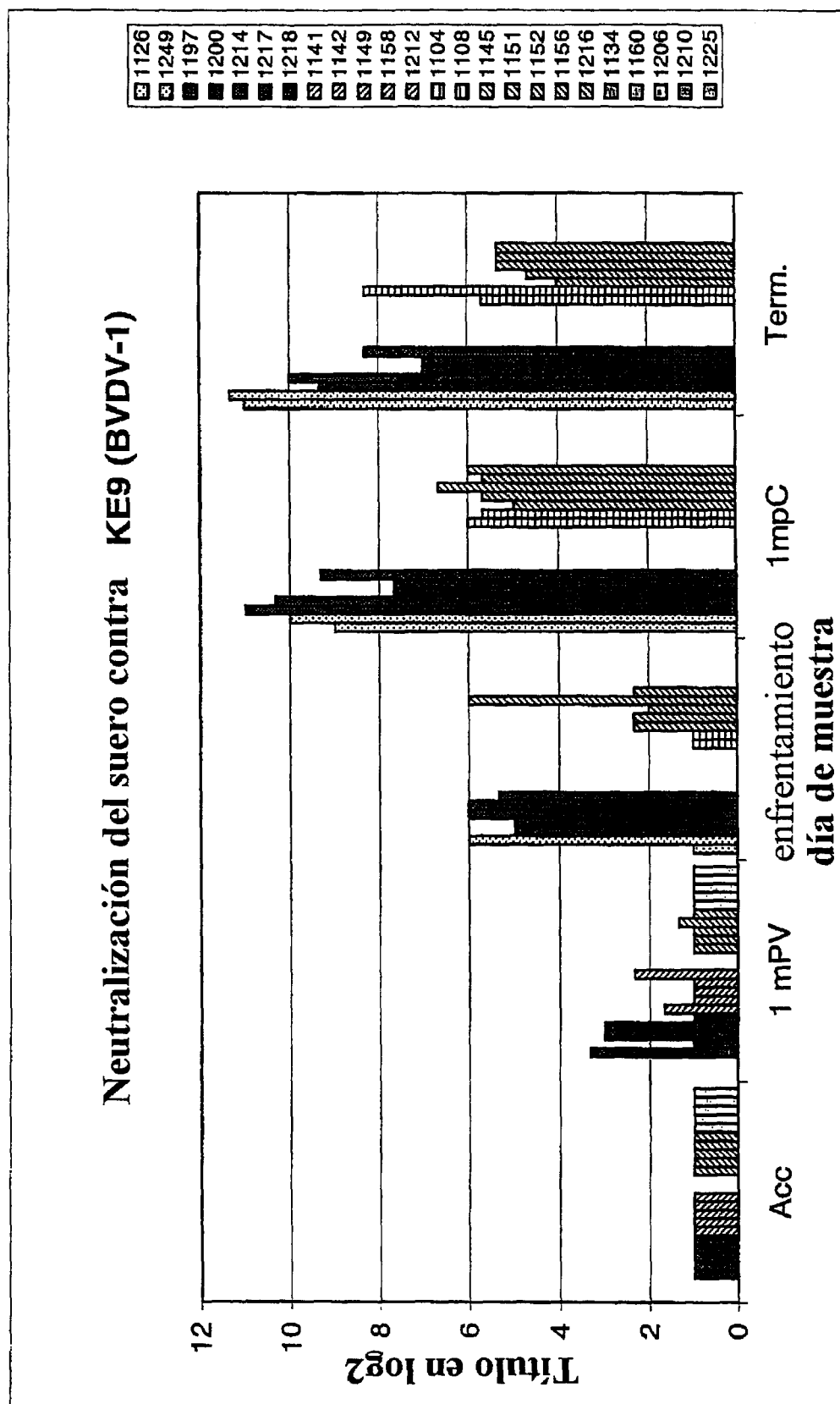
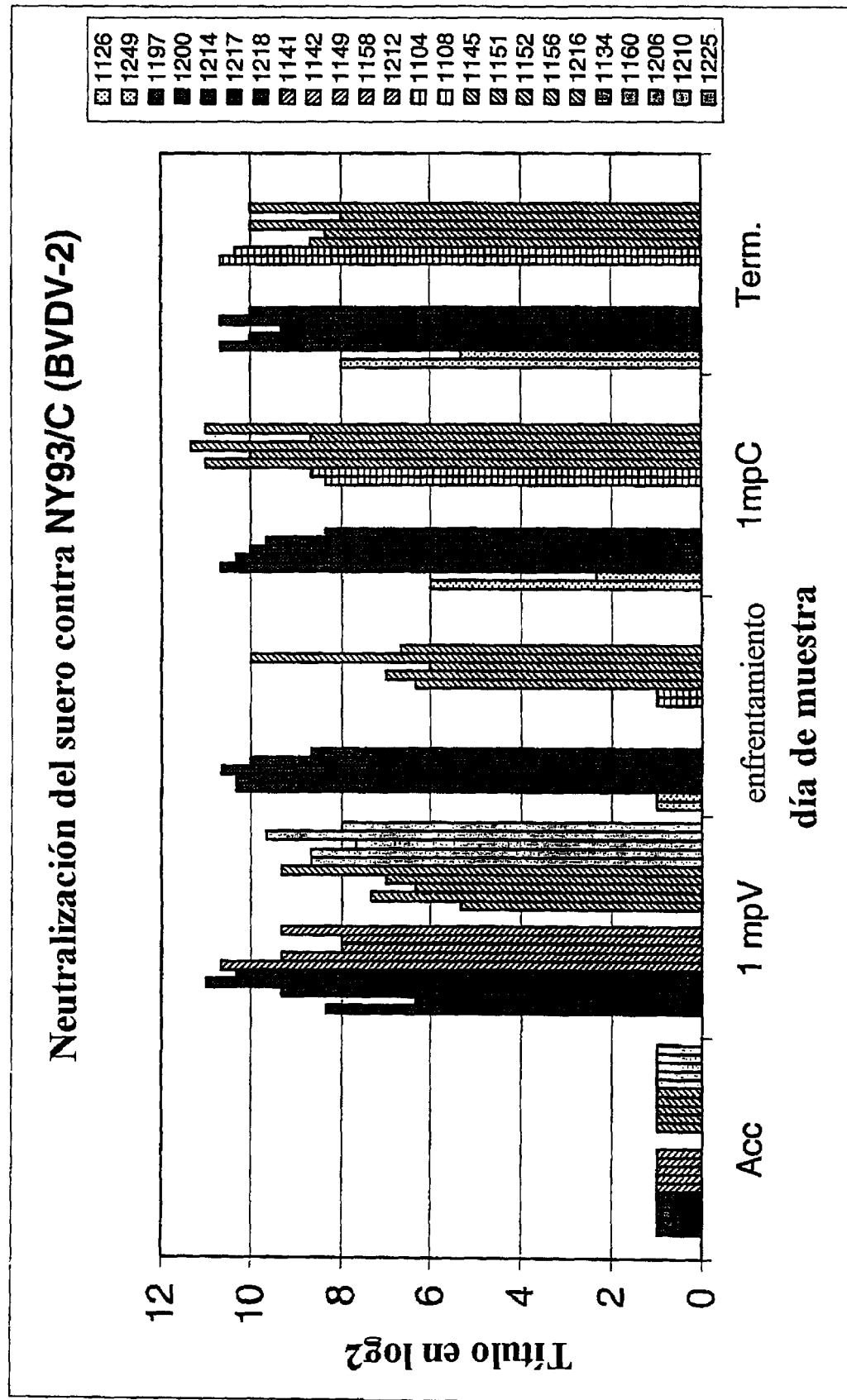


Figura 3:



# ES 2 321 210 T3

## LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH	
5	<120> Virus de la diarrea viral bovina (VDVB) atenuado	
	<130> Case 1/1716	
	<160> 12	
	<170> PatentIn version 3.1	
10	<210> 1	
	<211> 12332	
	<212> ADN	
15	<213> VDVB de tipo salvaje: XIKE-A	
	<400> 1	
20	gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60	
	caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120	
	gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaacccctga 180	
	gtacagggga gtcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240	
25	tggacgaggg catgcccacg gcacatctta acccatgcgg gggttgcatg ggtgaaagcg 300	
	ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat aggggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360	
	gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttca aatgaacttt tatacaaaac 420	
	atataaacia aaaccagcag gcgtcgtgga acctgtttac gacgtcaacg ggcgccact 480	
	gtttggagag agcagtgact tgcacccgca gtcaacacta aaactaccac accaacgagg 540	
30	cagcgccaac atcctgacca atgctaggtc cctaccgcgg aaaggtgact gccggagagg 600	
	taatgtgtat ggaccggtga gtggcatcta tatcaaacca ggaccgatct actaccagga 660	
	ttatgtgggc cccgtctatc atagagcccc actggaacta tgtagggagg caagtatgtg 720	
	cgaaacaact aggagagttg gcagagtgac cggtagtgat gggaaattat atcatatcta 780	
35	catctgcata gatgggtgta tctctctgaa gagggcgact aggaaccaac cagaagtcct 840	
	gaaatgggta tacaacagat taaattgtcc tttatgggtc accagctgct ccgatgaagg 900	
	gagcaagggt gctacaagta agaagcagcc taagccagat aggatagaaa aaggtaagat 960	
	gaaaatagcc ccaaaagaga cagaaaaaga ttgcaaaacc agaccccccg acgcgactat 1020	
40	agtagtagaa ggggttaagt accaggtgaa gaaaaaagga aaggtaaggg gaaaaaatac 1080	
	tcaagatggg ttatatcaca acaagaataa gccccctgaa tcaagaaaaa aattggaaaa 1140	
	ggcactgctg gcttgggcca tcttagcagc ggtcctgctt cagctggtaa caggagagaa 1200	
	tatcacccag tggaaacttg tggacaacgg caccgagga atacagcaag cgtgttctct 1260	
	aagaggggtg aacaggagtc tacatggaat ttggccagag aaaatttgca ccggagtacc 1320	
45	aactcaacta gcaacagact atgagcttaa agagatagtg gggatgatgg acgcgagtga 1380	
	gaagaccaac tacacgtgtt gcaggttgca aagacatgag tggaaataaac atggttggtg 1440	
	taactggttt catatagaac cgtggatatg gttgatgaac aaaacccaaa acaacctgac 1500	
	agaagggcaa ccgcttaggg agtgtgctgt gacttgtagg tatgacaagg aaacagaatt 1560	
50	gaacatcgtg acacaggcta gggacagacc tacaactctg acaggttgca agaaaggcaa 1620	
	gaatttctct ttgcaggtg ttatactgga tgggcctgtt aactttaaaag tatcggttga 1680	
	agatgtgctg ttcaaggagc acgattgcgg caacatgctg caagagaccg cgatacagct 1740	
	actcgatggg gcaaccaaca ccattgaggg agcaagggtg gggacggcca agttgacaac 1800	
	ctgggttaggg aagcaattag ggatccttgg taagaagttg gagaacaaaa gcaaagcatg 1860	
55	gtttggtgca catgcagcaa gtccatactg cggagtggag aggaagatcg gttacgtatg 1920	
	gtatacaaaa aactgcactc cagcttgccct tccaagaaac actagaataa taggcccccg 1980	
	gaaatttgat accaacgcgg aagatggaaa aatactccat gagatggggg ggcacctctc 2040	
	agaatttgct ctattgtcct tgggtggttct gtctgacttt gccccgaaa ccgcgagcgt 2100	
60	catctacttg gttctacatt ttgcgatccc gcaaagccac gttgatgtag acacatgcga 2160	
	caagaaccag ctgaatttaa cggtagcaac cacagtagca gaggtcatac cagggacagt 2220	
	gtggaaccta gggaagtatg tctgcataag accagactgg tggccatatg agacgacgac 2280	
	agtcttcgtc atagaggaag cagggcaagt aatcaaattg atgctaaggg ccatcagaga 2340	
	cttaactagg atatggaatg ctgccactac cacagctttc ttaatctttt tagtaaaagc 2400	
65	actgagggga caactaatcc aagggtctatt gtggctgatg ctaataacag gagcacaggg 2460	
	cttccctgaa tgcaagagg gcttccaata tgccatatct aaagacagga aatgggggtt 2520	



# ES 2 321 210 T3

	attggggcca	gagagcttaa	ctacaacatg	gcacctcccc	accaaaaaaa	tagtggattc	2580
	catggtgcat	gtatggtgtg	aaggaaaaga	cttgaaaata	ttaaaaatgt	gcacaaagga	2640
5	agagaggtat	ctagtggctg	tgcacgagag	agccttatca	accagtgccg	agtttatgca	2700
	gatcagtgat	gggacaatat	gcccagacgt	gatagatatg	cctgatgact	ttgagtttg	2760
	actctgccct	tgtgactcaa	aaccagtgat	aaagggcaaa	tttaatgcca	gcttactgaa	2820
	tggaccagct	ttccagatgg	tatgccacac	ggggtggact	ggtacaatag	aatgcaccct	2880
	agcgaaccaa	gacaccttgg	acacaactgt	cattaggaca	tatagaagaa	ctacccccatt	2940
10	tcagcggaga	aaatggtgta	cctatgaaaa	aataataggg	gaagatatct	atgaatgcat	3000
	tctaggtgga	aactggacat	gcataaccgg	tgaccatagc	aggttgaaag	acggacctat	3060
	caagaagtgt	aagtgggtgtg	gccatgactt	cgtcaactca	gaggggctac	cacactaccc	3120
	aataggcaag	tgcattgctca	tcaacgagag	tgggtacagg	tatgtagatg	acacctcttg	3180
15	cgataggggt	ggtgtagcca	tagttccatc	tggcaccgta	aagtgtagaa	taggtaacgt	3240
	cacggtgcaa	gttatcgcta	ctaacaatga	tctgggaccc	atgccttgca	gccagactga	3300
	agtgatagca	agtgaaggac	cagtggaaaa	gactgcatgc	acattcaact	attcaaggac	3360
	tctacctaata	aagtattatg	agccaaggga	ccggtacttc	caacaatata	tgtaaaaagg	3420
20	ggagtggcaa	tattggttcg	acctggattc	tgtagaccac	cacaaagact	acttctcaga	3480
	gttcataatc	atagcagtgg	tgccttgtt	gggtggtaag	tacgtactgt	ggctcttgat	3540
	aacatacaca	atactgtctg	agcagatggc	tatgggtgct	ggagtgaata	ctgaagagat	3600
	agtcattgata	ggcaatttgc	tgacagacag	tgatattgag	gttggtggtt	atttccttct	3660
	tctgtactta	atagttaaag	aggaactggc	gaggaaatgg	attatactgg	tataccacat	3720
25	ccttgtagcc	aaccctatga	aaacaattgg	ggtcgtctta	ctaattgctag	ggggagtggg	3780
	gaaggccagc	agaatcaatg	ctgatgacca	aagtgctatg	gacccatgct	ttcttctcgt	3840
	gacaggcgta	gtggctgttt	tgatgatcgc	tagaagagaa	cctgccacat	taccactgat	3900
	tgtagcattg	ctagcaataa	gaacatcagg	attcctactg	cccgttagca	ttgatgtaac	3960
30	tgtagcagta	gtattaattg	tacttttgtt	ggctagctac	ataacagact	acttttagata	4020
	taaaaagtgg	cttcaactct	tatttagtct	gatagctggg	atctttatta	taaggagctt	4080
	aaaacatatc	aaccagatgg	aggtaccaga	aatatctatg	ccaagttgga	gacctctagc	4140
	tctggtcctt	ttctatataa	catctacagc	aataaccact	aattgggaca	ttgacttagc	4200
35	aggcttcctg	ctgcaatggg	cgccagcagt	gatcatgatg	gctaccatgt	gggcagactt	4260
	tttgactctg	atcatagtcc	tgccaggtta	cgagttatct	aagctttact	tcctaaagaa	4320
	cgtcaggaca	gacgtggaaa	agaactggct	cggcaaagtg	aaatacagac	agatcagttc	4380
	agtttatgac	atctgtgaca	gtgaggaagc	agtgtacct	tttccatcaa	ggcataagag	4440
40	tggaaagcagg	ccagatttca	tattaccttt	tttgaaagcc	gtgttaataa	gctgcatcag	4500
	cagccaatgg	caagtgggtt	acatttctta	cctaatactg	gaaattacat	actatatgca	4560
	caggaaaatc	atagatgagg	tgtcaggagg	agcaaatttt	ctatcaagac	tcatagcagc	4620
	catcatagaa	ttaaattggg	ccatagatga	tgaggaaatg	aaaggactga	agaaactgta	4680
	tctcttgtca	gggagagcga	agaatttgat	agttaaacad	aaggtaagaa	atgaagccgt	4740
45	ccacagatgg	tttggtgagg	aggaaatata	cggggcaccc	aagggtgatca	ctatcataaa	4800
	agctagtacc	ctaagtaaaa	acaggcactg	cataatctgc	acgatctgtg	aagggaagaa	4860
	atggaatgga	gccaactgcc	caaagtgtgg	aagacaagga	aagcccataa	catgtggaat	4920
	gacactcgca	gactttgagg	agaaacatta	caaaaagata	tttataagag	agaatcttc	4980
50	ttgtcctgtg	ccttttgatc	cttcttgcca	ttgttaattat	tttcgccacg	atgggccttt	5040
	caggaaagag	tataaggggt	acgtccaata	cacagccaga	ggacaactct	ttctgaggaa	5100
	cctaccaatt	ctagcgacga	agatgaagct	attaatggtg	ggaaacctcg	gcgcagaaat	5160
	tggcgacctg	gaacatctag	gatgggtact	gagagggcca	gccgtgtgca	aaaaaattac	5220
55	caacctagag	aagtgccacg	taaacadcat	ggataagcta	actgcatttt	ttggaatcat	5280
	gcctagaggc	acgaccccta	gggcacctgt	gaggttcccc	acagcactac	taaaagttag	5340
	aagggggcta	gagacgggat	gggcttacac	gcaccaagga	gggatcagct	cggtagacca	5400
	tgtcacagcc	ggaaaggatt	tactagtgtg	tgacagtatg	ggcaggacca	gggttgtctg	5460
	tcatagtaac	aataagatga	ctgatgagac	tgagtatggc	atcaagaccg	actcagggtg	5520
60	tcccgaaggt	gcgaggtgtt	acgtgctaaa	cccagaagct	gttaacattt	ctggcacaaa	5580
	aggagctatg	gtacacctcc	agaaaacggg	gggggagttc	acatgtgtca	ctgcctcagg	5640
	gaccccggt	ttcttcgatc	tgaaaaatct	aaaaggctgg	tccgggctac	caatttttga	5700
	agcatccagt	ggcaggggtg	ttggtagggg	gaaagtcggc	agaatgagg	attccaagcc	5760
65	caccaaacta	atgagcggaa	tccagacagt	gtctaagaac	cagacagacc	tagcggacat	5820
	cgtaaaaaaa	ttgactagta	tgaacagagg	agagttcaaa	cagataacat	tagccactgg	5880
	ggcaggaaaa	actacggaac	tgccaaggtc	cgtcatagag	gagataggga	ggcacaaaag	5940

# ES 2 321 210 T3

	ggtcttagtc	ctgataccat	tgagagcagc	agcagagtca	gtgtatcagt	atatgagagt	6000
	gaagtaccca	agtatatctt	tcaatttgag	aataggagat	atgaaggaag	gtgacatggc	6060
	cactgggtatc	acctacgcct	catatgggta	cttttgtcag	cttctctcagc	ccaaactgag	6120
5	agctgccatg	gtagagtact	catatatatt	cttagatgag	taccactgtg	ctacacccga	6180
	gcaattagca	ataattggaa	agatacacag	gtttgctgaa	aatcttagag	tggtagcaat	6240
	gacagcaacc	ccagctggaa	cggtcacaac	gactggtcag	aaacacccta	tagaggagtt	6300
	catagcccca	gaggtgatga	aaggtgaaga	tctaggtagt	gaatacttgg	atattgcagg	6360
10	gttgaagata	ccgactgaag	agatgaaagg	caacatgctc	gtgttcgcgc	caactaggaa	6420
	catggcagta	gaaacagcta	agaaattgaa	ggctaaggga	tacaactctg	gatactatta	6480
	cagtggggaa	aacccagaga	acttgagggt	ggtaacctcg	caatccccgt	atgtggtagt	6540
	agccaccaat	gccatagagt	caggtgtgac	attaccagac	ttagacacag	ttgtagacac	6600
15	tggactaaag	tgtgagaaga	gggtgaggat	ttcttcaaaa	atgcccttca	ttgtaacagg	6660
	acttaagaga	atggcagtc	caatcggaga	gcaagcccag	cgcaggggta	gagtaggaag	6720
	agtcaagcca	ggtaggtact	ataggagtca	agaaacagct	tcaggggtcaa	aagattacca	6780
	ttacgacct	ctgcaagccc	agaggtacgg	aatagaagat	ggaattaatg	taacaaagtc	6840
	attcagggag	atgaactatg	attggagcct	ttacgaagag	gacagcttga	tgataactca	6900
20	actcgaggtc	cttaacaacc	tccttatatc	agaagacctg	cctgccgcag	tgaagaacat	6960
	catggccccg	accgatcacc	cagaacccat	acaactggcc	tataacagtt	atgaaaacca	7020
	aattccagtg	ctgttcccaa	agatcaaaaa	tggtgaggtg	acagacagtt	atgagaatta	7080
	cacatatctc	aatgcaagaa	aattaggaga	ggacgtgccg	gcatatgtgt	acgccacaga	7140
25	ggatgaggat	ctagcagtg	atcttctggg	tatggattgg	ccggacccag	gcaaccaaca	7200
	ggtggtagag	acagggaggg	cattaaaaca	agtaactggc	ttatccacag	cagaaaacgc	7260
	cctcttgata	gccctattcg	gctacgtcgg	gtaccagaca	ctttcaaaaa	ggcacatacc	7320
	catgattact	gacatctata	cacttgaaga	ccacaggctt	gaggacacaa	cccacctcca	7380
30	gtttgcccc	aacgctataa	ggaccgacgg	caaggactca	gagttgaagg	aattagctgt	7440
	gggagacctt	gataaatatg	tggacgcact	ggtagactac	tccaaacaag	ggatgaaatt	7500
	catcaaagtc	caagctgaaa	aggtcagaga	ctcccagctc	acgaaggaag	gcttgcaaac	7560
	cattaaggag	tatgtggata	agttttataca	atcactaaca	gagaataagg	aggagatcat	7620
35	caggtatgga	ctatggggag	ttcacacggc	actctacaaa	agcttggcag	cgagactggg	7680
	gcatgaaaca	gcttttgcaa	cttttagtgg	aaaatggttg	gcttttgggg	gcgaaacggt	7740
	atctgctcac	atcaagcaag	tagcagttga	tctagtagta	tattatatca	tcaacaaacc	7800
	atcttttctt	ggagatacag	agacccaaca	agaggggagg	aagtttgtgg	ctagtctttt	7860
	tatatctgca	ctagcaacat	acacatataa	aacctggaat	tacaacaatc	tgcaacgggt	7920
40	tgtcgaacct	gccttagctt	acctcccata	tgtacaagt	gccttgaagt	tgttcacacc	7980
	cacaagatta	gagagtgtgg	tcatactcag	ttctacaatt	tacaagacat	acctctctat	8040
	aaggaagggt	aagagtgcag	gcttggttag	tacaggcata	agtgcagcca	tggagatctt	8100
	aaacccaaa	ccaatctcag	taggtatata	tgtgatgctg	ggggtagggt	ccatcgccgc	8160
45	ccataatgca	atagaatcta	gtgaacagaa	agaactttg	ctgatgaagg	tctttgtaaa	8220
	aaacttctta	gaccaagcag	caacagatga	gctagtcaaa	gagaaccctg	aaaaaataat	8280
	catggctcta	tttgaagcag	tccagaccat	aggaaacccc	ctaagactca	tctaccatct	8340
	gtacgggggtg	tactataaag	ggtgggaagc	aaaagaactc	gcagagaaaa	ctgctggccg	8400
50	caacttattc	acattgatca	tgtttgaggc	ctttgagctt	ttaggtatgg	actcagaagg	8460
	aaagataaga	aacttgtcag	gcaactacat	actggactta	atcttcaact	tgcataataa	8520
	attaacaag	gggctcaaaa	aactagtctt	tgggtgggct	cctgcacctt	tgagctgtga	8580
	ttggacacca	agtgatgaga	gaataagcct	acctcataac	aactacttaa	gggtagaaac	8640
55	caggtgtcct	tgtggctatg	agatgaaggc	aataaaaaat	gttgctggta	aattgacaaa	8700
	agttgaagaa	aaggggtcct	tcctatgcag	gaatagatta	gggagaggac	ctccaaactt	8760
	caaagtaaca	aagttctatg	atgataactt	gatagaagtc	aagccagtag	ctaggctaga	8820
	aggccagggtg	gacctctatt	acaagggagt	aacagctaag	ttagactaca	acaatgggaa	8880
	agtactgtta	gctaccaaca	agtgggaggt	ggaccacgct	ttcctgacca	gactagtaaa	8940
60	gaagcacaca	gggataggtt	ttaaagggtg	atatttgggt	gaccgaccag	accatacaga	9000
	tcttgtcgat	agagattgtg	caactataac	gaagaactca	gtacagttcc	taaaaatgaa	9060
	gaagggttgc	gctttcacat	atgcactaac	aatctctaac	cttgtcaggc	ttattgaact	9120
	agtcacataag	aataatttac	aagaaagaga	gatccctacc	gtgacagtaa	ctacttggtt	9180
65	tgcatattct	tttgtcaatg	aagacctggg	gactatcaag	cctgtattgg	gggagaaagt	9240
	catcccagaa	ccccccgagg	agttgagttc	ccaacccacc	gtgagactag	tcaccactga	9300
	aacagcaata	accataacag	gggagggtga	agtgatgacg	acagggatca	caccagtggt	9360

# ES 2 321 210 T3

	agagatgaaa	gaagaacctc	agctggacca	ccagtcaact	accctaaagg	taggggtgaa	9420
	ggaaggggaa	tatccagggc	caggagttaa	ccctaaccat	ttagcagagg	tgatagatga	9480
	gaaagatgac	aggccttttg	tcctaatacat	cggttaacaaa	ggttctacct	cgaacagagc	9540
5	aagaacggcc	aagaatatac	ggctgtacaa	aggaaacaac	ccaagagaga	tcagggatct	9600
	gatgagccaa	ggaagaatat	tgacggttgc	tctaaaagag	ttggacccgg	aattaaaaga	9660
	attagtagat	tacaagggga	cctttctcaa	tagggaagct	ttagaagccc	taagcttagg	9720
	taagccaatc	aagaggaaaa	ccacaacagc	aatgatcagg	agggttaatag	agccagagggt	9780
10	tgaggaggaa	ctaccagatt	ggttccaagc	ggaagaaccc	ctattttttg	aagcaaaaat	9840
	acagaatgac	ttataaccacc	taattggcag	tgtagatagt	ataaaaagca	aagcaaaagg	9900
	attagggggc	acagataaca	caaagatagt	gaaggaagtt	ggggctagga	cctatacgat	9960
	gaaattgagc	agctggagca	cacaagttac	aaaaaaacag	atgagtctag	cccctctctt	10020
15	tgaagagctg	ttattaaagt	gccctccatg	tagtaaaatt	tcaaagggac	atatggtgtc	10080
	agcatacca	ctgggtcaag	gaaactggga	acccctcggg	tgtgggggtct	atatgggaac	10140
	cataccagct	aggcgtctca	agatccaccc	ttatgaggct	taccttaaac	tcaaagagct	10200
	ggttggaagtt	gaatcttcga	gggccactgc	aaaagaatcc	atcataagag	aacataaacac	10260
	ctggatcctg	cggaaggtga	gacatgaagg	gaacctaa	accaaataca	tgatcaaccc	10320
20	tgggaaaata	tcagatcagc	tatgcagaga	tggacacaaa	agaaacatat	ataataagat	10380
	cataggctca	acaatggcct	ctgctggtat	taggctggag	aaactgccag	tagtccgagc	10440
	ccaaactgac	acaaccagtt	tccaccaagc	cataagagaa	aaaattgata	aaacagaaaa	10500
	caagcagacc	cctgaattgc	atgaagaact	aatgaaggtc	ttcgactgct	taaagatccc	10560
25	agagctgaag	gaatcgtatg	atgaagtttc	atgggaacaa	ttagaagccg	ggataaaccc	10620
	taaggggtgca	gcaggctatc	tagagagcaa	gaacataggg	gaagtcctag	acacagagaa	10680
	acacatagta	gagcagctga	tcaaggatct	gaggaagggg	aagaagatta	ggtactatga	10740
	aacagccatc	cccaagaatg	agaagagaga	cgtcagcgac	gactgggaag	ccggagagtt	10800
30	cgttgatgaa	aagaaaccaa	gagtaatcca	gtacccggac	gccaaaggtga	gactggccat	10860
	tacaaaagtg	atgtacaaat	gggtaaagca	aaaaccagtg	gtgatacccc	gctatgaagg	10920
	taaaacacct	ctatttgaca	tattcaacaa	agtgaagaag	gaatgggatt	cattccagga	10980
	ccccgtagca	gtgagctttg	acaccaaagc	gtgggatata	caagtcacca	gtagagacct	11040
35	aatgttgata	aaggatatcc	agaaatatta	tttcaagaga	agtatacaca	aatttttaga	11100
	tacaataaca	gaacacatgg	tggaggtacc	tgtcattaca	gcagacgggtg	aagtttacat	11160
	aaggaatggt	cagaggggta	gtggccaacc	cgacacaagt	gctggttaata	gtatggtgaa	11220
	tgtcctaacc	atgatatatg	ctttctgtaa	aagtacaggc	ataccttaca	ggggattcag	11280
	cagagtggca	agaatccatg	tgtgtggtga	tgatggcttt	ttgataacag	agagaggact	11340
40	gggactgaaa	ttctctgaga	agggtatgca	gatattacat	gaggccggga	agccccagaa	11400
	aataactgaa	ggggacaaaa	tgaagtggc	atacagattc	gaggacatag	agttttgttc	11460
	ccatactccc	gtgccagtca	gatgggcaga	taacaccagt	agttacatgg	cagggaggag	11520
	cacagccact	atactagcta	agatggcaac	caggctggat	tccagcggag	agaggggtag	11580
45	cacagcttat	gagaaggccg	tagccttcag	cttccttttg	atgtactcat	ggaatcccgt	11640
	agttagaagg	atctgcttac	tgggtgtgtc	acagtttcca	gaaatatccc	catccaaaaa	11700
	cacaatatac	tactaccaag	gggatcccat	agctgcgtac	agagaagtga	tagggaaaca	11760
	gctgtgtgaa	ctgaaaagaa	caggatttga	gaagctggct	ggtctgaatt	tgagtatgac	11820
50	cactctaggc	atctggacaa	aacatactag	taaaagacta	atccaagcct	gtgtagaaat	11880
	aggtaagaga	gaaggtacct	ggttagtta	tgctgacaga	ctgattgcag	gaaagactgg	11940
	gaagttttac	atcccaagca	ctggtgtcac	tctgttggga	aaacactatg	aggaaattaa	12000
	cttaaagcaa	aaggcggcac	aaccgccgat	agaggggggt	gacagatata	agttgggccc	12060
55	catagttaat	gttatcttga	gaaggctgag	ggtgatgctg	atgacagttg	ccagcgggaag	12120
	ctggtgaatc	cgtcgggagc	gtcgtgccct	cactcaaggt	ttttaattgt	aaatattgta	12180
	aatagacagc	taagatatatt	attgtagttg	gatagtaatg	cagtgatagt	aaatacccca	12240
	atttaacact	acctccaatg	cactaagcac	tttagctgtg	tgagggttaac	tcgacgtcca	12300
60	cggttggact	agggaagacc	tctaacagcc	cc			12332

<210> 2

<211> 11840

65 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial: VDVB Mutado: XIKE-A-NdN

# ES 2 321 210 T3

<400> 2

	gtatacgaga	ttagctaaa	aactcgtata	tggattggac	gtcaacaaat	ttttaattgg	60
5	caacgtaggg	aaccttcccc	tcagcgaagg	ccgaaaagag	gctagccatg	cccttagtag	120
	gactagcaaa	agtaggggac	tagcggtagc	agtgaagtctg	ttggatggcc	gaaccctga	180
	gtacagggga	gtcgtcaatg	gttcgacact	ccattagtcg	aggagtctcg	agatgccatg	240
	tggacgaggg	catgcccacg	gcacatctta	acccatgcgg	gggttgcatg	ggtgaaagcg	300
10	ctattcgtgg	cgttatggac	acagcctgat	aggggttagc	agagacctgc	ta'tccgcta	360
	gtaaaaactc	tgctgtacat	ggcacatgga	gttgttttcc	gatgaaggga	gcaaggggtgc	420
	tacaagtaag	aagcagccta	agccagatag	gatagaaaaa	ggtaagatga	aaatagcccc	480
	aaaagagaca	gaaaaagatt	gcaaaaccag	acccccgcac	gcgactatag	tagtagaagg	540
15	ggttaagtac	caggtgaaga	aaaaaggaaa	ggtaagggga	aaaaatactc	aagatgggtt	600
	atatcacaac	agaataaagc	cccctgaatc	aagaaaaaaa	ttggaaaagg	cactgctggc	660
	ttggggccatc	ttagcagcgg	tctgtcttca	gctggtaaca	ggagagaata	tcaccagtg	720
	gaacttgatg	gacaacggca	ccgaggggaat	acagcaagcg	atgttcctaa	gaggggtgaa	780
20	caggagtcta	catggaattt	ggccagagaa	aatttgcacc	ggagtaccaa	ctcacttagc	840
	aacagactat	gagcttaaa	agatagtggg	gatgatggac	gcgagtgaga	agaccaacta	900
	cacgtgttgc	aggttgcaaa	gacatgagtg	gaataaacat	ggttggtgta	actggtttca	960
	tatagaaccg	tgatgatggt	tgatgaacaa	aacccaaaac	aacctgacag	aagggcaacc	1020
	gcttagggag	tgtgctgtga	cttgtaggta	tgacaaggaa	acagaattga	acatcgtgac	1080
25	acaggctagg	gacagacct	caactctgac	aggttgcaag	aaaggcaaga	atttctcttt	1140
	cgcagggtgtt	atactggatg	ggccctgtaa	ctttaaagta	tcggttgaag	atgtgctgtt	1200
	caaggagcac	gattgcggca	acatgctgca	agagaccgcg	atacagctac	tcgatggggc	1260
	aaccaacacc	attgagggag	caagggtagg	gacggccaag	ttgacaacct	ggttagggaa	1320
30	gcaattaggg	atccttggt	agaagttaga	gaacaaaagc	aaagcatggt	ttggtgcaca	1380
	tgacagcaagt	ccatactgcg	gagtggagag	gaagatcggt	tacgtatggt	atacaaaaaa	1440
	ctgcactcca	gcttgccctc	caagaaacac	tagaataata	ggccccggga	aatttgatac	1500
	caacgccgaa	gatggaaaaa	tactccatga	gatggggggg	cacctctcag	aatttgtcct	1560
35	attgtccttg	gtggttctgt	ctgactttgc	cccggaaacc	gcgagcgtca	tctacttggg	1620
	tctacatttt	gcgatccccg	aaagccacgt	tgatgtagac	acatgcgaca	agaaccagct	1680
	gaatttaacg	gtagcaacca	cagtagcaga	ggtcatacca	gggacagtgt	ggaacctagg	1740
	gaagtatgtc	tgcataagac	cagactgggtg	gccatatgag	acgacgacag	tcttcgtcat	1800
	agaggaagca	gggcaagtaa	tcaaattgat	gctaaggggc	atcagagact	taactaggat	1860
40	atggaatgct	gccactacca	cagctttctt	aatcttttta	gtaaaagcac	tgagggggaca	1920
	actaatccaa	gggctattgt	ggctgatgct	aataacagga	gcacagggct	tccctgaatg	1980
	caaagagggc	ttccaatag	ccatatctaa	agacaggaaa	atgggggttat	tggggccaga	2040
	gagcttaact	acaactaggc	acctccccac	caaaaaaata	gtggattcca	tgggtgcatgt	2100
45	atgggtgtgaa	ggaaaagact	tgaaaatatt	aaaaatgtgc	acaaaggaag	agaggtatct	2160
	agtggctgtg	cacgagagag	ccttatcaac	cagtgcgcag	tttatgcaga	tcagtgtatg	2220
	gacaataggc	ccagacgtga	tagatatgcc	tgatgacttt	gagtttggac	tctgcccttg	2280
	tgactcaaaa	ccagtataaa	agggcaaat	taatgccagc	ttactgaatg	gaccagcttt	2340
50	ccagatggta	tgcccacagg	ggtggactgg	tacaatagaa	tgcaccctag	cgaaccaaga	2400
	caccttggac	acaactgtca	ttaggacata	tagaagaact	acccatttc	agcggagaaa	2460
	atgggtgtacc	tatgaaaaaa	taatagggga	agatatctat	gaatgcattc	taggtggaaa	2520
	ctggacatgc	ataaccggtg	accatagcag	gttgaaagac	ggacctatca	agaagtgtaa	2580
	gtgggtgtggc	catgacttcg	tcaactcaga	ggggctacca	cactacccaa	taggcaagtg	2640
55	catgctcatc	aacgagagtg	ggtacaggta	tgtagatgac	acctcttgcg	ataggggtgg	2700
	tgtagccata	gttccatctg	gcaccgtaaa	gtgtagaata	ggtaacgtca	cgggtgcaagt	2760
	tatcgctact	aacaatgatc	tgggacccat	gccttgtagc	ccagctgaag	tgatagcaag	2820
	tgaaggacca	gtggaaaaga	ctgcatgcac	attcaactat	tcaaggactc	tacctataaa	2880
60	gtattatgag	ccaagggacc	ggtacttcca	acaatacatg	ttaaaagggg	agtggcaata	2940
	ttgggttcgac	ctggattctg	tagaccacca	caaagactac	ttctcagagt	tcataatcat	3000
	agcagtggtc	gccttgttgg	gtggtaagta	cgtactgtgg	ctcttgataa	catacacaat	3060
	actgtctgag	cagatggcta	tgggtgctgg	agtgaatact	gaagagatag	tcatgatagg	3120
65	caatttgctg	acagacagtg	atattgaggt	tgtggtttat	ttccttcttc	tgtacttaat	3180
	agttaaagag	gaactggcga	ggaaatggat	tatactggta	taccacatcc	ttgtagccaa	3240

# ES 2 321 210 T3

	ccctatgaaa	acaattgggg	togtcttact	aatgctaggg	ggagtgggtga	aggccagcag	3300
	aatcaatgct	gatgaccaa	gtgctatgga	cccatgcttt	cttctcgtga	caggcgtagt	3360
	ggctgttttg	atgatcgcta	gaagagaacc	tgccacatta	ccactgattg	tagcattgct	3420
5	agcaataaga	acatcaggat	tcctactgcc	cgctagcatt	gatgtaactg	tagcagtagt	3480
	attaattgta	cttttgttgg	ctagctacat	aacagactac	tttagatata	aaaagtggct	3540
	tcaactctta	tttagtctga	tagctgggtat	ctttattata	aggagcttaa	aacatatcaa	3600
	ccagatggag	gtaccagaaa	tatctatgcc	aagttggaga	cctctagctc	tggtccctttt	3660
10	ctatataaca	tctacagcaa	taaccactaa	ttgggacatt	gacttagcag	gcttccctgct	3720
	gcaatgggag	ccagcagtga	tcatgatggc	taccatgtgg	gcagactttt	tgactctgat	3780
	catagtcctg	cccagttacg	agttatctaa	gctttacttc	ctaaagaacg	tcaggacaga	3840
	cgtggaaaag	aactggctcg	gcaaagtga	atacagacag	atcagttcag	tttatgacat	3900
	ctgtgacagt	gaggaagcag	tgtacctatt	tccatcaagg	cataagagtg	gaagcaggcc	3960
15	agatttcata	ttaccttttt	tgaaagccgt	gttaataagc	tgcatcagca	gccaatggca	4020
	agtggtttac	atcttctacc	taatactgga	aattacatac	tatatgcaca	ggaaaatcat	4080
	agatgaggtg	tcaggaggag	caaattttct	atcaagactc	atagcagcca	tcatagaatt	4140
	aaattggggc	atagatgatg	aggaatgtaa	aggactgaag	aaactgtatc	tcttgtcagg	4200
20	gagagcgaag	aatttgatag	ttaaacataa	ggtaagaaat	gaagccgtcc	acagatggtt	4260
	tggtgaggag	gaaatatacg	gggcacccaa	ggtgatcact	atcataaaaag	ctagtaccct	4320
	aagtaaaaaac	aggcactgca	taatctgcac	gatctgtgaa	gggaaagaat	ggaatggagc	4380
	caactgcccc	aagtgtggaa	gacaaggaaa	gcccataaca	tgtggaatga	cactcgcaga	4440
25	ctttgaggag	aaacattaca	aaaagatatt	tataagagaa	gaatcttctt	gtcctgtgcc	4500
	ttttgatcct	tcttgccatt	gtaattattt	tcgccacgat	gggcctttca	ggaaagagta	4560
	taagggttac	gtccaataca	cagccagagg	acaactcttt	ctgaggaacc	taccaattct	4620
	agcgacgaag	atgaagctat	taatggtggg	aaacctcggc	gcagaaattg	gcgacctgga	4680
30	acatctagga	tggttactga	gagggccagc	cgtgtgcaaa	aaaattacca	accatgagaa	4740
	gtgccacgta	aacatcatgg	ataagctaac	tgcatTTTTT	ggaatcatgc	ctagaggcac	4800
	gacccttagg	gcacctgtga	ggttccccac	agcactacta	aaagtgagaa	gggggctaga	4860
	gacgggatgg	gcttacacgc	accaaggagg	gatcagctcg	gtagaccatg	tcacagccgg	4920
	aaaggattta	ctagtgtgtg	acagtatggg	caggaccagg	gttgtctgtc	atagtaacaa	4980
35	taagatgact	gatgagactg	agtatggcat	caagaccgac	tcagggtgtc	ccgaagggtgc	5040
	gaggtgttac	gtgctaaacc	cagaagctgt	taacatttct	ggcacaaaag	gagctatggt	5100
	acacctccag	aaaacggggg	gggagttcac	atgtgtcact	gcctcaggga	ccccggcttt	5160
	cttcgatctg	aaaaatctaa	aaggctggtc	cgggctacca	atttttgaag	cactccagtgg	5220
40	caggggtggtt	ggtagggtga	aagtcggcaa	gaatgaggat	tccaagccca	ccaaactaat	5280
	gagcggaatc	cagacagtgt	ctaagaacca	gacagaccta	gcggacatcg	taaaaaaatt	5340
	gactagtatg	aacagaggag	agttcaaaca	gataacatta	gccactgggg	caggaaaaac	5400
	tacggaactg	ccaagggtccg	tcatagagga	gataggggagg	cacaaaaggg	tcttagtcct	5460
45	gataccattg	agagcagcag	cagagtcagt	gtatcagtat	atgagagtga	agtacccaag	5520
	tatatctttc	aatttgagaa	taggagatat	gaagggaagg	gacatggcca	ctgggtatcac	5580
	ctacgcctca	tatgggtact	tttgtcagct	tcctcagccc	aaactgagag	ctgccatggt	5640
	agagtactca	tatatattct	tagatgagta	ccactgtgct	acacccgagc	aattagcaat	5700
50	aattggaaag	atacacaggt	ttgctgaaaa	tcttagagtg	gtagcaatga	cagcaacccc	5760
	agctggaacg	gtcacaacga	ctgggtcagaa	acaccctata	gaggagtcca	tagccccaga	5820
	ggtgatgaaa	ggtgaagatc	taggtagtga	atacttggat	attgcagggt	tgaagatacc	5880
	gactgaagag	atgaaaggca	acatgctcgt	gttcgcgcca	actaggaaca	tggcagtaga	5940
	aacagctaag	aaattgaagg	ctaagggata	caactctgga	tactattaca	gtggggaaaa	6000
55	cccagagaac	ttgagggtgg	taacctcgca	atccccgtat	gtggtagtag	ccaccaatgc	6060
	catagagtca	ggtgtgacat	taccagactt	agacacagtt	gtagacactg	gactaaagtg	6120
	tgagaagagg	gtgaggattt	cttcaaaaaat	gcccttcatt	gtaacaggac	ttaagagaat	6180
	ggcagtcaca	atcgggagag	aagcccagcg	caggggtaga	gtaggaagag	tcaagccagg	6240
60	taggtactat	aggagtcaag	aaacagcttc	agggcaaaaa	gattaccatt	acgacctact	6300
	gcaagcccag	aggtacggaa	tagaagatgg	aattaatgta	acaaagtcac	tcaggggagat	6360
	gaactatgat	tggagccttt	acgaagagga	cagcttgatg	ataactcaac	tcgaggtcct	6420
	taacaacctc	cttatatcag	aagacctgcc	tgccgcagtg	aagaacatca	tggcccggac	6480
65	cgatcaccca	gaaccatac	aactggccta	taacagttat	gaaaaccaa	ttccagtgtc	6540
	gttcccaaag	atcaaaaaatg	gtgaggtgac	agacagttat	gagaattaca	catactctcaa	6600
	tgcaagaaaa	ttaggagagg	acgtgccggc	atatgtgtac	gccacagagg	atgaggatct	6660

# ES 2 321 210 T3

	agcagtggat	cttctgggta	tggattggcc	ggacccaggc	aaccaacagg	tggttagagac	6720
	agggagggca	ttaaaacaag	taactggctt	atccacagca	gaaaacgccc	tcttgatagc	6780
	cctattcggc	tacgtcgggt	accagacact	ttcaaaaagg	cacataccca	tgattactga	6840
5	catctataca	cttgaagacc	acaggcttga	ggacacaacc	cacctccagt	ttgccccaaa	6900
	cgctataaag	accgacggca	aggactcaga	ggtgaaggaa	ttagctgtgg	gagaccttga	6960
	taaatatgtg	gacgcactgg	tagactactc	caaacaaggg	atgaaattca	tcaaagtcca	7020
	agctgaaaag	gtcagagact	cccagctctac	gaaggaaggc	ttgcaaacca	ttaaggagta	7080
10	tgtggataag	tttatacaat	cactaacaga	gaataaggag	gagatcatca	ggtatggact	7140
	atggggagtt	cacacggcac	tctacaaaag	cttggcagcg	agactggggc	atgaaacagc	7200
	ttttgcaact	ttagtggtaa	aatgggttggc	ttttgggggc	gaaacgggtat	ctgctcacat	7260
	caagcaagta	gcagttgatc	tagtagtata	ttatatcatc	aacaaaccat	cttttcctgg	7320
15	agatacagag	acccaacaag	aggggaggaa	gtttgtggct	agtcttttta	tatctgcaact	7380
	agcaacatac	acataataaaa	cctggaatta	caacaatctg	caacgggttg	tcgaacctgc	7440
	cttagcttac	ctcccatatg	ctacaagtgc	cttgaagttg	ttcacaccca	caagattaga	7500
	gagtgtggtc	atactcagtt	ctacaattta	caagacatac	ctctctataa	ggaagggtaa	7560
	gagtgcaggc	ttgttaggta	caggcataag	tgcagccatg	gagatcttaa	acaaaaaccc	7620
20	aatctcagta	ggtatatctg	tgatgctggg	ggtagggtgcc	atcgccgccc	ataatgcaat	7680
	agaatctagt	gaacagaaaa	gaactttgct	gatgaaggtc	tttgtaaaaa	acttcttaga	7740
	ccaagcagca	acagatgagc	tagtcaaaga	gaaccctgaa	aaaataatca	tggctctatt	7800
	tgaagcagtc	cagaccatag	gaaacccccct	aagactcadc	taccatctgt	acggggtgta	7860
25	ctataagggg	tgggaagcaa	aagaactcgc	agagaaaact	gctggccgca	acttattcac	7920
	attgatcatg	tttgaggcct	ttgagctttt	aggtatggac	tcagaaggaa	agataagaaa	7980
	cttgtcaggc	aactacatac	tggacttaat	cttcaacttg	cataataaat	taaacaaggg	8040
	gctcaaaaaa	ctagtccctg	ggtgggctcc	tgcacctttg	agctgtgatt	ggacaccaag	8100
30	tgatgagaga	ataagcctac	ctcataacaa	ctacttaagg	gtagaaacca	ggtgtccttg	8160
	tggctatgag	atgaaggcaa	taaaaaatgt	tgctggtaaa	ttgacaaaag	ttgaagaaaa	8220
	ggggtccttc	ctatgcagga	atagattagg	gagaggacct	ccaaacttca	aagtaacaaa	8280
	gttctatgat	gataacttga	tagaagtcaa	gccagtagct	aggctagaag	gccagggtgga	8340
	cctctattac	aaggggagtaa	cagctaagtt	agactacaac	aatgggaaag	tactgttagc	8400
35	taccaacaag	tgggaggtgg	accacgcttt	cctgaccaga	ctagtaaaga	agcacacagg	8460
	gataggtttt	aaaggtgcat	atltgggtga	ccgaccagac	catcaagatc	ttgtcgatag	8520
	agattgtgca	actataacga	agaactcagt	acagttccta	aaaatgaaga	agggttgccg	8580
	tttcacatat	gacctaacaa	tctctaacct	tgtcaggctt	attgaactag	tccataagaa	8640
40	taattttacaa	gaaagagaga	tccctaccgt	gacagtaact	acttggcttg	catattcttt	8700
	tgtcaatgaa	gacctgggga	ctatcaagcc	tgtattgggg	gagaaagtca	tcccagaacc	8760
	ccccgaggag	ttgagtctcc	aaccacccgt	gagactagtc	accactgaaa	cagcaataac	8820
	cataacaggg	gaggctgaag	tgatgacgac	agggatcaca	ccagtggtag	agatgaaaga	8880
45	agaacctcag	ctggaccacc	agtcaactac	cctaaaggta	gggttggaag	aaggggaata	8940
	tccagggcca	ggagttaacc	ctaaccattt	agcagagggtg	atagatgaga	aagatgacag	9000
	gccttttgtc	ctaattcatcg	gtaacaaagg	ttctacctcg	aacagagcaa	gaacggccaa	9060
	gaatatacgg	ctgtacaaag	gaaacaaccc	aagagagatc	agggatctga	tgagccaagg	9120
	aagaatattg	acggttgctc	taaaagagtt	ggacccggaa	ttaaaagaat	tagtagatta	9180
50	caaggggacc	tttctcaata	gggaagcttt	agaagcccta	agcttaggta	agccaatcaa	9240
	gagggaaaacc	acaacagcaa	tgatcaggag	gttaatatag	ccagaggttg	aggaggaact	9300
	accagattgg	ttccaagcgg	aagaacccct	atlttttgaa	gcaaaaatac	agaatgactt	9360
	ataccaccta	attggcagtg	tagatagtat	aaaaagcaaa	gcaaaggaat	tagggggccac	9420
55	agataacaca	aagatagtga	aggaagttgg	ggctaggacc	tatacgatga	aattgagcag	9480
	ctggagcaca	caagttacaa	aaaaacagat	gagtctagcc	cctctctttg	aagagctggt	9540
	attaaagtgc	cctccatgta	gtaaaatttc	aaagggacat	atggtgtcag	cataccaact	9600
	ggctcaagga	aactgggaac	ccctcgggtg	tggggtctat	atgggaacca	taccagctag	9660
60	gcgtctcaag	atccaccctt	atgaggctta	ccttaaaactc	aaagagctgg	tgggaagttga	9720
	atcttcgagg	gccactgcaa	aagaatccat	cataagagaa	cataacacct	ggatcctgcg	9780
	gaaggtgaga	catgaaggga	acctaagaac	caaatcaatg	atcaaccctg	ggaaaatatc	9840
	agatcagcta	tgcagagatg	gacacaaaag	aaacatatat	aataagatca	taggctcaac	9900
	aatggcctct	gctggtatta	ggctggagaa	actgccagta	gtccgagccc	aaactgacac	9960
65	aaccagtttc	caccaagcca	taagagaaaa	aattgataaa	acagaaaaca	agcagacccc	10020
	tgaattgcat	gaagaactaa	tgaaggtctt	cgactgctta	aagatcccag	agctgaagga	10080

## ES 2 321 210 T3

	atcgtatgat	gaagtttcat	gggaacaatt	agaagccggg	ataaaccgta	aggggtgcagc	10140
	aggctatcta	gagagcaaga	acatagggga	agtcctagac	acagagaaac	acatagtaga	10200
	gcagctgatc	aaggatctga	ggaaggggaa	gaagattagg	tactatgaaa	cagccatccc	10260
5	caagaatgag	aagagagacg	tcagcgacga	ctgggaagcc	ggagagtctg	ttgatgaaaa	10320
	gaaaccaaga	gtaatccagt	acccggacgc	caaggtgaga	ctggccatta	caaaagtgat	10380
	gtacaaatgg	gtaaagcaaa	aaccagtggg	gatacccggc	tatgaaggta	aaacacctct	10440
	atttgacata	ttcaacaaag	tgaagaagga	atgggattca	ttccaggacc	ccgtagcagt	10500
10	gagctttgac	accaaagcgt	gggatacaca	agtcaccagt	agagacctaa	tggtgataaa	10560
	ggatatccag	aaatattatt	tcaagagaag	tatacacaaa	tttttagata	caataacaga	10620
	acacatgggtg	gaggtacctg	tcattacagc	agacggtgaa	gtttacataa	ggaatgggtca	10680
	gaggggtagt	ggccaacccg	acacaagtgc	tggtaatagt	atggtgaatg	tcctaaccat	10740
15	gatatatgct	ttctgtaaaa	gtacaggcat	accttacagg	ggattcagca	gagtggcaag	10800
	aatccatgtg	tgtgggtgatg	atggcttttt	gataacagag	agaggactgg	gactgaaatt	10860
	ctctgagaag	ggtatgcaga	tattacatga	ggccgggaag	ccccagaaaa	taactgaagg	10920
	ggacaaaatg	aaagtggcat	acagattcga	ggacatagag	ttttgttccc	atactcccgt	10980
	gccagtcaga	tgggcagata	acaccagtag	ttacatggca	gggaggagca	cagccactat	11040
20	actagctaag	atggcaacca	ggctggattc	cagcggagag	aggggtagca	cagcttatga	11100
	gaaggccgta	gccttcagct	tccttttgat	gtactcatgg	aatcccgtag	ttagaaggat	11160
	ctgcttactg	gtgtttgtcac	agtttccaga	aatatcccca	tccaaaaaca	caatatacta	11220
	ctaccaaggg	gatcccatag	ctgcgtacag	agaagtgata	gggaaacagc	tgtgtgaact	11280
25	gaaaagaaca	ggattttgaga	agctggctgg	tctgaatttg	agtatgacca	ctctaggcat	11340
	ctggacaaaa	catactagta	aaagactaat	ccaagcctgt	gtagaaatag	gtaagagaga	11400
	aggtaacctg	ttagttaatg	ctgacagact	gattgcagga	aagactggga	agttttacat	11460
	cccaagcact	ggtgtcactc	tgttgggaaa	acactatgag	gaaattaact	taaagcaaaa	11520
30	ggcggcacaa	ccgccgatag	agggggttga	cagatataag	ttgggccccca	tagttaatgt	11580
	tatcttgaga	aggctgaggg	tgatgctgat	gacagttgcc	agcgggaagct	ggtgaatccg	11640
	tccggagcgt	cgtgccctca	ctcaaggttt	ttaattgtaa	atattgtaaa	tagacagcta	11700
	agatatattat	tgtagttgga	tagtaatgca	gtgatagtaa	ataccccaat	ttaacactac	11760
35	ctccaatgca	ctaagcactt	tagctgtgtg	aggttaactc	gacgtccacg	gttggactag	11820
	ggaagacctc	taacagcccc					11840

<210> 3

<211> 12329

40 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial: VDVB Mutado: XIKE-B

<400> 3

45	gtatacgaga	ttagctaaag	aactcgtata	tggattggac	gtcaacaaat	ttttaattgg	60
	caacgtaggg	aaccttcccc	tcagcgaagg	ccgaaaagag	gctagccatg	cccttagtag	120
	gactagcaaa	agtaggggac	tagcggtagc	agtgaattcg	ttggatggcc	gaacccctga	180
	gtacagggga	gtcgtcaatg	gttcgacact	ccattagtcg	aggagtctcg	agatgccatg	240
50	tggacgaggg	catgcccacg	gcacatctta	acccatgcgg	gggttgcatg	ggtgaaagcg	300
	ctattcgtgg	cgttatggac	acagcctgat	aggggtgtagc	agagacctgc	tattccgcta	360
	gtaaaaactc	tgctgtacat	ggcacatgga	gttgttttca	aatgaacttt	tatacaaaac	420
	atataaacia	aaaccagcag	gcgtcgtgga	acctgtttac	gacgtcaacg	ggcgccccact	480
55	gtttggagag	agcagtgact	tgcacccgca	gtcaacacta	aaactaccac	accaacgagg	540
	cagcgccaac	atcctgacca	atgctaggtc	cctaccgcgg	aaaggtgact	gccggagagg	600
	taatgtgtat	ggaccggtga	gtggcatcta	tatcaaacca	ggaccgatct	actaccagga	660
	ttatgtgggc	cccgtctatc	atagagcccc	actggaacta	tgtagggagg	caagtatgtg	720
60	cgaacaact	aggagagttg	gcagagtgac	cggtagtgat	gggaaattat	atcatatcta	780
	catctgcata	gatgggtgta	tcctcctgaa	gagggcgact	aggaaccaac	cagaagtcct	840
	gaaatgggta	tacaacagat	taaattgtcc	tttatgggtc	accagctgct	ccgatgaagg	900
	gagcaagggg	gctacaagta	agaagcagcc	taagccagat	aggatagaaa	aaggtaagat	960
65	gaaaatagcc	ccaaaagaga	cagaaaaaga	ttgcaaaacc	agaccccccg	acgcgactat	1020
	agtagtagaa	gggggttaagt	accaggtgaa	gaaaaaagga	aaggtaaggg	gaaaaaatac	1080
	tcaagatggg	ttatatcaca	acaagaataa	gccccctgaa	tcaagaaaaa	aattggaaaa	1140

# ES 2 321 210 T3

	ggcactgctg	gcttggggcca	tcttagcagc	ggtcctgctt	cagctggtaa	caggagagaa	1200
	tatcaccag	tggaaacttga	tggacaacgg	caccgagga	atacagcaag	cgatgttctt	1260
	aagaggggtg	aacaggagtc	tacatggaat	ttggccagag	aaaatttgca	ccggagtacc	1320
5	aactcactta	gcaacagact	atgagcttaa	agagatagtg	gggatgatgg	acgcgagtga	1380
	gaagaccaac	tacacgtgtt	gcaggttgca	aagacatgag	tggaaataaag	gttggtgtaa	1440
	ctggtttcat	atagaaccgt	ggatatgggt	gatgaacaaa	acccaaaaca	acctgacaga	1500
	agggcaaccg	cttagggagt	gtgctgtgac	ttgtaggtat	gacaaggaaa	cagaattgaa	1560
10	catcgtgaca	caggctaggg	acagacctac	aactctgaca	ggttgcaaga	aaggcaagaa	1620
	tttctctttc	gcaggtgtta	tactggatgg	gccctgtaac	tttaaagtat	cggttgaaga	1680
	tgtgctgttc	aaggagcacg	attgctggca	catgctgcaa	gagaccgcga	tacagctact	1740
	cgatggggca	accaacacca	ttgagggagc	aagggtaggg	acggccaagt	tgacaacctg	1800
15	gttagggaag	caattagggg	tccttggtaa	gaagttggag	aacaaaagca	aagcatgggt	1860
	tggtgcacat	gcagcaagtc	catactgcgg	agtggagagg	aagatcgggt	acgtatggta	1920
	tacaaaaaac	tgactccag	cttgcccttc	aagaaacact	agaataatag	gccccgggaa	1980
	at ttgatacc	aacgccgaag	atggaaaaat	actccatgag	atgggggggc	acctctcaga	2040
	at ttgtccta	ttgtcccttg	tggttctgtc	tgactttgcc	ccggaaaccg	cgagcgtcat	2100
20	ctacttggtt	ctacat tttg	cgatcccgc	aagccacgtt	gatgtagaca	catgcgacaa	2160
	gaaccagctg	aattttaacgg	tagcaaccac	agtagcagag	gtcataccag	ggacagtgtg	2220
	gaacctaggg	aagtatgtct	gcataagacc	agactgggtg	ccatatgaga	cgacgacagt	2280
	cttcgtcata	gaggaagcag	ggcaagtaat	caaattgatg	ctaagggcc	tcagagactt	2340
25	aactaggata	tggaaatgctg	ccactaccac	agctttctta	atcttttttag	taaaagcact	2400
	gaggggacaa	ctaataccaag	ggctattgtg	gctgatgcta	ataacaggag	cacagggtct	2460
	ccctgaatgc	aaagaggggt	tccaatatgc	catatctaaa	gacaggaaaa	tggggttatt	2520
	ggggccagag	agcttaacta	caacatggca	cctccccacc	aaaaaaatag	tggattccat	2580
30	ggtgcatgta	tggtgtgaag	gaaaagactt	gaaaatatta	aaaatgtgca	caaaggaaga	2640
	gaggtatcta	gtggctgtgc	acgagagagc	cttatcaacc	agtgccgagt	ttatgcagat	2700
	cagtgatggg	acaataggcc	cagacgtgat	agatatgcct	gatgactttg	agtttggact	2760
	ctgcccttgt	gactcaaaac	cagtgataaa	gggcaaattt	aatgccagct	tactgaatgg	2820
35	accagctttc	cagatgggtat	gcccacaggg	gtggactggt	acaatagaat	gcaccctagc	2880
	gaaccaagac	accttggaca	caactgtcat	taggacatat	agaagaacta	ccccatttca	2940
	gcggagaaaa	tggtgtacct	atgaaaaaat	aataggggaa	gatatctatg	aatgcattct	3000
	aggtggaaac	tggaatgca	taaccgggtga	ccatagcagg	ttgaaagacg	gacctatcaa	3060
40	gaagtgtaa	tggtgtggcc	atgacttcgt	caactcagag	gggctaccac	actaccaaat	3120
	aggcaagtgc	atgctcatca	acgagagtgg	gtacaggtat	gtagatgaca	cctcttgcca	3180
	taggggtggt	gtagccatag	ttccatctgg	caccgtaaag	tgtagaatag	gtaacgtcac	3240
	ggtgcaagtt	atcgctacta	acaatgatct	gggacccatg	ccttgcagcc	cagctgaagt	3300
45	gatagcaagt	gaaggaccag	tggaaaagac	tgcatgcaca	ttcaactatt	caaggactct	3360
	acctaataag	tattatgagc	caagggaccg	gtactttcaa	caatacatgt	taaaagggga	3420
	gtggcaatat	tggttcgacc	tggattctgt	agaccaccac	aaagactact	tctcagagtt	3480
	cataatcata	gcagtgggtcg	ccttggtggg	tggttaagtac	gtactgtggc	tcttgataac	3540
	atacacaata	ctgtctgagc	agatggctat	gggtgctgga	gtgaatactg	aagagatagt	3600
50	catgataggc	aatttgctga	cagacagtga	tattgaggtt	gtggtttatt	tccttcttct	3660
	gtacttaata	gttaaagagg	aactggcgag	gaaatggatt	atactgggtat	accatctcct	3720
	tgtagccaac	cctatgaaaa	caattggggg	cgtcttacta	atgctagggg	gagtggtgaa	3780
	ggccagcaga	atcaatgctg	atgaccaaag	tgctatggac	ccatgctttc	ttctcgtgac	3840
55	aggcgtagtg	gctgttttga	tgatcgctag	aagagaacct	gccacattac	cactgattgt	3900
	agcattgcta	gcaataagaa	catcaggatt	cctactgccc	gctagcattg	atgtaactgt	3960
	agcagtagta	ttaattgtac	ttttgttggc	tagctacata	acagactact	ttagatataa	4020
	aaagtggctt	caactcttat	ttagtctgat	agctgggtatc	tttattataa	ggagcttaaa	4080
60	acatatcaac	cagatggagg	taccagaaat	atctatgcc	agttggagac	ctctagctct	4140
	ggtcctttttc	tatataacat	ctacagcaat	aaccactaat	tgggacattg	acttagcagg	4200
	cttcctgctg	caatggggcg	cagcagtgat	catgatggct	accatgtggg	cagacttttt	4260
	gactctgatc	atagtcctgc	ccagttacga	gttatctaa	ctttacttcc	taaagaacgt	4320
	caggacagac	gtggaaaaga	actggctcgg	caaagtga	tacagacaga	tcagttcagt	4380
65	ttatgacatc	tgtgacagtg	aggaagcagt	gtacctat	ccatcaaggc	ataagagtgg	4440
	aagcaggcca	gatttcatat	tacctttttt	gaaagccgtg	ttaataagct	gcacgacag	4500
	ccaatggcaa	gtggttttaca	tttcttacct	aatactggaa	attacatact	atatgcacag	4560



# ES 2 321 210 T3

	gaaaatcata	gatgaggtgt	caggaggagc	aaattttcta	tcaagactca	tagcagccat	4620
	catagaatta	aattgggcca	tagatgatga	ggaatgtaaa	ggactgaaga	aactgtatct	4680
	cttgtcaggg	agagcgaaga	atttgatagt	taaacataag	gtaagaaatg	aagccgtcca	4740
5	cagatggttt	ggtgaggagg	aaatatacgg	ggcaccacaag	gtgatcacta	tcataaaagc	4800
	tagtacccta	agtaaaaaa	ggcactgcat	aatctgcacg	atctgtgaag	ggaaagaatg	4860
	gaatggagcc	aactgcccac	agtgtggaag	acaaggaaa	cccataacat	gtggaatgac	4920
	actcgcagac	tttgaggaga	aacattacaa	aaagatatatt	ataagagaag	aatcttcttg	4980
10	tcctgtgcct	tttgatcctt	cttgccattg	taattatattt	cgccacgatg	ggcctttcag	5040
	gaaagagtat	aagggttacg	tccaatacac	agccagagga	caactctttc	tgaggaacct	5100
	accaattcta	gcgacgaaga	tgaagctatt	aatgggtggga	aacctcggcg	cagaaatttg	5160
	cgacctggaa	catctaggat	gggtactgag	agggccagcc	gtgtgcaaaa	aaattaccaa	5220
15	ccatgagaag	tgccacgtaa	acatcatgga	taagctaact	gcattttttg	gaatcatgcc	5280
	tagaggcacg	acccctaggg	cacctgtgag	gttccccaca	gcactactaa	aagtgagaag	5340
	ggggctagag	acgggatggg	cttacacgca	ccaaggaggg	atcagctcgg	tagaccatgt	5400
	cacagccgga	aaggatttac	tagtgtgtga	cagtatgggc	aggaccaggg	ttgtctgtca	5460
	tagtaacaat	aagatgactg	atgagactga	gtatggcatc	aagaccgact	cagggtgtcc	5520
20	cgaagggtgcg	aggtgttacg	tgctaaaccc	agaagctggt	aacattttctg	gcacaaaagg	5580
	agctatggta	cacctccaga	aaacgggggg	ggagttcaca	tgtgtcactg	cctcagggac	5640
	cccggctttc	ttcgatctga	aaaatctaaa	aggctgggtcc	gggctaccaa	tttttgaagc	5700
	atccagtggc	aggggtggtg	gtaggggtgaa	agtcggcaag	aatgaggatt	ccaagcccac	5760
25	caaactaatg	agcggaatcc	agacagtgtc	taagaaccag	acagacctag	cggacatcgt	5820
	aaaaaaattg	actagtatga	acagaggaga	gttcaaacag	ataacattag	ccactggggc	5880
	aggaaaaact	acggaactgc	caaggtccgt	catagaggag	atagggaggc	acaaaagggt	5940
	cttagtcctg	ataccattga	gagcagcagc	agagtcagt	tatcagtata	tgagagtga	6000
30	gtacccaagt	atatctttca	atttgagaat	aggagatatg	aaggaagggt	acatggccac	6060
	tggtatcacc	tacgcctcat	atgggtactt	ttgtcagctt	cctcagccca	aactgagagc	6120
	tgccatggta	gagtactcat	atatattcct	agatgagtac	cactgtgcta	cacccgagca	6180
	attagcaata	attggaaaga	tacacagggt	tgctgaaaat	cttagagtgg	tagcaatgac	6240
	agcaacccca	gctggaacgg	tcacaacgac	tggtcagaaa	caccctatag	aggagttcat	6300
35	agccccagag	gtgatgaaag	gtgaagatct	aggtagtga	tacttgata	ttgcagggtt	6360
	gaagataccg	actgaagaga	tgaaaggcaa	catgctcgtg	ttcgcgccaa	ctaggaacat	6420
	ggcagtagaa	acagctaaga	aattgaaggc	taagggatac	aactctggat	actattacag	6480
	tggggaaaac	ccagagaact	tgaggggtgt	aacctcgcaa	tccccgtatg	tggtagtagc	6540
40	caccaatgcc	atagagtcag	gtgtgacatt	accagactta	gacacagt	tagacactgg	6600
	actaaagtgt	gagaagaggg	tgaggatttc	ttcaaaaatg	cccttcattg	taacaggact	6660
	taagagaatg	gcagtcacaa	tcggagagca	agcccagcgc	aggggtagag	taggaagagt	6720
	caagccaggt	aggtactata	ggagtcaaga	aacagcttca	gggtcaaaa	attaccatta	6780
45	cgacctactg	caagcccaga	ggtacggaat	agaagatgga	attaatgtaa	caaagtcatt	6840
	caggagatg	aactatgatt	ggagccttta	cgaagaggac	agcttgatga	taactcaact	6900
	cgaggtcctt	aacaacctcc	ttatatcaga	agacctgcct	gccgcagtga	agaacatcat	6960
	ggcccggacc	gatcacccag	aaccataaca	actggcctat	aacagttatg	aaaaccaa	7020
50	tccagtgtctg	ttcccaaaga	tcaaaaatgg	tgaggtgaca	gacagttatg	agaattacac	7080
	atatctcaat	gcaagaaaat	taggagagga	cgtgccggca	tatgtgtacg	ccacagagga	7140
	tgaggatcta	gcagtggatc	ttctgggtat	ggattggccg	gacccaggca	accaacaggt	7200
	ggtagagaca	gggagggcat	taaaacaagt	aactggctta	tccacagcag	aaaacgccct	7260
	cttgatagcc	ctattcggct	acgtcgggta	ccagacactt	tcaaaaaggc	acatacccat	7320
55	gattactgac	atctatacac	ttgaagacca	caggcttgag	gacacaaccc	acctccagtt	7380
	tgccccaac	gctataagga	ccgacggcaa	ggactcagag	ttgaaggaa	tagctgtggg	7440
	agaccttgat	aaatatgtgg	acgcactggg	agactactcc	aaacaaggga	tgaaattcat	7500
	caaagtccaa	gctgaaaagg	tcagagactc	ccagtctacg	aagggaaggct	tgcaaaccat	7560
60	taaggagtat	gtggataagt	ttataacaatc	actaacagag	aataaggagg	agatcatcag	7620
	gtatggacta	tggggagttc	acacggcact	ctacaaaagc	ttggcagcga	gactggggca	7680
	tgaacagct	tttgcaactt	tagtggtaaa	atgggtggct	tttggggggc	aaacgggtatc	7740
	tgtcacatc	aagcaagtag	cagttgatct	agtagtatat	tatatcatca	acaaaccatc	7800
65	ttttcctgga	gatacagaga	cccaacaaga	ggggaggaag	tttgtggcta	gtctttttat	7860
	atctgcacta	gcaacataca	catataaaac	ctggaattac	aacaatctgc	aacgggttgt	7920
	cgaacctgcc	ttagcttacc	tcccatatgc	tacaagtgcc	ttgaagttgt	tcacaccac	7980

# ES 2 321 210 T3

	aagattagag	agtgtggtca	tactcagttc	tacaattttac	aagacatacc	tctctataag	8040
	gaagggttaag	agtgacggct	tgtaggttac	aggcataagt	gcagccatgg	agatctttaa	8100
	ccaaaaccca	atctcagtag	gtatatctgt	gatgctgggg	gtaggtgcc	tcgccgccca	8160
5	taatgcaata	gaatctagt	aacagaaaag	aactttgctg	atgaaggtct	ttgtaaaaaa	8220
	cttcttagac	caagcagcaa	cagatgagct	agtcaaagag	aaccctgaaa	aaataatcat	8280
	ggctctat	gaagcagtc	agaccatagg	aaacccctta	agactcatct	accatctgta	8340
	cggggtgtac	tataaggggt	gggaagcaaa	agaactcgca	gagaaaactg	ctggccgcaa	8400
10	cttattcaca	ttgatcatgt	ttgaggcctt	tgagctttta	ggtatggact	cagaaggaaa	8460
	gataagaaac	ttgtcaggca	actacatact	ggacttaatc	ttcaacttgc	ataataaatt	8520
	aaacaagggg	ctcaaaaaac	tagtccttgg	gtgggtcctt	gcacctttga	gctgtgattg	8580
	gacaccaagt	gatgagagaa	taagcctacc	tcataacaac	tacttaaggg	tagaaaccag	8640
	gtgtccttgt	ggctatgaga	tgaaggcaat	aaaaaatggt	gctggtaa	tgacaaaagt	8700
15	tgaagaaaag	gggtccttcc	tatgcaggaa	tagattagg	agaggacctc	caaacttcaa	8760
	agtaacaaag	ttctatgatg	ataacttgat	agaagtcaag	ccagtagcta	ggctagaagg	8820
	ccaggtggag	ctctattaca	agggagtaac	agctaagtta	gactacaaca	atgggaaaagt	8880
	actgttagct	accaacaagt	gggaggtgga	ccacgcttcc	ctgaccagac	atgtaaagaa	8940
20	gcacacagg	ataggtttta	aagtgcata	tttggtgac	cgaccagacc	atcaagatct	9000
	tgctgataga	gattgtgcaa	actaacgaa	gaactcagta	cagttcctaa	aaatgaagaa	9060
	gggttgcgct	ttcacatatg	acctaacaat	ctctaacttt	gtcaggctta	ttgaactagt	9120
	ccataagaat	aatttacaag	aaagagagat	ccctaccgtg	acagtaacta	cttggttgc	9180
25	atattctttt	gtcaatgaag	acctggggac	tatcaagcct	gtattggggg	agaaagtc	9240
	cccagaaccc	cccgaggagt	tgagtctcca	accaccgtg	agactagtca	ccactgaaac	9300
	agcaataacc	ataacagggg	aggctgaagt	gatgacgaca	gggatcacac	cagtggtaga	9360
	gatgaaagaa	gaacctcagc	tggaccacca	gtcaactacc	ctaaaggtag	ggttgaagga	9420
30	aggggaatat	ccagggccag	gagttaaccc	taaccattta	gcagaggtga	tagatgagaa	9480
	agatgacagg	ccttttgtcc	taatcatcgg	taacaaaggt	tctacctcga	acagagcaag	9540
	aacggccaag	aatatacggc	tgtacaaagg	aaacaaccca	agagagatca	gggatctgat	9600
	gagccaagga	agaatattga	cggttgctct	aaaagagttg	gacccggaat	taaaagaatt	9660
	agtagattac	aaggggacct	ttctcaatag	ggaagcttta	gaagccctaa	gcttaggtaa	9720
35	gccaatcaag	aggaaaacca	caacagcaat	gatcaggagg	ttaatagagc	cagaggttga	9780
	ggaggaacta	ccagattggg	tccaagcgga	agaaccccta	tttttggaag	caaaaataca	9840
	gaatgactta	taccacctaa	ttggcagtg	agatagtata	aaaagcaaag	caaaggaatt	9900
	agggggccaca	gataacacaa	agatagtga	ggaagttggg	gctaggacct	atagcatgaa	9960
40	attgagcagc	tggagcacac	aagttacaaa	aaaacagatg	agtctagccc	ctctctttga	10020
	agagctgtta	ttaaagtgcc	ctccatgtag	taaaatttca	aagggaacata	tggtgtcagc	10080
	ataccaactg	gctcaaggaa	actgggaacc	cctcgggtgt	ggggtctata	tgggaaccat	10140
	accagctagg	cgtctcaaga	tccaccctta	tgaggcttac	cttaaaactca	aagagctgg	10200
45	ggaagttgaa	tcttcgagg	ccactgcaaa	agaatccatc	ataagagaac	ataacacctg	10260
	gatcctgcgg	aaggtgagac	atgaagggaa	cctaagaacc	aatcaatga	tcaaccctgg	10320
	gaaaatatca	gatcagctat	gcagagatgg	acacaaaaga	aacatatata	ataagatcat	10380
	aggctcaaca	atggcctctg	ctggtattag	gctggagaaa	ctgccagtag	tccgagccca	10440
	aactgacaca	accagtttcc	accaagccat	aagagaaaaa	attgataaaa	cagaaaacaa	10500
50	gcagacccct	gaattgcatg	aagaactaat	gaaggtcttc	gactgcttaa	agatcccaga	10560
	gctgaaggaa	tcgtatgatg	aagtttcatg	ggaacaatta	gaagccggga	taaaccgtaa	10620
	gggtgcagca	ggctatctag	agagcaagaa	cataggggaa	gtcctagaca	cagagaaaca	10680
	catagtagag	cagctgatca	aggatctgag	gaaggggaag	aagattaggt	actatgaaac	10740
55	agccatcccc	aagaatgaga	agagagacgt	cagcgacgac	tgggaagccg	gagagttcgt	10800
	tgatgaaaag	aaaccaagag	taatccagta	cccggacgcc	aaggtgagac	tggccattac	10860
	aaaagtgatg	tacaaatggg	taaagcaaaa	accagtgggtg	atacccggct	atgaaggtaa	10920
	aacacctcta	tttgacatat	tcaacaaagt	gaagaaggaa	tgggattcat	tccaggaccc	10980
60	cgtagcagtg	agctttgaca	caaagcggtg	ggatacacaa	gtcaccagta	gagacctaat	11040
	gttgataaag	gatattccaga	aatattat	caagagaagt	atacacaaat	ttttagatac	11100
	aataacagaa	cacatggtgg	aggtacctgt	cattacagca	gacggtgaag	tttacataag	11160
	gaatggtcag	aggggtagtg	gccaaaccga	cacaagtgtc	ggtaaatagta	tgttgaaatgt	11220
	cctaaccatg	atatatgctt	tctgtaaaag	tacaggcata	ccttacaggg	gattcagcag	11280
65	agtggcaaga	atccatgtgt	gtggtgatga	tggctttttg	ataacagaga	gaggactggg	11340
	actgaaattc	tctgagaagg	gtatgcagat	attacatgag	gccgggaagc	cccagaaaat	11400

# ES 2 321 210 T3

```

aactgaaggg gacaaaatga aagtggcata cagattcgag gacatagagt tttgttccca 11460
tactcccgtg ccagtcagat gggcagataa caccagtagt tacatggcag ggaggagcac 11520
agccactata ctagctaaga tggcaaccag gctggattcc agcggagaga ggggtagcac 11580
5 agcttatgag aaggccgtag ccttcagctt ccttttgatg tactcatgga atcccgtagt 11640
tagaaggatc tgcttactgg tgttgtcaca gtttccagaa atatcccat ccaaaaacac 11700
aatatactac taccaagggg atcccatagc tgcgtacaga gaagtgatag ggaaacagct 11760
gtgtgaactg aaaagaacag gatttgagaa gctggctggt ctgaatttga gtatgaccac 11820
10 tctaggcatc tggacaaaac atactagtaa aagactaatc caagcctgtg tagaaatagg 11880
taagagagaa ggtacctggt tagttaatgc tgacagactg attgcaggaa agactgggaa 11940
gttttacatc ccaagcactg gtgtcactct gttgggaaaa cactatgagg aaattaactt 12000
aaagcaaaag gcggcacaaac cgccgataga gggggttgac agatataagt tgggccccat 12060
15 agttaatggt atcttgagaa ggctgagggt gatgctgatg acagttgcca gcggaagctg 12120
gtgaatccgt ccggagcgtc gtgccctcac tcaaggtttt taattgtaaa tattgtaaat 12180
agacagctaa gatatttatt gtagttggat agtaatgcag tgatagtaaa taccccaatt 12240
taacactacc tccaatgcac taagcacttt agctgtgtga ggttaactcg acgtccacgg 12300
20 ttggactagg gaagacctct aacagcccc 12329

```

<210> 4

<211> 11837

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial: VDVB Mutated: XIKE-B-NdN

<400> 4

```

30 gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60
caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120
gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaaccctga 180
gtacagggga tgcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240
35 tggacgaggg catgccacg gcacatctta acccatgcgg ggggtgcatg ggtgaaagcg 300
ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat aggggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360
gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttcc gatgaaggga gcaaggggtgc 420
tacaagtaag aagcagccta agccagatag gatagaaaaa ggtaagatga aaatagcccc 480
aaaagagaca gaaaaagatt gcaaaaccag accccccgac gcgactatag tagtagaagg 540
40 ggttaagtac caggtgaaga aaaaaggaaa ggtaagggga aaaaatactc aagatggggt 600
atatcacaac aagaataagc cccctgaatc aagaaaaaaa ttggaaaagg cactgctggc 660
ttggggccatc ttagcagcgg tcctgcttca gctggttaaca ggagagaata tcaccagtg 720
gaacttgatg gacaacggca ccgagggaaat acagcaagcg atgttcctaa gaggggtgaa 780
45 caggagtcta catggaattt ggccagagaa aatttgcacc ggagtagcaa ctcaacttagc 840
aacagactat gagcttaaag agatagtggg gatgatggac gcgagtgaga agaccaacta 900
cacgtgttgc aggttgcaaa gacatgagtg gaataaaggt tgggtgtaact ggtttcatat 960
agaaccgtgg atatggttga tgaacaaaac ccaaaacaac ctgacagaag ggcaaccgct 1020
50 tagggagtgt gctgtgactt gtaggtatga caaggaaaca gaattgaaca tcgtgacaca 1080
ggctagggac agacctacaa ctctgacagg ttgcaagaaa ggcaagaatt tctctttcgc 1140
aggtgttata ctggatgggc cctgtaactt taaagtatcg gttgaagatg tgctgttcaa 1200
ggagcacgat tgcggcaaca tgctgcaaga gaccgcgata cagctactcg atggggcaac 1260
55 caacaccatt gagggagcaa gggtagggac ggccaagtgt acaacctggt tagggaagca 1320
attagggatc cttggtaaga agttggagaa caaaagcaaa gcatgggttt gtgcacatgc 1380
agcaagtcca tactgcggag tggagaggaa gatcggttac gtatggtata caaaaaactg 1440
cactccagct tgccctccaa gaaacactag aataataggc cccgggaaat ttgataccaa 1500
cgccgaagat ggaaaaatac tccatgagat gggggggcac ctctcagaat ttgtcctatt 1560
60 gtcccttggtg gttctgtctg actttgcccc ggaaaccgcg agcgtcatct acttggttct 1620
acattttgcg atcccgcmaa gccacgttga tgtagacaca tgcgacaaga accagctgaa 1680
tttaacggtg gcaaccacag tagcagaggt cataccaggg acagtgtgga acctagggaa 1740
gtatgtctgc ataagaccag actggtggcc atatgagacg acgacagtct tcgtcataga 1800
65 ggaagcaggg caagtaatca aattgatgct aagggccatc agagacttaa ctaggatatg 1860
gaatgctgcc actaccacag ctttcttaat ctttttagta aaagcactga ggggacaact 1920
aatccaaggg ctattgtggc tgatgctaata aacaggagca cagggttcc ctgaatgcaa 1980

```

# ES 2 321 210 T3

	agagggcttc	caatatgcc	tatctaaaga	caggaaaatg	gggttattgg	ggccagagag	2040
	cttaactaca	acatggcacc	tccccaccaa	aaaaatagtg	gattccatgg	tgcatgtatg	2100
	gtgtgaagga	aaagacttga	aaatatataa	aatgtgcaca	aaggaagaga	ggtatctagt	2160
5	ggctgtgcac	gagagagcct	tatcaaccag	tgccgagttt	atgcagatca	gtgatgggac	2220
	aataggccca	gacgtgatag	atatgcctga	tgactttgag	tttggactct	gcccttgtga	2280
	ctcaaaacca	gtgataaagg	gcaaatttaa	tgccagctta	ctgaatggac	cagctttcca	2340
	gatggtatgc	ccacaggggt	ggactgggtac	aatagaatgc	accctagcga	accaagacac	2400
10	cttggacaca	actgtcatta	ggacatatag	aagaactacc	ccatttcagc	ggagaaaatg	2460
	gtgtacctat	gaaaaaataa	taggggaaga	tatctatgaa	tgcatcttag	gtggaaactg	2520
	gacatgcata	accggtgacc	atagcaggtt	gaaagacgga	cctatcaaga	agtgtaaagt	2580
	gtgtggccat	gacttcgtca	actcagaggg	gctaccacac	tacccaatag	gcaagtgcac	2640
15	gctcatcaac	gagagtgggt	acaggtatgt	agatgacacc	tcttgcgata	ggggtgggtg	2700
	agccatagtt	ccatctggca	ccgtaaagtg	tagaataggt	aacgtcacgg	tgcaagttat	2760
	cgctactaac	aatgatctgg	gacccatgcc	ttgcagccca	gctgaagtga	tagcaagtga	2820
	aggaccagtg	gaaaagactg	catgcacatt	caactattca	aggactctac	ctaataagta	2880
	ttatgagcca	agggaccggt	acttccaaca	atacatgtta	aaaggggagt	ggcaatattg	2940
20	gttcgacctg	gattctgtag	accaccacaa	agactacttc	tcagagttca	taatcatagc	3000
	agtggtcgcc	ttgttgggtg	gtaagtacgt	actgtggctc	ttgataacat	acacaatact	3060
	gtctgagcag	atggctatgg	gtgctggagt	gaatactgaa	gagatagtca	tgataggcaa	3120
	tttgctgaca	gacagtgata	ttgaggttgt	ggtttatttc	cttcttctgt	acttaatagt	3180
25	taaagaggaa	ctggcgagga	aatggattat	actggtatac	cacatccttg	tagccaaccc	3240
	tatgaaaaca	attggggctg	tcttactaat	gctaggggga	gtggtgaagg	ccagcagaat	3300
	caatgctgat	gaccaaagtg	ctatggaccc	atgctttctt	ctcgtgacag	gcgtagtggc	3360
	tgttttgatg	atcgctagaa	gagaacctgc	cacattacca	ctgattgtag	cattgctagc	3420
30	aataagaaca	tcaggattcc	tactgcccgc	tagcattgat	gtaactgtag	cagtagtatt	3480
	aattgtactt	ttgttggcta	gctacataac	agactacttt	agatataaaa	agtggcttca	3540
	actcttattt	agtctgatag	ctgggtatctt	tattataagg	agcttaaaac	atatcaacca	3600
	gatggaggtg	ccagaaatat	ctatgccaaag	ttggagacct	ctagctctgg	tccttttcta	3660
	tataacatct	acagcaataa	ccactaattg	ggacattgac	ttagcaggct	tctgctgca	3720
35	atgggcgcca	gcagtgatca	tgatggctac	catgtgggca	gactttttga	ctctgatcat	3780
	agtcttgccc	agttacgagt	tatctaagct	ttacttccca	aagaacgtca	ggacagacgt	3840
	ggaaaagaac	tggtctcgga	aagtgaataa	cagacagatc	agttcagttt	atgacatctg	3900
	tgacagttag	gaagcagtg	acctatttcc	atcaaggcat	aagagtggaa	gcaggccaga	3960
40	tttcatatta	ccttttttga	aagccgtggt	aataagctgc	atcagcagcc	aatggcaagt	4020
	ggtttacatt	tcttacctaa	tactggaaat	tacatactat	atgcacagga	aatcataga	4080
	tgaggtgtca	ggaggagcaa	attttctatc	aagactcata	gcagccatca	tagaattaaa	4140
	ttgggccata	gatgatgagg	aatgtaaaag	actgaagaaa	ctgtatctct	tgtaggggag	4200
45	agcgaagaat	ttgatagtta	aacataaggt	aagaaatgaa	gccgtccaca	gatgggttgg	4260
	tgaggagcaa	atatacgggg	cacccaaggt	gatcactatc	ataaaagcta	gtaccctaag	4320
	taaaaacagg	cactgcataa	tctgcacgat	ctgtgaaggg	aaagaatgga	atggagccaa	4380
	ctgcccnaag	tgtggaagac	aaggaaagcc	cataacatgt	ggaatgacac	tcgcagactt	4440
50	tgaggagaaa	cattacaataa	agatatattat	aagagaagaa	tcttcttgtc	ctgtgccttt	4500
	tgatccttct	tgccattgta	attatttttcg	ccacgatggg	ccttttcagga	aagagtataa	4560
	gggttacgtc	caatacacag	ccagaggaca	actctttctg	aggaacctac	caattctagc	4620
	gacgaagatg	aagctattaa	tggtgggaaa	cctcggcgca	gaaattggcg	acctggaaca	4680
	tctaggatgg	gtactgagag	ggccagccgt	gtgcaaaaaa	attaccaacc	atgagaagtg	4740
55	ccacgtaaac	atcatggata	agctaactgc	attttttggg	atcatgccta	gaggcacgac	4800
	ccctagggca	cctgtgaggt	tccccacagc	actactaaaa	gtgagaaggg	ggctagagac	4860
	gggatgggct	tacacgcacc	aaggagggat	cagctcggta	gaccatgtca	cagccgaaa	4920
	ggatttacta	gtgtgtgaca	gtatgggcag	gaccaggggt	gtctgtcata	gtaacaataa	4980
60	gatgactgat	gagactgagt	atggcatcaa	gaccgactca	gggtgtcccg	aaggtgcgag	5040
	gtgttacgtg	ctaaacccag	aagctgttaa	catttctggc	acaaaaggag	ctatggtaca	5100
	cctccagaaa	acgggggggg	agttcacatg	tgtcactgcc	tcagggaccc	cggctttctt	5160
	cgatctgaaa	aatctaaaag	gctggtccgg	gctaccaatt	tttgaagcat	ccagtggcag	5220
65	gggtggttgg	aggggtgaaag	tcggcaagaa	tgaggattcc	aagcccacca	aactaatgag	5280
	cggaatccag	acagtgtcta	agaaccagac	agacctagcg	gacatcgtaa	aaaaattgac	5340
	tagtatgaac	agaggagagt	tcaaacagat	aacattagcc	actggggcag	gaaaaactac	5400

# ES 2 321 210 T3

	ggaactgcca	aggtccgtca	tagaggagat	agggaggcac	aaaagggctct	tagtcctgat	5460
	accattgaga	gcagcagcag	agtcagtgtg	tcagtatatg	agagtgaagt	acccaagtat	5520
	atctttcaat	ttgagaatag	gagatatgaa	ggaaggtgac	atggccactg	gtatcaccta	5580
5	cgctcatat	gggtactttt	gtcagcttcc	tcagcccaaa	ctgagagctg	ccatggtaga	5640
	gtactcatat	atattcttag	atgagtacca	ctgtgctaca	cccagagcaat	tagcaataat	5700
	tggaaagata	cacaggtttg	ctgaaaatct	tagagtggta	gcaatgacag	caaccccagc	5760
	tggaaacggtc	acaacgactg	gtcagaaaaca	ccctatagag	gagttcatag	ccccagaggt	5820
10	gatgaaaggt	gaagatctag	gtagtgaata	cttggatatt	gcaggggttg	agataccgac	5880
	tgaagagatg	aaaggcaaca	tgctcgtggt	cgcgccaact	aggaacatgg	cagtagaaac	5940
	agctaagaaa	ttgaaggcta	agggatacaa	ctctggatac	tattacagtg	gggaaaaccc	6000
	agagaacttg	aggggtggtaa	cctcgcaatc	cccgatatgtg	gtagtagcca	ccaatgccat	6060
	agagtcaggt	gtgacattac	cagacttaga	cacagttgta	gacactggac	taaagtgtga	6120
15	gaagagggtg	aggatttctt	caaaaatgcc	cttcattgta	acaggactta	agagaatggc	6180
	agtcacaatc	ggagagcaag	cccagcgag	gggtagagta	ggaagagtca	agccaggtag	6240
	gtactatagg	agtcaagaaa	cagcttcagg	gtcaaaagat	taccattacg	acctactgca	6300
	agcccagagg	tacggaatag	aagatggaat	taatgtaaac	aagtcattca	gggagatgaa	6360
20	ctatgattgg	agccttttacg	aagaggacag	cttgatgata	actcaactcg	aggtccttaa	6420
	caacctcctt	atatcagaag	acctgcctgc	cgcagtgaag	aacatcatgg	cccggaccga	6480
	tcaccagaaa	cccatacaac	tggcctataa	cagttatgaa	aaccaaattc	cagtgcctgt	6540
	cccaaagatc	aaaaatggtg	aggtgacaga	cagttatgag	aattacacat	atctcaatgc	6600
25	aagaaaatta	ggagaggacg	tgccggcata	tgtgtacgcc	acagaggatg	aggatctagc	6660
	agtggatctt	ctgggtatgg	attggccgga	cccaggcaac	caacaggtgg	tagagacagg	6720
	gagggcatta	aaacaagtaa	ctggccttatc	cacagcagaa	aacgccctct	tgatagccct	6780
	attcggctac	gtcgggtacc	agacactttc	aaaaaggcac	atacccatga	ttactgacat	6840
	ctatacactt	gaagaccaca	ggcttgagga	cacaaccac	ctccagtttg	ccccaaacgc	6900
30	tataaggacc	gacggcaagg	actcagagtt	gaaggaatta	gctgtgggag	accttgataa	6960
	atatgtggac	gcactggtag	actactccaa	acaagggatg	aaattcatca	aagtccaagc	7020
	tgaaaaggtc	agagactccc	agtctacgaa	ggaaggcttg	caaaccatta	aggagtatgt	7080
	ggataagttt	atacaatcac	taacagagaa	taaggaggag	atcatcaggt	atggactatg	7140
35	gggagttcac	acggcactct	acaaaagctt	ggcagcgaga	ctggggcatg	aaacagcttt	7200
	tgcaacttta	gtggtaaaaat	ggttggtctt	tgggggcgaa	acggtatctg	ctcacatcaa	7260
	gcaagtagca	gttgatctag	tagtatatta	tatcatcaac	aaaccatctt	ttcctggaga	7320
	tacagagacc	caacaagagg	ggaggaagtt	tgtggctagt	ctttttatat	ctgcactagc	7380
40	aacatacaca	tataaaacct	ggaattacaa	caatctgcaa	cgggttgctg	aacctgcctt	7440
	agcttacctc	ccatagtcta	caagtgcctt	gaagttgttc	acaccacaaa	gattagagag	7500
	tgtggtcata	ctcagttcta	caatttacaa	gacatacctc	tctataagga	agggtaagag	7560
	tgacggcttg	ttaggtacag	gcataagtgc	agccatggag	atcttaaacc	aaaacccaat	7620
45	ctcagtaggt	atatctgtga	tgtctgggggt	aggtgccatc	gccgcccata	atgcaataga	7680
	atctagttaa	cagaaaagaa	ctttgctgat	gaaggtcttt	gtaaaaaact	tcttagacca	7740
	agcagcaaca	gatgagctag	tcaaagagaa	ccctgaaaaa	ataatcatgg	ctctatttga	7800
	agcagtcag	accataggaa	accccctaag	actcatctac	catctgtacg	gggtgtacta	7860
	taaggggtgg	gaagcaaaaag	aactcgcaga	gaaaactgct	ggccgcaact	tattcacatt	7920
50	gatcatgttt	gaggcctttg	agcttttagg	tatggactca	gaaggaaaga	taagaaactt	7980
	gtcaggcaac	tacatactgg	acttaatctt	caacttgcat	aataaattaa	acaaggggct	8040
	caaaaaacta	gtccttggggt	gggctcctgc	acctttgagc	tgtgattgga	caccaagtga	8100
	tgagagaata	agcctacctc	ataacaacta	cttaagggtg	gaaaccaggt	gtccttggtg	8160
55	ctatgagatg	aaggcaataa	aaaatgttgc	tggtaaattg	acaaaagttg	aagaaaaggg	8220
	gtccttccta	tgcaggaata	gattagggag	aggacctcca	aacttcaaag	taacaaagtt	8280
	ctatgatgat	aacttgatag	aagtcaagcc	agtagctagg	ctagaaggcc	aggtggacct	8340
	ctattacaag	ggagtaacag	ctaagttaga	ctacaacaat	gggaaagtac	tgttagctac	8400
60	caacaagtgg	gaggtggacc	acgctttcct	gaccagacta	gtaaagaagc	acacagggat	8460
	aggtttttaa	ggtgcatatt	tgggtgaccg	accagaccat	caagatcttg	tcgatagaga	8520
	ttgtgcaact	ataacgaaga	actcagtaca	gttcctaaaa	atgaagaagg	gttgcgcttt	8580
	cacatatgac	ctaacaatct	ctaaccctgt	caggcttatt	gaactagtcc	ataagaataa	8640
	tttacaagaa	agagagatcc	ctaccgtgac	agtaactact	tggcttgcat	attcttttgt	8700
65	caatgaagac	ctggggacta	tcaagcctgt	attgggggag	aaagtcatcc	cagaaccccc	8760
	cgaggagttg	agtctccaac	ccaccgtgag	actagtcacc	actgaaacag	caataacccat	8820

# ES 2 321 210 T3

	aacaggggag	gctgaagtga	tgacgacagg	gatcacacca	gtggttagaga	tgaaagaaga	8880
	acctcagctg	gaccaccagt	caactaccct	aaaggtaggg	ttgaaggaag	gggaatatcc	8940
	agggccagga	gttaacccta	accatttagc	agaggtgata	gatgagaaag	atgacaggcc	9000
5	ttttgtccta	atcatcggtg	acaaagggttc	tacctcgaac	agagcaagaa	cggccaagaa	9060
	tatacggctg	tacaaaggaa	acaaccaag	agagatcagg	gatctgatga	gccaaaggaag	9120
	aatattgacg	gttgctctaa	aagagttgga	cccgggaatta	aaagaattag	tagattacaa	9180
	ggggaccttt	ctcaataggg	aagcttttaga	agccctaagc	ttaggtaagc	caatcaagag	9240
10	gaaaaccaca	acagcaatga	tcaggagggtt	aatagagcca	gaggttgagg	aggaactacc	9300
	agattgggttc	caagcggaag	aacccctatt	tttggaagca	aaaatacaga	atgacttata	9360
	ccacctaatt	ggcagtgtag	atagtataaa	aagcaaagca	aaggaattag	gggccacaga	9420
	taacacaaaag	atagtgaagg	aagttggggc	taggacctat	acgatgaaat	tgagcagctg	9480
15	gagcacacaa	gttacaaaaa	aacagatgag	tctagcccct	ctctttgaag	agctgttatt	9540
	aaagtgccct	ccatgtagta	aaatttcaaa	gggacatatg	gtgtcagcat	accaactggc	9600
	tcaaggaaac	tgggaacccc	tcgggtgtgg	ggtctatatg	ggaaccatac	cagctaggcg	9660
	tctcaagatc	cacccttatg	aggcttacct	taaactcaaa	gagctgggtg	aagttgaatc	9720
	ttcgagggcc	actgcaaaaag	aatccatcat	aagagaacat	aacacctgga	tcctgcggaa	9780
20	ggtgagacat	gaagggaaac	taagaaccaa	atcaatgatc	aaccctggga	aaatatcaga	9840
	tcagctatgc	agagatggac	acaaaagaaa	catatataat	aagatcatag	gctcaacaat	9900
	ggcctctgct	ggtattaggc	tggagaaaact	gccagtagtc	cgaagccaaa	ctgacacaac	9960
	cagtttccac	caagccataa	gagaaaaaat	tgataaaaca	gaaaacaagc	agaccctga	10020
25	attgcatgaa	gaactaatga	aggctcttcga	ctgcttaaag	atcccagagc	tgaaaggaatc	10080
	gtatgatgaa	gtttcatggg	aacaattaga	agccgggata	aaccgtaagg	gtgcagcagg	10140
	ctatctagag	agcaagaaca	taggggaagt	cctagacaca	gagaaacaca	tagtagagca	10200
	gctgatcaag	gatctgagga	aggggaagaa	gattaggtac	tatgaaacag	ccatccccaa	10260
30	gaatgagaag	agagacgtca	gcgacgactg	ggaagccgga	gagttcgttg	atgaaaagaa	10320
	accaagagta	atccagtacc	cggacgccaa	ggtgagactg	gccattacaa	aagtgatgta	10380
	caaatgggta	aagcaaaaac	cagtgtgtgat	acccggctat	gaaggtaaaa	cacctctatt	10440
	tgacataattc	aacaaagtga	agaaggaatg	ggattcattc	caggaccccg	tagcagtgaag	10500
35	ctttgacacc	aaagcgtggg	atacacaagt	caccagtaga	gacctaattg	tgataaagga	10560
	tatccagaaa	tattattttca	agagaagtat	acacaaatth	ttagatacaa	taacagaaca	10620
	catgggtggag	gtacctgtca	ttacagcaga	cgggtgaagtt	tacataagga	atggctcagag	10680
	gggtagtgcc	caacccgaca	caagtgtctg	taatagtatg	ttgaatgtcc	taacctgat	10740
	atatgctttc	tgtaaaaagta	caggcatacc	ttacagggga	ttcagcagag	tggaagaat	10800
40	ccatgtgtgt	ggtgatgatg	gctttttgat	aacagagaga	ggactgggac	tgaaattctc	10860
	tgagaagggg	atgcagatat	tacatgaggc	cgggaagccc	cagaaaataa	ctgaagggga	10920
	caaaatgaaa	gtggcataca	gattcgagga	catagagttt	tgttcccata	ctcccgtgcc	10980
	agtcagatgg	gcagataaca	ccagtgttta	catggcaggg	aggagcacag	ccactatact	11040
45	agctaagatg	gcaaccaggc	tggattccag	cggagagagg	ggtagcacag	cttatgagaa	11100
	ggccgtagcc	ttcagcttcc	ttttgatgta	ctcatggaat	cccgtagtta	gaaggatctg	11160
	cttactgggtg	ttgtcacagt	ttccagaaat	atccccatcc	aaaaacacaa	tatactacta	11220
	ccaaggggat	cccatagctg	cgtacagaga	agtgataggg	aaacagctgt	gtgaactgaa	11280
50	aagaacagga	tttgagaagc	tggctgggtct	gaattttgagt	atgaccactc	taggcatctg	11340
	gacaaaacat	actagtaaaa	gactaatcca	agcctgtgta	gaaataggta	agagagaagg	11400
	tacctgggtta	gttaatgctg	acagactgat	tgcaggaaaag	actgggaagt	tttacatccc	11460
	aagcactggg	gtcactctgt	tgggaaaaca	ctatgaggaa	attaacttaa	agcaaaaaggc	11520
	ggcacaaccg	ccgatagagg	gggttgacag	atataagttg	ggcccatag	ttaatgttat	11580
55	cttgagaagg	ctgaggggtga	tgctgatgac	agttgccagc	ggaagctggg	gaatccgtcc	11640
	ggagcgtcgt	gccctcactc	aaggttttta	attgtaaata	ttgtaaatag	acagctaaga	11700
	tattttattgt	agttggatag	taatgcagtg	atagtaaata	ccccaattha	acactacctc	11760
	caatgcacta	agcacttttag	ctgtgtgagg	ttaactcgac	gtccacgggt	ggactagggg	11820
60	agacctctaa	cagcccc					11837

<210> 5

<211> 3913

<212> PRT

65 <213> VDVB de tipo salvaje: XIKE-A

# ES 2 321 210 T3

<400> 5

5	Met	Glu	Leu	Phe	Ser	Asn	Glu	Leu	Leu	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Lys	Gln	Lys	1	5	10	15
	Pro	Ala	Gly	Val	Val	Glu	Pro	Val	Tyr	Asp	Val	Asn	Gly	Arg	Pro	Leu	20	25	30	
10	Phe	Gly	Glu	Ser	Ser	Asp	Leu	His	Pro	Gln	Ser	Thr	Leu	Lys	Leu	Pro	35	40	45	
15	His	Gln	Arg	Gly	Ser	Ala	Asn	Ile	Leu	Thr	Asn	Ala	Arg	Ser	Leu	Pro	50	55	60	
	Arg	Lys	Gly	Asp	Cys	Arg	Arg	Gly	Asn	Val	Tyr	Gly	Pro	Val	Ser	Gly	65	70	75	80
20	Ile	Tyr	Ile	Lys	Pro	Gly	Pro	Ile	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Tyr	Val	Gly	Pro	85	90	95	
25	Val	Tyr	His	Arg	Ala	Pro	Leu	Glu	Leu	Cys	Arg	Glu	Ala	Ser	Met	Cys	100	105	110	
30	Glu	Thr	Thr	Arg	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Thr	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Leu	115	120	125	
	Tyr	His	Ile	Tyr	Ile	Cys	Ile	Asp	Gly	Cys	Ile	Leu	Leu	Lys	Arg	Ala	130	135	140	
35	Thr	Arg	Asn	Gln	Pro	Glu	Val	Leu	Lys	Trp	Val	Tyr	Asn	Arg	Leu	Asn	145	150	155	160
40	Cys	Pro	Leu	Trp	Val	Thr	Ser	Cys	Ser	Asp	Glu	Gly	Ser	Lys	Gly	Ala	165	170	175	
	Thr	Ser	Lys	Lys	Gln	Pro	Lys	Pro	Asp	Arg	Ile	Glu	Lys	Gly	Lys	Met	180	185	190	
45	Lys	Ile	Ala	Pro	Lys	Glu	Thr	Glu	Lys	Asp	Cys	Lys	Thr	Arg	Pro	Pro	195	200	205	
50	Asp	Ala	Thr	Ile	Val	Val	Glu	Gly	Val	Lys	Tyr	Gln	Val	Lys	Lys	Lys	210	215	220	
	Gly	Lys	Val	Arg	Gly	Lys	Asn	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	His	Asn	Lys	225	230	235	240
55	Asn	Lys	Pro	Pro	Glu	Ser	Arg	Lys	Lys	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Leu	Ala	245	250	255	
60	Trp	Ala	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Leu	Leu	Gln	Leu	Val	Thr	Gly	Glu	Asn	260	265	270	
	Ile	Thr	Gln	Trp	Asn	Leu	Met	Asp	Asn	Gly	Thr	Glu	Gly	Ile	Gln	Gln	275	280	285	

# ES 2 321 210 T3

	Ala	Met	Phe	Leu	Arg	Gly	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	His	Gly	Ile	Trp	Pro	
	290						295					300					
5	Glu	Lys	Ile	Cys	Thr	Gly	Val	Pro	Thr	His	Leu	Ala	Thr	Asp	Tyr	Glu	
	305					310					315					320	
	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Gly	Met	Met	Asp	Ala	Ser	Glu	Lys	Thr	Asn	Tyr	
10					325					330					335		
	Thr	Cys	Cys	Arg	Leu	Gln	Arg	His	Glu	Trp	Asn	Lys	His	Gly	Trp	Cys	
				340					345					350			
15	Asn	Trp	Phe	His	Ile	Glu	Pro	Trp	Ile	Trp	Leu	Met	Asn	Lys	Thr	Gln	
			355					360					365				
	Asn	Asn	Leu	Thr	Glu	Gly	Gln	Pro	Leu	Arg	Glu	Cys	Ala	Val	Thr	Cys	
20		370					375					380					
	Arg	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Glu	Leu	Asn	Ile	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Asp	
	385					390					395					400	
25	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Thr	Gly	Cys	Lys	Lys	Gly	Lys	Asn	Phe	Ser	Phe	
					405					410					415		
	Ala	Gly	Val	Ile	Leu	Asp	Gly	Pro	Cys	Asn	Phe	Lys	Val	Ser	Val	Glu	
30				420					425					430			
	Asp	Val	Leu	Phe	Lys	Glu	His	Asp	Cys	Gly	Asn	Met	Leu	Gln	Glu	Thr	
35			435					440					445				
	Ala	Ile	Gln	Leu	Leu	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	Thr	Ile	Glu	Gly	Ala	Arg	
		450					455					460					
40	Val	Gly	Thr	Ala	Lys	Leu	Thr	Thr	Trp	Leu	Gly	Lys	Gln	Leu	Gly	Ile	
	465					470					475					480	
	Leu	Gly	Lys	Lys	Leu	Glu	Asn	Lys	Ser	Lys	Ala	Trp	Phe	Gly	Ala	His	
45					485					490					495		
	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Cys	Gly	Val	Glu	Arg	Lys	Ile	Gly	Tyr	Val	Trp	
				500					505					510			
50	Tyr	Thr	Lys	Asn	Cys	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Arg	Asn	Thr	Arg	Ile	
			515					520					525				
	Ile	Gly	Pro	Gly	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Ile	Leu	
55		530					535					540					
	His	Glu	Met	Gly	Gly	His	Leu	Ser	Glu	Phe	Val	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
	545					550					555					560	
60	Val	Leu	Ser	Asp	Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Val	Ile	Tyr	Leu	Val	
				565					570					575			
65	Leu	His	Phe	Ala	Ile	Pro	Gln	Ser	His	Val	Asp	Val	Asp	Thr	Cys	Asp	
				580					585					590			



# ES 2 321 210 T3

	Lys	Asn	Gln	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Ala	Thr	Thr	Val	Ala	Glu	Val	Ile	
		595						600					605				
5	Pro	Gly	Thr	Val	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Ile	Arg	Pro	Asp	
		610					615					620					
10	Trp	Trp	Pro	Tyr	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Ile	Glu	Glu	Ala	Gly	
	625					630					635					640	
	Gln	Val	Ile	Lys	Leu	Met	Leu	Arg	Ala	Ile	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile	
					645					650					655		
15	Trp	Asn	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Phe	Leu	Val	Lys	Ala	
				660					665					670			
20	Leu	Arg	Gly	Gln	Leu	Ile	Gln	Gly	Leu	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr	
			675					680					685				
	Gly	Ala	Gln	Gly	Phe	Pro	Glu	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Gln	Tyr	Ala	Ile	
		690					695					700					
25	Ser	Lys	Asp	Arg	Lys	Met	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	
	705					710					715					720	
30	Thr	Trp	His	Leu	Pro	Thr	Lys	Lys	Ile	Val	Asp	Ser	Met	Val	His	Val	
					725					730					735		
	Trp	Cys	Glu	Gly	Lys	Asp	Leu	Lys	Ile	Leu	Lys	Met	Cys	Thr	Lys	Glu	
35				740					745				750				
	Glu	Arg	Tyr	Leu	Val	Ala	Val	His	Glu	Arg	Ala	Leu	Ser	Thr	Ser	Ala	
		755						760					765				
40	Glu	Phe	Met	Gln	Ile	Ser	Asp	Gly	Thr	Ile	Gly	Pro	Asp	Val	Ile	Asp	
	770						775					780					
	Met	Pro	Asp	Asp	Phe	Glu	Phe	Gly	Leu	Cys	Pro	Cys	Asp	Ser	Lys	Pro	
45	785					790					795					800	
	Val	Ile	Lys	Gly	Lys	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Asn	Gly	Pro	Ala	Phe	
					805					810					815		
50	Gln	Met	Val	Cys	Pro	Gln	Gly	Trp	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Cys	Thr	Leu	
				820					825					830			
	Ala	Asn	Gln	Asp	Thr	Leu	Asp	Thr	Thr	Val	Ile	Arg	Thr	Tyr	Arg	Arg	
55			835					840					845				
	Thr	Thr	Pro	Phe	Gln	Arg	Arg	Lys	Trp	Cys	Thr	Tyr	Glu	Lys	Ile	Ile	
		850					855					860					
60	Gly	Glu	Asp	Ile	Tyr	Glu	Cys	Ile	Leu	Gly	Gly	Asn	Trp	Thr	Cys	Ile	
	865					870					875					880	
65	Thr	Gly	Asp	His	Ser	Arg	Leu	Lys	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Lys	Cys	Lys	
					885					890					895		

# ES 2 321 210 T3

	Trp	Cys	Gly	His	Asp	Phe	Val	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Tyr	Pro	
				900					905					910			
5	Ile	Gly	Lys	Cys	Met	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Val	Asp	
			915					920					925				
10	Asp	Thr	Ser	Cys	Asp	Arg	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Val	Pro	Ser	Gly	Thr	
		930					935					940					
	Val	Lys	Cys	Arg	Ile	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Gln	Val	Ile	Ala	Thr	Asn	
	945					950					955					960	
15	Asn	Asp	Leu	Gly	Pro	Met	Pro	Cys	Ser	Pro	Ala	Glu	Val	Ile	Ala	Ser	
					965					970					975		
20	Glu	Gly	Pro	Val	Glu	Lys	Thr	Ala	Cys	Thr	Phe	Asn	Tyr	Ser	Arg	Thr	
				980					985					990			
	Leu	Pro	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Arg	Asp	Arg	Tyr	Phe	Gln	Gln	Tyr	
			995					1000					1005				
25	Met	Leu	Lys	Gly	Glu	Trp	Gln	Tyr	Trp	Phe	Asp	Leu	Asp	Ser	Val		
		1010					1015					1020					
30	Asp	His	His	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ser	Glu	Phe	Ile	Ile	Ile	Ala	Val		
		1025					1030					1035					
	Val	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Leu	Ile	Thr		
35		1040					1045					1050					
	Tyr	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gln	Met	Ala	Met	Gly	Ala	Gly	Val	Asn		
		1055					1060					1065					
40	Thr	Glu	Glu	Ile	Val	Met	Ile	Gly	Asn	Leu	Leu	Thr	Asp	Ser	Asp		
		1070					1075					1080					
	Ile	Glu	Val	Val	Val	Tyr	Phe	Leu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ile	Val	Lys		
45		1085					1090					1095					
	Glu	Glu	Leu	Ala	Arg	Lys	Trp	Ile	Ile	Leu	Val	Tyr	His	Ile	Leu		
		1100					1105					1110					
50	Val	Ala	Asn	Pro	Met	Lys	Thr	Ile	Gly	Val	Val	Leu	Leu	Met	Leu		
		1115					1120					1125					
	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Ala	Ser	Arg	Ile	Asn	Ala	Asp	Asp	Gln	Ser		
55		1130					1135					1140					
	Ala	Met	Asp	Pro	Cys	Phe	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Val	Val	Ala	Val		
		1145					1150					1155					
60	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Arg	Glu	Pro	Ala	Thr	Leu	Pro	Leu	Ile	Val		
		1160					1165					1170					
65	Ala	Leu	Leu	Ala	Ile	Arg	Thr	Ser	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Ala	Ser		
		1175					1180					1185					

# ES 2 321 210 T3

	Ile	Asp	Val	Thr	Val	Ala	Val	Val	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Leu	Ala
	1190						1195					1200			
5	Ser	Tyr	Ile	Thr	Asp	Tyr	Phe	Arg	Tyr	Lys	Lys	Trp	Leu	Gln	Leu
	1205						1210					1215			
10	Leu	Phe	Ser	Leu	Ile	Ala	Gly	Ile	Phe	Ile	Ile	Arg	Ser	Leu	Lys
	1220						1225					1230			
	His	Ile	Asn	Gln	Met	Glu	Val	Pro	Glu	Ile	Ser	Met	Pro	Ser	Trp
	1235						1240					1245			
15	Arg	Pro	Leu	Ala	Leu	Val	Leu	Phe	Tyr	Ile	Thr	Ser	Thr	Ala	Ile
	1250						1255					1260			
20	Thr	Thr	Asn	Trp	Asp	Ile	Asp	Leu	Ala	Gly	Phe	Leu	Leu	Gln	Trp
	1265						1270					1275			
	Ala	Pro	Ala	Val	Ile	Met	Met	Ala	Thr	Met	Trp	Ala	Asp	Phe	Leu
	1280						1285					1290			
25	Thr	Leu	Ile	Ile	Val	Leu	Pro	Ser	Tyr	Glu	Leu	Ser	Lys	Leu	Tyr
	1295						1300					1305			
30	Phe	Leu	Lys	Asn	Val	Arg	Thr	Asp	Val	Glu	Lys	Asn	Trp	Leu	Gly
	1310						1315					1320			
35	Lys	Val	Lys	Tyr	Arg	Gln	Ile	Ser	Ser	Val	Tyr	Asp	Ile	Cys	Asp
	1325						1330					1335			
	Ser	Glu	Glu	Ala	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Arg	His	Lys	Ser	Gly
	1340						1345					1350			
40	Ser	Arg	Pro	Asp	Phe	Ile	Leu	Pro	Phe	Leu	Lys	Ala	Val	Leu	Ile
	1355						1360					1365			
45	Ser	Cys	Ile	Ser	Ser	Gln	Trp	Gln	Val	Val	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Leu
	1370						1375					1380			
	Ile	Leu	Glu	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Met	His	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp	Glu
	1385						1390					1395			
50	Val	Ser	Gly	Gly	Ala	Asn	Phe	Leu	Ser	Arg	Leu	Ile	Ala	Ala	Ile
	1400						1405					1410			
55	Ile	Glu	Leu	Asn	Trp	Ala	Ile	Asp	Asp	Glu	Glu	Cys	Lys	Gly	Leu
	1415						1420					1425			
	Lys	Lys	Leu	Tyr	Leu	Leu	Ser	Gly	Arg	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile	Val
	1430						1435					1440			
60	Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Glu	Ala	Val	His	Arg	Trp	Phe	Gly	Glu
	1445						1450					1455			
65	Glu	Glu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Pro	Lys	Val	Ile	Thr	Ile	Ile	Lys	Ala
	1460						1465					1470			

# ES 2 321 210 T3

	Ser	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Arg	His	Cys	Ile	Ile	Cys	Thr	Ile	Cys
	1475						1480					1485			
5	Glu	Gly	Lys	Glu	Trp	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys	Pro	Lys	Cys	Gly	Arg
	1490						1495					1500			
10	Gln	Gly	Lys	Pro	Ile	Thr	Cys	Gly	Met	Thr	Leu	Ala	Asp	Phe	Glu
	1505						1510					1515			
	Glu	Lys	His	Tyr	Lys	Lys	Ile	Phe	Ile	Arg	Glu	Glu	Ser	Ser	Cys
	1520						1525					1530			
15	Pro	Val	Pro	Phe	Asp	Pro	Ser	Cys	His	Cys	Asn	Tyr	Phe	Arg	His
	1535						1540					1545			
20	Asp	Gly	Pro	Phe	Arg	Lys	Glu	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Val	Gln	Tyr	Thr
	1550						1555					1560			
	Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Pro	Ile	Leu	Ala	Thr
	1565						1570					1575			
25	Lys	Met	Lys	Leu	Leu	Met	Val	Gly	Asn	Leu	Gly	Ala	Glu	Ile	Gly
	1580						1585					1590			
30	Asp	Leu	Glu	His	Leu	Gly	Trp	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Ala	Val	Cys
	1595						1600					1605			
	Lys	Lys	Ile	Thr	Asn	His	Glu	Lys	Cys	His	Val	Asn	Ile	Met	Asp
	1610						1615					1620			
35	Lys	Leu	Thr	Ala	Phe	Phe	Gly	Ile	Met	Pro	Arg	Gly	Thr	Thr	Pro
	1625						1630					1635			
40	Arg	Ala	Pro	Val	Arg	Phe	Pro	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Val	Arg	Arg
	1640						1645					1650			
	Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Trp	Ala	Tyr	Thr	His	Gln	Gly	Gly	Ile	Ser
	1655						1660					1665			
45	Ser	Val	Asp	His	Val	Thr	Ala	Gly	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Cys	Asp
	1670						1675					1680			
50	Ser	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	His	Ser	Asn	Asn	Lys	Met
	1685						1690					1695			
	Thr	Asp	Glu	Thr	Glu	Tyr	Gly	Ile	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys	Pro
	1700						1705					1710			
	Glu	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn	Ile
	1715						1720					1725			
60	Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Ala	Met	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly	Gly
	1730						1735					1740			
	Glu	Phe	Thr	Cys	Val	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Phe	Asp
	1745						1750					1755			
65															

# ES 2 321 210 T3

	Leu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Trp	Ser	Gly	Leu	Pro	Ile	Phe	Glu	Ala
	1760						1765					1770			
5	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn	Glu
	1775						1780					1785			
10	Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val	Ser
	1790						1795					1800			
	Lys	Asn	Gln	Thr	Asp	Leu	Ala	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Leu	Thr	Ser
	1805						1810					1815			
15	Met	Asn	Arg	Gly	Glu	Phe	Lys	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly	Ala
	1820						1825					1830			
20	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile	Gly
	1835						1840					1845			
	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala	Ala
	1850						1855					1860			
25	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Val	Lys	Tyr	Pro	Ser	Ile	Ser
	1865						1870					1875			
30	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala	Thr
	1880						1885					1890			
	Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Leu	Pro	Gln
35	1895						1900					1905			
	Pro	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ile	Phe	Leu
	1910						1915					1920			
40	Asp	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Ile	Gly
	1925						1930					1935			
	Lys	Ile	His	Arg	Phe	Ala	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met	Thr
45	1940						1945					1950			
	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His	Pro
	1955						1960					1965			
50	Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp	Leu
	1970						1975					1980			
	Gly	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Thr	Glu
55	1985						1990					1995			
	Glu	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Asn	Met
	2000						2005					2010			
60	Ala	Val	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn	Ser
	2015						2020					2025			
65	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asn	Pro	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val
	2030						2035					2040			

# ES 2 321 210 T3

	Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile	Glu
	2045						2050					2055			
5	Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Thr	Val	Val	Asp	Thr	Gly
	2060						2065					2070			
10	Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Pro	Phe
	2075						2080					2085			
	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Gln
	2090						2095					2100			
15	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg	Tyr
	2105						2110					2115			
20	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala	Ser	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His	Tyr
	2120						2125					2130			
	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile	Asn
	2135						2140					2145			
25	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu	Tyr
	2150						2155					2160			
30	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Val	Leu	Asn	Asn
	2165						2170					2175			
	Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Asp	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Lys	Asn	Ile	Met
35	2180						2185					2190			
	Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn	Ser
	2195						2200					2205			
40	Tyr	Glu	Asn	Gln	Ile	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Lys	Asn	Gly
	2210						2215					2220			
	Glu	Val	Thr	Asp	Ser	Tyr	Glu	Asn	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Asn	Ala	Arg
45	2225						2230					2235			
	Lys	Leu	Gly	Glu	Asp	Val	Pro	Ala	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu	Asp
	2240						2245					2250			
50	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Met	Asp	Trp	Pro	Asp	Pro
	2255						2260					2265			
	Gly	Asn	Gln	Gln	Val	Val	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln	Val
55	2270						2275					2280			
	Thr	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Ile	Ala	Leu	Phe
	2285						2290					2295			
60	Gly	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln	Thr	Leu	Ser	Lys	Arg	His	Ile	Pro	Met
	2300						2305					2310			
65	Ile	Thr	Asp	Ile	Tyr	Thr	Leu	Glu	Asp	His	Arg	Leu	Glu	Asp	Thr
	2315						2320					2325			

# ES 2 321 210 T3

	Thr	His	Leu	Gln	Phe	Ala	Pro	Asn	Ala	Ile	Arg	Thr	Asp	Gly	Lys
	2330						2335					2340			
5	Asp	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Val	Gly	Asp	Leu	Asp	Lys	Tyr
	2345						2350					2355			
10	Val	Asp	Ala	Leu	Val	Asp	Tyr	Ser	Lys	Gln	Gly	Met	Lys	Phe	Ile
	2360						2365					2370			
	Lys	Val	Gln	Ala	Glu	Lys	Val	Arg	Asp	Ser	Gln	Ser	Thr	Lys	Glu
	2375						2380					2385			
15	Gly	Leu	Gln	Thr	Ile	Lys	Glu	Tyr	Val	Asp	Lys	Phe	Ile	Gln	Ser
	2390						2395					2400			
20	Leu	Thr	Glu	Asn	Lys	Glu	Glu	Ile	Ile	Arg	Tyr	Gly	Leu	Trp	Gly
	2405						2410					2415			
	Val	His	Thr	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ser	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	His
25	2420						2425					2430			
	Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe	Gly
	2435						2440					2445			
30	Gly	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	His	Ile	Lys	Gln	Val	Ala	Val	Asp	Leu
	2450						2455					2460			
	Val	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Lys	Pro	Ser	Phe	Pro	Gly	Asp	Thr
35	2465						2470					2475			
	Glu	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Arg	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Phe	Ile
	2480						2485					2490			
40	Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Thr	Trp	Asn	Tyr	Asn	Asn
	2495						2500					2505			
	Leu	Gln	Arg	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Tyr	Leu	Pro	Tyr	Ala
45	2510						2515					2520			
	Thr	Ser	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Thr	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser	Val
	2525						2530					2535			
50	Val	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile	Arg
	2540						2545					2550			
	Lys	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Ile	Ser	Ala	Ala
55	2555						2560					2565			
	Met	Glu	Ile	Leu	Asn	Gln	Asn	Pro	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser	Val
	2570						2575					2580			
60	Met	Leu	Gly	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser
	2585						2590					2595			
	Ser	Glu	Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys	Asn
65	2600						2605					2610			

# ES 2 321 210 T3

	Phe	Leu	Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Asn	Pro
	2615						2620					2625			
5	Glu	Lys	Ile	Ile	Met	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Ile	Gly
	2630						2635					2640			
10	Asn	Pro	Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Lys
	2645						2650					2655			
	Gly	Trp	Glu	Ala	Lys	Glu	Leu	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg	Asn
	2660						2665					2670			
15	Leu	Phe	Thr	Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu	Leu	Leu	Gly	Met
	2675						2680					2685			
20	Asp	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Asn	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Ile	Leu
	2690						2695					2700			
	Asp	Leu	Ile	Phe	Asn	Leu	His	Asn	Lys	Leu	Asn	Lys	Gly	Leu	Lys
25	2705						2710					2715			
	Lys	Leu	Val	Leu	Gly	Trp	Ala	Pro	Ala	Pro	Leu	Ser	Cys	Asp	Trp
	2720						2725					2730			
30	Thr	Pro	Ser	Asp	Glu	Arg	Ile	Ser	Leu	Pro	His	Asn	Asn	Tyr	Leu
	2735						2740					2745			
	Arg	Val	Glu	Thr	Arg	Cys	Pro	Cys	Gly	Tyr	Glu	Met	Lys	Ala	Ile
35	2750						2755					2760			
	Lys	Asn	Val	Ala	Gly	Lys	Leu	Thr	Lys	Val	Glu	Glu	Lys	Gly	Ser
	2765						2770					2775			
40	Phe	Leu	Cys	Arg	Asn	Arg	Leu	Gly	Arg	Gly	Pro	Pro	Asn	Phe	Lys
	2780						2785					2790			
	Val	Thr	Lys	Phe	Tyr	Asp	Asp	Asn	Leu	Ile	Glu	Val	Lys	Pro	Val
45	2795						2800					2805			
	Ala	Arg	Leu	Glu	Gly	Gln	Val	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Val	Thr
	2810						2815					2820			
50	Ala	Lys	Leu	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gly	Lys	Val	Leu	Leu	Ala	Thr	Asn
	2825						2830					2835			
55	Lys	Trp	Glu	Val	Asp	His	Ala	Phe	Leu	Thr	Arg	Leu	Val	Lys	Lys
	2840						2845					2850			
	His	Thr	Gly	Ile	Gly	Phe	Lys	Gly	Ala	Tyr	Leu	Gly	Asp	Arg	Pro
60	2855						2860					2865			
	Asp	His	Gln	Asp	Leu	Val	Asp	Arg	Asp	Cys	Ala	Thr	Ile	Thr	Lys
	2870						2875					2880			
65	Asn	Ser	Val	Gln	Phe	Leu	Lys	Met	Lys	Lys	Gly	Cys	Ala	Phe	Thr
	2885						2890					2895			



# ES 2 321 210 T3

	Tyr	Asp	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Val	Arg	Leu	Ile	Glu	Leu	Val
	2900						2905					2910			
5	His	Lys	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Ile	Pro	Thr	Val	Thr	Val
	2915						2920					2925			
10	Thr	Thr	Trp	Leu	Ala	Tyr	Ser	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Leu	Gly	Thr
	2930						2935					2940			
	Ile	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Ile	Pro	Glu	Pro	Pro	Glu
	2945						2950					2955			
15	Glu	Leu	Ser	Leu	Gln	Pro	Thr	Val	Arg	Leu	Val	Thr	Thr	Glu	Thr
	2960						2965					2970			
20	Ala	Ile	Thr	Ile	Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Val	Met	Thr	Thr	Gly	Ile
	2975						2980					2985			
	Thr	Pro	Val	Val	Glu	Met	Lys	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Asp	His	Gln
25	2990						2995					3000			
	Ser	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Gly	Leu	Lys	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro	Gly
	3005						3010					3015			
30	Pro	Gly	Val	Asn	Pro	Asn	His	Leu	Ala	Glu	Val	Ile	Asp	Glu	Lys
	3020						3025					3030			
	Asp	Asp	Arg	Pro	Phe	Val	Leu	Ile	Ile	Gly	Asn	Lys	Gly	Ser	Thr
35	3035						3040					3045			
	Ser	Asn	Arg	Ala	Arg	Thr	Ala	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Tyr	Lys	Gly
	3050						3055					3060			
40	Asn	Asn	Pro	Arg	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Met	Ser	Gln	Gly	Arg	Ile
	3065						3070					3075			
45	Leu	Thr	Val	Ala	Leu	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu
	3080						3085					3090			
	Val	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Asn	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala
	3095						3100					3105			
50	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Ile	Lys	Arg	Lys	Thr	Thr	Thr	Ala	Met
	3110						3115					3120			
55	Ile	Arg	Arg	Leu	Ile	Glu	Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Pro	Asp
	3125						3130					3135			
	Trp	Phe	Gln	Ala	Glu	Glu	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Lys	Ile	Gln
60	3140						3145					3150			
	Asn	Asp	Leu	Tyr	His	Leu	Ile	Gly	Ser	Val	Asp	Ser	Ile	Lys	Ser
	3155						3160					3165			
65	Lys	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Ile	Val	Lys
	3170						3175					3180			

# ES 2 321 210 T3

	Glu	Val	Gly	Ala	Arg	Thr	Tyr	Thr	Met	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Ser
	3185						3190					3195			
5	Thr	Gln	Val	Thr	Lys	Lys	Gln	Met	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe	Glu
	3200						3205					3210			
10	Glu	Leu	Leu	Leu	Lys	Cys	Pro	Pro	Cys	Ser	Lys	Ile	Ser	Lys	Gly
	3215						3220					3225			
	His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Glu	Pro
	3230						3235					3240			
15	Leu	Gly	Cys	Gly	Val	Tyr	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg	Leu
	3245						3250					3255			
20	Lys	Ile	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu	Val
	3260						3265					3270			
	Glu	Val	Glu	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Ala	Lys	Glu	Ser	Ile	Ile	Arg
	3275						3280					3285			
25	Glu	His	Asn	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	Lys	Val	Arg	His	Glu	Gly	Asn
	3290						3295					3300			
30	Leu	Arg	Thr	Lys	Ser	Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Lys	Ile	Ser	Asp	Gln
	3305						3310					3315			
	Leu	Cys	Arg	Asp	Gly	His	Lys	Arg	Asn	Ile	Tyr	Asn	Lys	Ile	Ile
35	3320						3325					3330			
	Gly	Ser	Thr	Met	Ala	Ser	Ala	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu	Pro
	3335						3340					3345			
40	Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala	Ile
	3350						3355					3360			
	Arg	Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu	Leu
45	3365						3370					3375			
	His	Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu
	3380						3385					3390			
50	Leu	Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala
	3395						3400					3405			
55	Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys	Asn
	3410						3415					3420			
	Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln	Leu
	3425						3430					3435			
60	Ile	Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu	Thr
	3440						3445					3450			
65	Ala	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp	Glu
	3455						3460					3465			

# ES 2 321 210 T3

	Ala	Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln	Tyr
	3470						3475					3480			
5	Pro	Asp	Ala	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr	Lys
	3485						3490					3495			
10	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Lys
	3500						3505					3510			
	Thr	Pro	Leu	Phe	Asp	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp	Asp
	3515						3520					3525			
15	Ser	Phe	Gln	Asp	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp
	3530						3535					3540			
20	Asp	Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Ile	Lys	Asp	Ile
	3545						3550					3555			
	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Arg	Ser	Ile	His	Lys	Phe	Leu	Asp	Thr
	3560						3565					3570			
25	Ile	Thr	Glu	His	Met	Val	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Thr	Ala	Asp	Gly
	3575						3580					3585			
30	Glu	Val	Tyr	Ile	Arg	Asn	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro	Asp
	3590						3595					3600			
	Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Ile	Tyr
	3605						3610					3615			
35	Ala	Phe	Cys	Lys	Ser	Thr	Gly	Ile	Pro	Tyr	Arg	Gly	Phe	Ser	Arg
	3620						3625					3630			
40	Val	Ala	Arg	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile	Thr
	3635						3640					3645			
	Glu	Arg	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ser	Glu	Lys	Gly	Met	Gln	Ile
	3650						3655					3660			
45	Leu	His	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Asp	Lys
	3665						3670					3675			
50	Met	Lys	Val	Ala	Tyr	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His
	3680						3685					3690			
	Thr	Pro	Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Ser	Tyr	Met
	3695						3700					3705			
	Ala	Gly	Arg	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Leu	Ala	Lys	Met	Ala	Thr	Arg
	3710						3715					3720			
60	Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Ser	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala
	3725						3730					3735			
65	Val	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Val	Val
	3740						3745					3750			

# ES 2 321 210 T3

	Arg	Arg	Ile	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	Phe	Pro	Glu	Ile	Ser	
	3755						3760					3765				
5	Pro	Ser	Lys	Asn	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Gly	Asp	Pro	Ile	Ala	
	3770						3775					3780				
10	Ala	Tyr	Arg	Glu	Val	Ile	Gly	Lys	Gln	Leu	Cys	Glu	Leu	Lys	Arg	
	3785						3790					3795				
	Thr	Gly	Phe	Glu	Lys	Leu	Ala	Gly	Leu	Asn	Leu	Ser	Met	Thr	Thr	
	3800						3805					3810				
15	Leu	Gly	Ile	Trp	Thr	Lys	His	Thr	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Gln	Ala	
	3815						3820					3825				
20	Cys	Val	Glu	Ile	Gly	Lys	Arg	Glu	Gly	Thr	Trp	Leu	Val	Asn	Ala	
	3830						3835					3840				
	Asp	Arg	Leu	Ile	Ala	Gly	Lys	Thr	Gly	Lys	Phe	Tyr	Ile	Pro	Ser	
	3845						3850					3855				
25	Thr	Gly	Val	Thr	Leu	Leu	Gly	Lys	His	Tyr	Glu	Glu	Ile	Asn	Leu	
	3860						3865					3870				
30	Lys	Gln	Lys	Ala	Ala	Gln	Pro	Pro	Ile	Glu	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr	
	3875						3880					3885				
	Lys	Leu	Gly	Pro	Ile	Val	Asn	Val	Ile	Leu	Arg	Arg	Leu	Arg	Val	
	3890						3895					3900				
35	Met	Leu	Met	Thr	Val	Ala	Ser	Gly	Ser	Trp						
	3905						3910									
40	<210> 6															
	<211> 3749															
	<212> PRT															
45	<213> Secuencia Artificial: VDVB Mutado: XIKE-A-NdN															
	<400> 6															
50	Met	Glu	Leu	Phe	Ser	Asp	Glu	Gly	Ser	Lys	Gly	Ala	Thr	Ser	Lys	Lys
	1				5					10					15	
55	Gln	Pro	Lys	Pro	Asp	Arg	Ile	Glu	Lys	Gly	Lys	Met	Lys	Ile	Ala	Pro
				20					25					30		
	Lys	Glu	Thr	Glu	Lys	Asp	Cys	Lys	Thr	Arg	Pro	Pro	Asp	Ala	Thr	Ile
				35				40					45			
60	Val	Val	Glu	Gly	Val	Lys	Tyr	Gln	Val	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Val	Arg
	50						55					60				
65	Gly	Lys	Asn	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	His	Asn	Lys	Asn	Lys	Pro	Pro
	65					70					75					80

# ES 2 321 210 T3

	Glu	Ser	Arg	Lys	Lys	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Leu	Ala	Trp	Ala	Ile	Leu
				85						90					95	
5	Ala	Ala	Val	Leu	Leu	Gln	Leu	Val	Thr	Gly	Glu	Asn	Ile	Thr	Gln	Trp
				100					105					110		
10	Asn	Leu	Met	Asp	Asn	Gly	Thr	Glu	Gly	Ile	Gln	Gln	Ala	Met	Phe	Leu
			115					120					125			
	Arg	Gly	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	His	Gly	Ile	Trp	Pro	Glu	Lys	Ile	Cys
		130					135					140				
15	Thr	Gly	Val	Pro	Thr	His	Leu	Ala	Thr	Asp	Tyr	Glu	Leu	Lys	Glu	Ile
	145					150					155					160
20	Val	Gly	Met	Met	Asp	Ala	Ser	Glu	Lys	Thr	Asn	Tyr	Thr	Cys	Cys	Arg
					165					170					175	
	Leu	Gln	Arg	His	Glu	Trp	Asn	Lys	His	Gly	Trp	Cys	Asn	Trp	Phe	His
				180					185					190		
25	Ile	Glu	Pro	Trp	Ile	Trp	Leu	Met	Asn	Lys	Thr	Gln	Asn	Asn	Leu	Thr
			195					200					205			
30	Glu	Gly	Gln	Pro	Leu	Arg	Glu	Cys	Ala	Val	Thr	Cys	Arg	Tyr	Asp	Lys
		210					215					220				
	Glu	Thr	Glu	Leu	Asn	Ile	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Asp	Arg	Pro	Thr	Thr
35		225				230					235					240
	Leu	Thr	Gly	Cys	Lys	Lys	Gly	Lys	Asn	Phe	Ser	Phe	Ala	Gly	Val	Ile
				245						250					255	
40	Leu	Asp	Gly	Pro	Cys	Asn	Phe	Lys	Val	Ser	Val	Glu	Asp	Val	Leu	Phe
			260						265					270		
	Lys	Glu	His	Asp	Cys	Gly	Asn	Met	Leu	Gln	Glu	Thr	Ala	Ile	Gln	Leu
45			275					280					285			
	Leu	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	Thr	Ile	Glu	Gly	Ala	Arg	Val	Gly	Thr	Ala
		290					295					300				
50	Lys	Leu	Thr	Thr	Trp	Leu	Gly	Lys	Gln	Leu	Gly	Ile	Leu	Gly	Lys	Lys
	305					310					315					320
	Leu	Glu	Asn	Lys	Ser	Lys	Ala	Trp	Phe	Gly	Ala	His	Ala	Ala	Ser	Pro
55				325						330					335	
	Tyr	Cys	Gly	Val	Glu	Arg	Lys	Ile	Gly	Tyr	Val	Trp	Tyr	Thr	Lys	Asn
			340						345					350		
60	Cys	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Arg	Asn	Thr	Arg	Ile	Ile	Gly	Pro	Gly
			355					360					365			
65	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Ile	Leu	His	Glu	Met	Gly
		370					375					380				

# ES 2 321 210 T3

	Gly	His	Leu	Ser	Glu	Phe	Val	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Ser	Asp	
	385					390					395					400	
5	Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Val	Ile	Tyr	Leu	Val	Leu	His	Phe	Ala	
					405					410					415		
10	Ile	Pro	Gln	Ser	His	Val	Asp	Val	Asp	Thr	Cys	Asp	Lys	Asn	Gln	Leu	
				420					425					430			
	Asn	Leu	Thr	Val	Ala	Thr	Thr	Val	Ala	Glu	Val	Ile	Pro	Gly	Thr	Val	
			435					440					445				
15	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Ile	Arg	Pro	Asp	Trp	Trp	Pro	Tyr	
	450						455					460					
20	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Ile	Glu	Glu	Ala	Gly	Gln	Val	Ile	Lys	
	465					470					475					480	
	Leu	Met	Leu	Arg	Ala	Ile	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile	Trp	Asn	Ala	Ala	
					485					490					495		
25	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Phe	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Gln	
				500					505					510			
30	Leu	Ile	Gln	Gly	Leu	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Gly	
			515					520					525				
	Phe	Pro	Glu	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Gln	Tyr	Ala	Ile	Ser	Lys	Asp	Arg	
35		530					535					540					
	Lys	Met	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr	Trp	His	Leu	
	545					550					555					560	
40	Pro	Thr	Lys	Lys	Ile	Val	Asp	Ser	Met	Val	His	Val	Trp	Cys	Glu	Gly	
					565					570					575		
	Lys	Asp	Leu	Lys	Ile	Leu	Lys	Met	Cys	Thr	Lys	Glu	Glu	Arg	Tyr	Leu	
45				580					585					590			
	Val	Ala	Val	His	Glu	Arg	Ala	Leu	Ser	Thr	Ser	Ala	Glu	Phe	Met	Gln	
			595					600					605				
50	Ile	Ser	Asp	Gly	Thr	Ile	Gly	Pro	Asp	Val	Ile	Asp	Met	Pro	Asp	Asp	
		610					615					620					
	Phe	Glu	Phe	Gly	Leu	Cys	Pro	Cys	Asp	Ser	Lys	Pro	Val	Ile	Lys	Gly	
55	625					630					635					640	
	Lys	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Asn	Gly	Pro	Ala	Phe	Gln	Met	Val	Cys	
				645						650					655		
60	Pro	Gln	Gly	Trp	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Cys	Thr	Leu	Ala	Asn	Gln	Asp	
				660					665					670			
65	Thr	Leu	Asp	Thr	Thr	Val	Ile	Arg	Thr	Tyr	Arg	Arg	Thr	Thr	Pro	Phe	
			675					680					685				

# ES 2 321 210 T3

	Gln	Arg	Arg	Lys	Trp	Cys	Thr	Tyr	Glu	Lys	Ile	Ile	Gly	Glu	Asp	Ile	
	690						695					700					
5	Tyr	Glu	Cys	Ile	Leu	Gly	Gly	Asn	Trp	Thr	Cys	Ile	Thr	Gly	Asp	His	
	705					710					715					720	
10	Ser	Arg	Leu	Lys	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Lys	Cys	Lys	Trp	Cys	Gly	His	
					725					730					735		
	Asp	Phe	Val	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Tyr	Pro	Ile	Gly	Lys	Cys	
				740					745					750			
15	Met	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Val	Asp	Asp	Thr	Ser	Cys	
			755					760					765				
20	Asp	Arg	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Val	Pro	Ser	Gly	Thr	Val	Lys	Cys	Arg	
		770					775					780					
	Ile	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Gln	Val	Ile	Ala	Thr	Asn	Asn	Asp	Leu	Gly	
	785					790					795					800	
25	Pro	Met	Pro	Cys	Ser	Pro	Ala	Glu	Val	Ile	Ala	Ser	Glu	Gly	Pro	Val	
					805					810					815		
30	Glu	Lys	Thr	Ala	Cys	Thr	Phe	Asn	Tyr	Ser	Arg	Thr	Leu	Pro	Asn	Lys	
				820					825					830			
	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Arg	Asp	Arg	Tyr	Phe	Gln	Gln	Tyr	Met	Leu	Lys	Gly	
			835					840					845				
35	Glu	Trp	Gln	Tyr	Trp	Phe	Asp	Leu	Asp	Ser	Val	Asp	His	His	Lys	Asp	
		850					855					860					
40	Tyr	Phe	Ser	Glu	Phe	Ile	Ile	Ile	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	
	865					870					875					880	
	Lys	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Leu	Ile	Thr	Tyr	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gln	
45					885					890					895		
	Met	Ala	Met	Gly	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Glu	Glu	Ile	Val	Met	Ile	Gly	
				900					905					910			
50	Asn	Leu	Leu	Thr	Asp	Ser	Asp	Ile	Glu	Val	Val	Val	Tyr	Phe	Leu	Leu	
			915					920					925				
	Leu	Tyr	Leu	Ile	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Ala	Arg	Lys	Trp	Ile	Ile	Leu	
55		930					935					940					
	Val	Tyr	His	Ile	Leu	Val	Ala	Asn	Pro	Met	Lys	Thr	Ile	Gly	Val	Val	
	945					950					955					960	
60	Leu	Leu	Met	Leu	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Ala	Ser	Arg	Ile	Asn	Ala	Asp	
					965					970					975		
65	Asp	Gln	Ser	Ala	Met	Asp	Pro	Cys	Phe	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Val	Val	
				980					985					990			

# ES 2 321 210 T3

	Ala	Val	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Arg	Glu	Pro	Ala	Thr	Leu	Pro	Leu	Ile	
5	Val	Ala	Leu	Leu	Ala	Ile	Arg	Thr	Ser	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Ala		
	1010						1015					1020					
10	Ser	Ile	Asp	Val	Thr	Val	Ala	Val	Val	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Leu		
	1025						1030					1035					
	Ala	Ser	Tyr	Ile	Thr	Asp	Tyr	Phe	Arg	Tyr	Lys	Lys	Trp	Leu	Gln		
	1040						1045					1050					
15	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Ile	Ala	Gly	Ile	Phe	Ile	Ile	Arg	Ser	Leu		
	1055						1060					1065					
20	Lys	His	Ile	Asn	Gln	Met	Glu	Val	Pro	Glu	Ile	Ser	Met	Pro	Ser		
	1070						1075					1080					
	Trp	Arg	Pro	Leu	Ala	Leu	Val	Leu	Phe	Tyr	Ile	Thr	Ser	Thr	Ala		
	1085						1090					1095					
25	Ile	Thr	Thr	Asn	Trp	Asp	Ile	Asp	Leu	Ala	Gly	Phe	Leu	Leu	Gln		
	1100						1105					1110					
30	Trp	Ala	Pro	Ala	Val	Ile	Met	Met	Ala	Thr	Met	Trp	Ala	Asp	Phe		
	1115						1120					1125					
	Leu	Thr	Leu	Ile	Ile	Val	Leu	Pro	Ser	Tyr	Glu	Leu	Ser	Lys	Leu		
	1130						1135					1140					
35	Tyr	Phe	Leu	Lys	Asn	Val	Arg	Thr	Asp	Val	Glu	Lys	Asn	Trp	Leu		
	1145						1150					1155					
40	Gly	Lys	Val	Lys	Tyr	Arg	Gln	Ile	Ser	Ser	Val	Tyr	Asp	Ile	Cys		
	1160						1165					1170					
	Asp	Ser	Glu	Glu	Ala	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Arg	His	Lys	Ser		
	1175						1180					1185					
45	Gly	Ser	Arg	Pro	Asp	Phe	Ile	Leu	Pro	Phe	Leu	Lys	Ala	Val	Leu		
	1190						1195					1200					
50	Ile	Ser	Cys	Ile	Ser	Ser	Gln	Trp	Gln	Val	Val	Tyr	Ile	Ser	Tyr		
	1205						1210					1215					
	Leu	Ile	Leu	Glu	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Met	His	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp		
	1220						1225					1230					
	Glu	Val	Ser	Gly	Gly	Ala	Asn	Phe	Leu	Ser	Arg	Leu	Ile	Ala	Ala		
	1235						1240					1245					
60	Ile	Ile	Glu	Leu	Asn	Trp	Ala	Ile	Asp	Asp	Glu	Glu	Cys	Lys	Gly		
	1250						1255					1260					
65	Leu	Lys	Lys	Leu	Tyr	Leu	Leu	Ser	Gly	Arg	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile		
	1265						1270					1275					



# ES 2 321 210 T3

	Val	Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Glu	Ala	Val	His	Arg	Trp	Phe	Gly
	1280						1285					1290			
5	Glu	Glu	Glu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Pro	Lys	Val	Ile	Thr	Ile	Ile	Lys
	1295						1300					1305			
10	Ala	Ser	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Arg	His	Cys	Ile	Ile	Cys	Thr	Ile
	1310						1315					1320			
	Cys	Glu	Gly	Lys	Glu	Trp	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys	Pro	Lys	Cys	Gly
	1325						1330					1335			
15	Arg	Gln	Gly	Lys	Pro	Ile	Thr	Cys	Gly	Met	Thr	Leu	Ala	Asp	Phe
	1340						1345					1350			
20	Glu	Glu	Lys	His	Tyr	Lys	Lys	Ile	Phe	Ile	Arg	Glu	Glu	Ser	Ser
	1355						1360					1365			
	Cys	Pro	Val	Pro	Phe	Asp	Pro	Ser	Cys	His	Cys	Asn	Tyr	Phe	Arg
	1370						1375					1380			
25	His	Asp	Gly	Pro	Phe	Arg	Lys	Glu	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Val	Gln	Tyr
	1385						1390					1395			
30	Thr	Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Pro	Ile	Leu	Ala
	1400						1405					1410			
	Thr	Lys	Met	Lys	Leu	Leu	Met	Val	Gly	Asn	Leu	Gly	Ala	Glu	Ile
	1415						1420					1425			
35	Gly	Asp	Leu	Glu	His	Leu	Gly	Trp	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Ala	Val
	1430						1435					1440			
40	Cys	Lys	Lys	Ile	Thr	Asn	His	Glu	Lys	Cys	His	Val	Asn	Ile	Met
	1445						1450					1455			
	Asp	Lys	Leu	Thr	Ala	Phe	Phe	Gly	Ile	Met	Pro	Arg	Gly	Thr	Thr
	1460						1465					1470			
45	Pro	Arg	Ala	Pro	Val	Arg	Phe	Pro	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Val	Arg
	1475						1480					1485			
50	Arg	Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Trp	Ala	Tyr	Thr	His	Gln	Gly	Gly	Ile
	1490						1495					1500			
	Ser	Ser	Val	Asp	His	Val	Thr	Ala	Gly	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Cys
	1505						1510					1515			
	Asp	Ser	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	His	Ser	Asn	Asn	Lys
	1520						1525					1530			
60	Met	Thr	Asp	Glu	Thr	Glu	Tyr	Gly	Ile	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys
	1535						1540					1545			
65	Pro	Glu	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn
	1550						1555					1560			

# ES 2 321 210 T3

	Ile	Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Ala	Met	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly
	1565						1570					1575			
5	Gly	Glu	Phe	Thr	Cys	Val	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Phe
	1580						1585					1590			
10	Asp	Leu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Trp	Ser	Gly	Leu	Pro	Ile	Phe	Glu
	1595						1600					1605			
	Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn
	1610						1615					1620			
15	Glu	Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val
	1625						1630					1635			
20	Ser	Lys	Asn	Gln	Thr	Asp	Leu	Ala	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Leu	Thr
	1640						1645					1650			
	Ser	Met	Asn	Arg	Gly	Glu	Phe	Lys	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly
	1655						1660					1665			
25	Ala	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile
	1670						1675					1680			
30	Gly	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala
	1685						1690					1695			
	Ala	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Val	Lys	Tyr	Pro	Ser	Ile
	1700						1705					1710			
35	Ser	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala
	1715						1720					1725			
40	Thr	Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Leu	Pro
	1730						1735					1740			
	Gln	Pro	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ile	Phe
	1745						1750					1755			
45	Leu	Asp	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Ile
	1760						1765					1770			
50	Gly	Lys	Ile	His	Arg	Phe	Ala	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met
	1775						1780					1785			
55	Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His
	1790						1795					1800			
	Pro	Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp
	1805						1810					1815			
60	Leu	Gly	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Thr
	1820						1825					1830			
65	Glu	Glu	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Asn
	1835						1840					1845			

# ES 2 321 210 T3

	Met	Ala	Val	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn
	1850						1855					1860			
5	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asn	Pro	Glu	Asn	Leu	Arg	Val
	1865						1870					1875			
10	Val	Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile
	1880						1885					1890			
	Glu	Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Thr	Val	Val	Asp	Thr
	1895						1900					1905			
15	Gly	Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Pro
	1910						1915					1920			
20	Phe	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Ile	Gly	Glu
	1925						1930					1935			
	Gln	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg
25	1940						1945					1950			
	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala	Ser	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His
	1955						1960					1965			
30	Tyr	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile
	1970						1975					1980			
	Asn	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu
35	1985						1990					1995			
	Tyr	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Val	Leu	Asn
	2000						2005					2010			
40	Asn	Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Asp	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Lys	Asn	Ile
	2015						2020					2025			
	Met	Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn
45	2030						2035					2040			
	Ser	Tyr	Glu	Asn	Gln	Ile	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Lys	Asn
	2045						2050					2055			
50	Gly	Glu	Val	Thr	Asp	Ser	Tyr	Glu	Asn	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Asn	Ala
	2060						2065					2070			
55	Arg	Lys	Leu	Gly	Glu	Asp	Val	Pro	Ala	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu
	2075						2080					2085			
	Asp	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Met	Asp	Trp	Pro	Asp
60	2090						2095					2100			
	Pro	Gly	Asn	Gln	Gln	Val	Val	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln
	2105						2110					2115			
65	Val	Thr	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Ile	Ala	Leu
	2120						2125					2130			

# ES 2 321 210 T3

	Phe	Gly	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln	Thr	Leu	Ser	Lys	Arg	His	Ile	Pro
	2135						2140					2145			
5	Met	Ile	Thr	Asp	Ile	Tyr	Thr	Leu	Glu	Asp	His	Arg	Leu	Glu	Asp
	2150						2155					2160			
10	Thr	Thr	His	Leu	Gln	Phe	Ala	Pro	Asn	Ala	Ile	Arg	Thr	Asp	Gly
	2165						2170					2175			
	Lys	Asp	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Val	Gly	Asp	Leu	Asp	Lys
	2180						2185					2190			
15	Tyr	Val	Asp	Ala	Leu	Val	Asp	Tyr	Ser	Lys	Gln	Gly	Met	Lys	Phe
	2195						2200					2205			
20	Ile	Lys	Val	Gln	Ala	Glu	Lys	Val	Arg	Asp	Ser	Gln	Ser	Thr	Lys
	2210						2215					2220			
	Glu	Gly	Leu	Gln	Thr	Ile	Lys	Glu	Tyr	Val	Asp	Lys	Phe	Ile	Gln
25	2225						2230					2235			
	Ser	Leu	Thr	Glu	Asn	Lys	Glu	Glu	Ile	Ile	Arg	Tyr	Gly	Leu	Trp
	2240						2245					2250			
30	Gly	Val	His	Thr	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ser	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly
	2255						2260					2265			
	His	Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe
35	2270						2275					2280			
	Gly	Gly	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	His	Ile	Lys	Gln	Val	Ala	Val	Asp
	2285						2290					2295			
40	Leu	Val	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Lys	Pro	Ser	Phe	Pro	Gly	Asp
	2300						2305					2310			
45	Thr	Glu	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Arg	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Phe
	2315						2320					2325			
	Ile	Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Thr	Trp	Asn	Tyr	Asn
	2330						2335					2340			
50	Asn	Leu	Gln	Arg	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Tyr	Leu	Pro	Tyr
	2345						2350					2355			
55	Ala	Thr	Ser	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Thr	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser
	2360						2365					2370			
	Val	Val	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile
60	2375						2380					2385			
	Arg	Lys	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Ile	Ser	Ala
	2390						2395					2400			
65	Ala	Met	Glu	Ile	Leu	Asn	Gln	Asn	Pro	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser
	2405						2410					2415			

# ES 2 321 210 T3

	Val	Met	Leu	Gly	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu
	2420						2425					2430			
5	Ser	Ser	Glu	Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys
	2435						2440					2445			
10	Asn	Phe	Leu	Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Asn
	2450						2455					2460			
	Pro	Glu	Lys	Ile	Ile	Met	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Ile
	2465						2470					2475			
15	Gly	Asn	Pro	Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Tyr	Tyr
	2480						2485					2490			
20	Lys	Gly	Trp	Glu	Ala	Lys	Glu	Leu	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg
	2495						2500					2505			
	Asn	Leu	Phe	Thr	Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu	Leu	Leu	Gly
	2510						2515					2520			
25	Met	Asp	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Asn	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Ile
	2525						2530					2535			
30	Leu	Asp	Leu	Ile	Phe	Asn	Leu	His	Asn	Lys	Leu	Asn	Lys	Gly	Leu
	2540						2545					2550			
	Lys	Lys	Leu	Val	Leu	Gly	Trp	Ala	Pro	Ala	Pro	Leu	Ser	Cys	Asp
35	2555						2560					2565			
	Trp	Thr	Pro	Ser	Asp	Glu	Arg	Ile	Ser	Leu	Pro	His	Asn	Asn	Tyr
	2570						2575					2580			
40	Leu	Arg	Val	Glu	Thr	Arg	Cys	Pro	Cys	Gly	Tyr	Glu	Met	Lys	Ala
	2585						2590					2595			
	Ile	Lys	Asn	Val	Ala	Gly	Lys	Leu	Thr	Lys	Val	Glu	Glu	Lys	Gly
45	2600						2605					2610			
	Ser	Phe	Leu	Cys	Arg	Asn	Arg	Leu	Gly	Arg	Gly	Pro	Pro	Asn	Phe
	2615						2620					2625			
50	Lys	Val	Thr	Lys	Phe	Tyr	Asp	Asp	Asn	Leu	Ile	Glu	Val	Lys	Pro
	2630						2635					2640			
	Val	Ala	Arg	Leu	Glu	Gly	Gln	Val	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Val
55	2645						2650					2655			
	Thr	Ala	Lys	Leu	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gly	Lys	Val	Leu	Leu	Ala	Thr
	2660						2665					2670			
60	Asn	Lys	Trp	Glu	Val	Asp	His	Ala	Phe	Leu	Thr	Arg	Leu	Val	Lys
	2675						2680					2685			
65	Lys	His	Thr	Gly	Ile	Gly	Phe	Lys	Gly	Ala	Tyr	Leu	Gly	Asp	Arg
	2690						2695					2700			

# ES 2 321 210 T3

	Pro	Asp	His	Gln	Asp	Leu	Val	Asp	Arg	Asp	Cys	Ala	Thr	Ile	Thr
	2705						2710					2715			
5	Lys	Asn	Ser	Val	Gln	Phe	Leu	Lys	Met	Lys	Lys	Gly	Cys	Ala	Phe
	2720						2725					2730			
10	Thr	Tyr	Asp	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Val	Arg	Leu	Ile	Glu	Leu
	2735						2740					2745			
	Val	His	Lys	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Ile	Pro	Thr	Val	Thr
	2750						2755					2760			
15	Val	Thr	Thr	Trp	Leu	Ala	Tyr	Ser	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Leu	Gly
	2765						2770					2775			
20	Thr	Ile	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Ile	Pro	Glu	Pro	Pro
	2780						2785					2790			
	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Gln	Pro	Thr	Val	Arg	Leu	Val	Thr	Thr	Glu
	2795						2800					2805			
25	Thr	Ala	Ile	Thr	Ile	Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Val	Met	Thr	Thr	Gly
	2810						2815					2820			
30	Ile	Thr	Pro	Val	Val	Glu	Met	Lys	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Asp	His
	2825						2830					2835			
	Gln	Ser	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Gly	Leu	Lys	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro
	2840						2845					2850			
35	Gly	Pro	Gly	Val	Asn	Pro	Asn	His	Leu	Ala	Glu	Val	Ile	Asp	Glu
	2855						2860					2865			
40	Lys	Asp	Asp	Arg	Pro	Phe	Val	Leu	Ile	Ile	Gly	Asn	Lys	Gly	Ser
	2870						2875					2880			
	Thr	Ser	Asn	Arg	Ala	Arg	Thr	Ala	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Tyr	Lys
	2885						2890					2895			
45	Gly	Asn	Asn	Pro	Arg	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Met	Ser	Gln	Gly	Arg
	2900						2905					2910			
50	Ile	Leu	Thr	Val	Ala	Leu	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Glu	Leu	Lys	Glu
	2915						2920					2925			
	Leu	Val	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Asn	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu
	2930						2935					2940			
55	Ala	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Ile	Lys	Arg	Lys	Thr	Thr	Thr	Ala
	2945						2950					2955			
60	Met	Ile	Arg	Arg	Leu	Ile	Glu	Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Pro
	2960						2965					2970			
65	Asp	Trp	Phe	Gln	Ala	Glu	Glu	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Lys	Ile
	2975						2980					2985			

# ES 2 321 210 T3

	Gln	Asn	Asp	Leu	Tyr	His	Leu	Ile	Gly	Ser	Val	Asp	Ser	Ile	Lys
	2990						2995					3000			
5	Ser	Lys	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Ile	Val
	3005						3010					3015			
10	Lys	Glu	Val	Gly	Ala	Arg	Thr	Tyr	Thr	Met	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp
	3020						3025					3030			
	Ser	Thr	Gln	Val	Thr	Lys	Lys	Gln	Met	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe
	3035						3040					3045			
15	Glu	Glu	Leu	Leu	Leu	Lys	Cys	Pro	Pro	Cys	Ser	Lys	Ile	Ser	Lys
	3050						3055					3060			
20	Gly	His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Glu
	3065						3070					3075			
	Pro	Leu	Gly	Cys	Gly	Val	Tyr	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg
	3080						3085					3090			
25	Leu	Lys	Ile	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu
	3095						3100					3105			
30	Val	Glu	Val	Glu	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Ala	Lys	Glu	Ser	Ile	Ile
	3110						3115					3120			
	Arg	Glu	His	Asn	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	Lys	Val	Arg	His	Glu	Gly
	3125						3130					3135			
35	Asn	Leu	Arg	Thr	Lys	Ser	Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Lys	Ile	Ser	Asp
	3140						3145					3150			
40	Gln	Leu	Cys	Arg	Asp	Gly	His	Lys	Arg	Asn	Ile	Tyr	Asn	Lys	Ile
	3155						3160					3165			
45	Ile	Gly	Ser	Thr	Met	Ala	Ser	Ala	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu
	3170						3175					3180			
	Pro	Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala
	3185						3190					3195			
50	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu
	3200						3205					3210			
55	Leu	His	Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro
	3215						3220					3225			
	Glu	Leu	Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu
	3230						3235					3240			
60	Ala	Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys
	3245						3250					3255			
65	Asn	Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln
	3260						3265					3270			

# ES 2 321 210 T3

	Leu	Ile	Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu
	3275						3280					3285			
5	Thr	Ala	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp
	3290						3295					3300			
10	Glu	Ala	Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln
	3305						3310					3315			
	Tyr	Pro	Asp	Ala	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr
	3320						3325					3330			
15	Lys	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly
	3335						3340					3345			
20	Lys	Thr	Pro	Leu	Phe	Asp	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp
	3350						3355					3360			
	Asp	Ser	Phe	Gln	Asp	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala
	3365						3370					3375			
25	Trp	Asp	Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Ile	Lys	Asp
	3380						3385					3390			
30	Ile	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Arg	Ser	Ile	His	Lys	Phe	Leu	Asp
	3395						3400					3405			
	Thr	Ile	Thr	Glu	His	Met	Val	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Thr	Ala	Asp
35	3410						3415					3420			
	Gly	Glu	Val	Tyr	Ile	Arg	Asn	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro
	3425						3430					3435			
40	Asp	Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Ile
	3440						3445					3450			
	Tyr	Ala	Phe	Cys	Lys	Ser	Thr	Gly	Ile	Pro	Tyr	Arg	Gly	Phe	Ser
45	3455						3460					3465			
	Arg	Val	Ala	Arg	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile
	3470						3475					3480			
50	Thr	Glu	Arg	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ser	Glu	Lys	Gly	Met	Gln
	3485						3490					3495			
	Ile	Leu	His	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Asp
55	3500						3505					3510			
	Lys	Met	Lys	Val	Ala	Tyr	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser
	3515						3520					3525			
60	His	Thr	Pro	Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Ser	Tyr
	3530						3535					3540			
65	Met	Ala	Gly	Arg	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Leu	Ala	Lys	Met	Ala	Thr
	3545						3550					3555			



# ES 2 321 210 T3

	Arg	Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Ser	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	
	3560						3565					3570				
5	Ala	Val	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Val	
	3575						3580					3585				
10	Val	Arg	Arg	Ile	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	Phe	Pro	Glu	Ile	
	3590						3595					3600				
	Ser	Pro	Ser	Lys	Asn	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Gly	Asp	Pro	Ile	
	3605						3610					3615				
15	Ala	Ala	Tyr	Arg	Glu	Val	Ile	Gly	Lys	Gln	Leu	Cys	Glu	Leu	Lys	
	3620						3625					3630				
20	Arg	Thr	Gly	Phe	Glu	Lys	Leu	Ala	Gly	Leu	Asn	Leu	Ser	Met	Thr	
	3635						3640					3645				
	Thr	Leu	Gly	Ile	Trp	Thr	Lys	His	Thr	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Gln	
	3650						3655					3660				
25	Ala	Cys	Val	Glu	Ile	Gly	Lys	Arg	Glu	Gly	Thr	Trp	Leu	Val	Asn	
	3665						3670					3675				
30	Ala	Asp	Arg	Leu	Ile	Ala	Gly	Lys	Thr	Gly	Lys	Phe	Tyr	Ile	Pro	
	3680						3685					3690				
	Ser	Thr	Gly	Val	Thr	Leu	Leu	Gly	Lys	His	Tyr	Glu	Glu	Ile	Asn	
	3695						3700					3705				
35	Leu	Lys	Gln	Lys	Ala	Ala	Gln	Pro	Pro	Ile	Glu	Gly	Val	Asp	Arg	
	3710						3715					3720				
40	Tyr	Lys	Leu	Gly	Pro	Ile	Val	Asn	Val	Ile	Leu	Arg	Arg	Leu	Arg	
	3725						3730					3735				
45	Val	Met	Leu	Met	Thr	Val	Ala	Ser	Gly	Ser	Trp					
	3740						3745									
	<210> 7															
	<211> 3912															
	<212> PRT															
50	<213> Secuencia Artificial: VDVB Mutado: XIKE-B															
	<400> 7															
55	Met	Glu	Leu	Phe	Ser	Asn	Glu	Leu	Leu	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Lys	Gln	Lys
	1				5					10					15	
60	Pro	Ala	Gly	Val	Val	Glu	Pro	Val	Tyr	Asp	Val	Asn	Gly	Arg	Pro	Leu
				20					25					30		
	Phe	Gly	Glu	Ser	Ser	Asp	Leu	His	Pro	Gln	Ser	Thr	Leu	Lys	Leu	Pro
			35				40						45			
65	His	Gln	Arg	Gly	Ser	Ala	Asn	Ile	Leu	Thr	Asn	Ala	Arg	Ser	Leu	Pro

# ES 2 321 210 T3

	50		55		60											
5	Arg 65	Lys	Gly	Asp	Cys	Arg 70	Arg	Gly	Asn	Val	Tyr 75	Gly	Pro	Val	Ser	Gly 80
	Ile	Tyr	Ile	Lys	Pro 85	Gly	Pro	Ile	Tyr	Tyr 90	Gln	Asp	Tyr	Val	Gly	Pro 95
10	Val	Tyr	His	Arg 100	Ala	Pro	Leu	Glu	Leu 105	Cys	Arg	Glu	Ala	Ser	Met	Cys 110
15	Glu	Thr	Thr	Arg	Arg	Val	Gly	Arg	Val 120	Thr	Gly	Ser	Asp 125	Gly	Lys	Leu
	Tyr	His	Ile	Tyr	Ile	Cys	Ile	Asp	Gly	Cys	Ile	Leu	Leu	Lys	Arg	Ala 140
20	Thr	Arg	Asn	Gln	Pro	Glu 150	Val	Leu	Lys	Trp	Val 155	Tyr	Asn	Arg	Leu	Asn 160
25	Cys	Pro	Leu	Trp	Val 165	Thr	Ser	Cys	Ser	Asp 170	Glu	Gly	Ser	Lys	Gly	Ala 175
	Thr	Ser	Lys	Lys	Gln	Pro	Lys	Pro	Asp 185	Arg	Ile	Glu	Lys	Gly 190	Lys	Met
30	Lys	Ile	Ala	Pro	Lys	Glu	Thr	Glu	Lys 200	Asp	Cys	Lys	Thr	Arg	Pro	Pro 205
35	Asp	Ala	Thr	Ile	Val	Val	Glu	Gly	Val 215	Lys	Tyr	Gln	Val	Lys	Lys	Lys 220
	Gly	Lys	Val	Arg	Gly	Lys	Asn	Thr	Gln	Asp	Gly 235	Leu	Tyr	His	Asn	Lys 240
40	Asn	Lys	Pro	Pro	Glu	Ser	Arg	Lys	Lys	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Leu	Ala 255
45	Trp	Ala	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Leu	Leu 265	Gln	Leu	Val	Thr	Gly	Glu	Asn 270
	Ile	Thr	Gln	Trp	Asn	Leu	Met	Asp	Asn	Gly	Thr	Glu	Gly	Ile	Gln	Gln 285
50	Ala	Met	Phe	Leu	Arg	Gly	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	His	Gly	Ile	Trp	Pro 300
55	Glu	Lys	Ile	Cys	Thr	Gly	Val	Pro	Thr	His	Leu	Ala	Thr	Asp	Tyr	Glu 320
	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Gly	Met	Met	Asp	Ala	Ser	Glu	Lys	Thr	Asn	Tyr 335
60	Thr	Cys	Cys	Arg	Leu	Gln	Arg	His	Glu	Trp	Asn	Lys	Gly	Trp	Cys	Asn 350
65	Trp	Phe	His	Ile	Glu	Pro	Trp	Ile	Trp	Leu	Met	Asn	Lys	Thr	Gln	Asn

# ES 2 321 210 T3

				355						360						365			
5	Asn	Leu	Thr	Glu	Gly	Gln	Pro	Leu	Arg	Glu	Cys	Ala	Val	Thr	Cys	Arg			
		370					375					380							
	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Glu	Leu	Asn	Ile	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Asp	Arg			
	385					390					395					400			
10	Pro	Thr	Thr	Leu	Thr	Gly	Cys	Lys	Lys	Gly	Lys	Asn	Phe	Ser	Phe	Ala			
					405					410					415				
15	Gly	Val	Ile	Leu	Asp	Gly	Pro	Cys	Asn	Phe	Lys	Val	Ser	Val	Glu	Asp			
				420					425					430					
	Val	Leu	Phe	Lys	Glu	His	Asp	Cys	Gly	Asn	Met	Leu	Gln	Glu	Thr	Ala			
			435					440					445						
20	Ile	Gln	Leu	Leu	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	Thr	Ile	Glu	Gly	Ala	Arg	Val			
	450						455					460							
25	Gly	Thr	Ala	Lys	Leu	Thr	Thr	Trp	Leu	Gly	Lys	Gln	Leu	Gly	Ile	Leu			
	465					470					475					480			
	Gly	Lys	Lys	Leu	Glu	Asn	Lys	Ser	Lys	Ala	Trp	Phe	Gly	Ala	His	Ala			
				485						490					495				
30	Ala	Ser	Pro	Tyr	Cys	Gly	Val	Glu	Arg	Lys	Ile	Gly	Tyr	Val	Trp	Tyr			
				500					505					510					
35	Thr	Lys	Asn	Cys	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Arg	Asn	Thr	Arg	Ile	Ile			
			515					520					525						
	Gly	Pro	Gly	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Ile	Leu	His			
40		530					535					540							
	Glu	Met	Gly	Gly	His	Leu	Ser	Glu	Phe	Val	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Val			
	545					550					555					560			
45	Leu	Ser	Asp	Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Val	Ile	Tyr	Leu	Val	Leu			
				565						570					575				
	His	Phe	Ala	Ile	Pro	Gln	Ser	His	Val	Asp	Val	Asp	Thr	Cys	Asp	Lys			
50				580					585					590					
	Asn	Gln	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Ala	Thr	Thr	Val	Ala	Glu	Val	Ile	Pro			
			595					600					605						
55	Gly	Thr	Val	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Ile	Arg	Pro	Asp	Trp			
		610					615					620							
60	Trp	Pro	Tyr	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Ile	Glu	Glu	Ala	Gly	Gln			
	625					630					635					640			
	Val	Ile	Lys	Leu	Met	Leu	Arg	Ala	Ile	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile	Trp			
				645						650					655				
65	Asn	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Phe	Leu	Val	Lys	Ala	Leu			

# ES 2 321 210 T3

				660						665							670		
5	Arg	Gly	Gln	Leu	Ile	Gln	Gly	Leu	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr	Gly			
			675					680					685						
	Ala	Gln	Gly	Phe	Pro	Glu	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Gln	Tyr	Ala	Ile	Ser			
		690					695					700							
10	Lys	Asp	Arg	Lys	Met	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr			
	705					710					715					720			
	Trp	His	Leu	Pro	Thr	Lys	Lys	Ile	Val	Asp	Ser	Met	Val	His	Val	Trp			
15					725					730					735				
	Cys	Glu	Gly	Lys	Asp	Leu	Lys	Ile	Leu	Lys	Met	Cys	Thr	Lys	Glu	Glu			
				740					745					750					
20	Arg	Tyr	Leu	Val	Ala	Val	His	Glu	Arg	Ala	Leu	Ser	Thr	Ser	Ala	Glu			
			755					760					765						
	Phe	Met	Gln	Ile	Ser	Asp	Gly	Thr	Ile	Gly	Pro	Asp	Val	Ile	Asp	Met			
25		770					775					780							
	Pro	Asp	Asp	Phe	Glu	Phe	Gly	Leu	Cys	Pro	Cys	Asp	Ser	Lys	Pro	Val			
30		785				790					795					800			
	Ile	Lys	Gly	Lys	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Asn	Gly	Pro	Ala	Phe	Gln			
					805					810					815				
35	Met	Val	Cys	Pro	Gln	Gly	Trp	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Cys	Thr	Leu	Ala			
				820					825					830					
	Asn	Gln	Asp	Thr	Leu	Asp	Thr	Thr	Val	Ile	Arg	Thr	Tyr	Arg	Arg	Thr			
40			835					840					845						
	Thr	Pro	Phe	Gln	Arg	Arg	Lys	Trp	Cys	Thr	Tyr	Glu	Lys	Ile	Ile	Gly			
		850					855					860							
45	Glu	Asp	Ile	Tyr	Glu	Cys	Ile	Leu	Gly	Gly	Asn	Trp	Thr	Cys	Ile	Thr			
	865					870					875					880			
	Gly	Asp	His	Ser	Arg	Leu	Lys	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Lys	Cys	Lys	Trp			
50					885					890					895				
	Cys	Gly	His	Asp	Phe	Val	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Tyr	Pro	Ile			
			900						905					910					
55	Gly	Lys	Cys	Met	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Val	Asp	Asp			
			915					920					925						
	Thr	Ser	Cys	Asp	Arg	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Val	Pro	Ser	Gly	Thr	Val			
60			930				935					940							
	Lys	Cys	Arg	Ile	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Gln	Val	Ile	Ala	Thr	Asn	Asn			
	945					950					955					960			
65	Asp	Leu	Gly	Pro	Met	Pro	Cys	Ser	Pro	Ala	Glu	Val	Ile	Ala	Ser	Glu			

# ES 2 321 210 T3

	965					970					975					
5	Gly	Pro	Val	Glu	Lys	Thr	Ala	Cys	Thr	Phe	Asn	Tyr	Ser	Arg	Thr	Leu
				980					985					990		
	Pro	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Arg	Asp	Arg	Tyr	Phe	Gln	Gln	Tyr	Met
			995					1000					1005			
10	Leu	Lys	Gly	Glu	Trp	Gln	Tyr	Trp	Phe	Asp	Leu	Asp	Ser	Val	Asp	
		1010					1015					1020				
15	His	His	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ser	Glu	Phe	Ile	Ile	Ile	Ala	Val	Val	
		1025					1030					1035				
	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Leu	Ile	Thr	Tyr	
		1040					1045					1050				
20	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gln	Met	Ala	Met	Gly	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	
		1055					1060					1065				
25	Glu	Glu	Ile	Val	Met	Ile	Gly	Asn	Leu	Leu	Thr	Asp	Ser	Asp	Ile	
		1070					1075					1080				
	Glu	Val	Val	Val	Tyr	Phe	Leu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ile	Val	Lys	Glu	
		1085					1090					1095				
30	Glu	Leu	Ala	Arg	Lys	Trp	Ile	Ile	Leu	Val	Tyr	His	Ile	Leu	Val	
		1100					1105					1110				
35	Ala	Asn	Pro	Met	Lys	Thr	Ile	Gly	Val	Val	Leu	Leu	Met	Leu	Gly	
		1115					1120					1125				
	Gly	Val	Val	Lys	Ala	Ser	Arg	Ile	Asn	Ala	Asp	Asp	Gln	Ser	Ala	
		1130					1135					1140				
40	Met	Asp	Pro	Cys	Phe	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Val	Val	Ala	Val	Leu	
		1145					1150					1155				
45	Met	Ile	Ala	Arg	Arg	Glu	Pro	Ala	Thr	Leu	Pro	Leu	Ile	Val	Ala	
		1160					1165					1170				
	Leu	Leu	Ala	Ile	Arg	Thr	Ser	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	
50		1175					1180					1185				
	Asp	Val	Thr	Val	Ala	Val	Val	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Leu	Ala	Ser	
		1190					1195					1200				
55	Tyr	Ile	Thr	Asp	Tyr	Phe	Arg	Tyr	Lys	Lys	Trp	Leu	Gln	Leu	Leu	
		1205					1210					1215				
60	Phe	Ser	Leu	Ile	Ala	Gly	Ile	Phe	Ile	Ile	Arg	Ser	Leu	Lys	His	
		1220					1225					1230				
	Ile	Asn	Gln	Met	Glu	Val	Pro	Glu	Ile	Ser	Met	Pro	Ser	Trp	Arg	
		1235					1240					1245				
65	Pro	Leu	Ala	Leu	Val	Leu	Phe	Tyr	Ile	Thr	Ser	Thr	Ala	Ile	Thr	

ES 2 321 210 T3

		1250					1255					1260			
5		Thr Asn 1265	Trp Asp	Ile Asp		Leu	Ala Gly Phe Leu 1270				Leu Leu Gln Trp Ala 1275				
		Pro Ala 1280	Val Ile Met Met		Ala	Thr Met Trp Ala 1285				Asp Phe Leu Thr 1290					
10		Leu Ile 1295	Ile Val Leu Pro		Ser	Tyr Glu Leu Ser 1300				Lys Leu Tyr Phe 1305					
15		Leu Lys 1310	Asn Val Arg Thr		Asp	Val Glu Lys Asn 1315				Trp Leu Gly Lys 1320					
		Val Lys 1325	Tyr Arg Gln Ile		Ser	Ser Val Tyr Asp 1330				Ile Cys Asp Ser 1335					
20		Glu Glu 1340	Ala Val Tyr Leu		Phe	Pro Ser Arg His 1345				Lys Ser Gly Ser 1350					
25		Arg Pro 1355	Asp Phe Ile Leu		Pro	Phe Leu Lys Ala 1360				Val Leu Ile Ser 1365					
		Cys Ile 1370	Ser Ser Gln Trp		Gln	Val Val Tyr Ile 1375				Ser Tyr Leu Ile 1380					
30		Leu Glu 1385	Ile Thr Tyr Tyr		Met	His Arg Lys Ile 1390				Ile Asp Glu Val 1395					
35		Ser Gly 1400	Gly Ala Asn Phe		Leu	Ser Arg Leu Ile 1405				Ala Ala Ile Ile 1410					
		Glu Leu 1415	Asn Trp Ala Ile		Asp	Asp Glu Glu Cys 1420				Lys Gly Leu Lys 1425					
40		Lys Leu 1430	Tyr Leu Leu Ser		Gly	Arg Ala Lys Asn 1435				Leu Ile Val Lys 1440					
45		His Lys 1445	Val Arg Asn Glu		Ala	Val His Arg Trp 1450				Phe Gly Glu Glu 1455					
		Glu Ile 1460	Tyr Gly Ala Pro		Lys	Val Ile Thr Ile 1465				Ile Lys Ala Ser 1470					
50		Thr Leu 1475	Ser Lys Asn Arg		His	Cys Ile Ile Cys 1480				Thr Ile Cys Glu 1485					
55		Gly Lys 1490	Glu Trp Asn Gly		Ala	Asn Cys Pro Lys 1495				Cys Gly Arg Gln 1500					
60		Gly Lys 1505	Pro Ile Thr Cys		Gly	Met Thr Leu Ala 1510				Asp Phe Glu Glu 1515					
		Lys His 1520	Tyr Lys Lys Ile		Phe	Ile Arg Glu Glu 1525				Ser Ser Cys Pro 1530					
65		Val Pro 	Phe Asp Pro Ser		Cys	His Cys Asn Tyr 				Phe Arg His Asp 					

# ES 2 321 210 T3

	1535		1540		1545									
5	Gly Pro Phe Arg Lys Glu Tyr Lys Gly Tyr Val Gln Tyr Thr Ala	1550	1555	1560										
	Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr Lys	1565	1570	1575										
10	Met Lys Leu Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Ala Glu Ile Gly Asp	1580	1585	1590										
15	Leu Glu His Leu Gly Trp Val Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys Lys	1595	1600	1605										
	Lys Ile Thr Asn His Glu Lys Cys His Val Asn Ile Met Asp Lys	1610	1615	1620										
20	Leu Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro Arg	1625	1630	1635										
25	Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg Arg Gly	1640	1645	1650										
	Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser Ser	1655	1660	1665										
30	Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp Ser	1670	1675	1680										
35	Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys His Ser Asn Asn Lys Met Thr	1685	1690	1695										
	Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro Glu	1700	1705	1710										
	Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile Ser	1715	1720	1725										
45	Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly Glu	1730	1735	1740										
50	Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp Leu	1745	1750	1755										
	Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala Ser	1760	1765	1770										
55	Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu Asp	1775	1780	1785										
60	Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser Lys	1790	1795	1800										
	Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser Met	1805	1810	1815										
65	Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala Gly													

# ES 2 321 210 T3

	1820					1825						1830							
5	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile	Gly	Arg				
	1835						1840					1845							
	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala	Ala	Glu				
	1850						1855					1860							
10	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Val	Lys	Tyr	Pro	Ser	Ile	Ser	Phe				
	1865						1870					1875							
15	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala	Thr	Gly				
	1880						1885					1890							
	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Leu	Pro	Gln	Pro				
20	1895						1900					1905							
	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ile	Phe	Leu	Asp				
	1910						1915					1920							
25	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Ile	Gly	Lys				
	1925						1930					1935							
	Ile	His	Arg	Phe	Ala	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met	Thr	Ala				
30	1940						1945					1950							
	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His	Pro	Ile				
	1955						1960					1965							
35	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp	Leu	Gly				
	1970						1975					1980							
	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Thr	Glu	Glu				
40	1985						1990					1995							
	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Asn	Met	Ala				
	2000						2005					2010							
45	Val	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn	Ser	Gly				
	2015						2020					2025							
	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asn	Pro	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Thr				
50	2030						2035					2040							
	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser				
	2045						2050					2055							
55	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Thr	Val	Val	Asp	Thr	Gly	Leu				
	2060						2065					2070							
60	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Pro	Phe	Ile				
	2075						2080					2085							
	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Gln	Ala				
65	2090						2095					2100							
	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg	Tyr	Tyr				



# ES 2 321 210 T3

	2105		2110		2115														
5	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala	Ser	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp				
	2120						2125					2130							
	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile	Asn	Val				
	2135						2140					2145							
10	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu	Tyr	Glu				
	2150						2155					2160							
15	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Val	Leu	Asn	Asn	Leu				
	2165						2170					2175							
	Leu	Ile	Ser	Glu	Asp	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Lys	Asn	Ile	Met	Ala				
20	2180						2185					2190							
	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn	Ser	Tyr				
	2195						2200					2205							
25	Glu	Asn	Gln	Ile	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Lys	Asn	Gly	Glu				
	2210						2215					2220							
	Val	Thr	Asp	Ser	Tyr	Glu	Asn	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Asn	Ala	Arg	Lys				
30	2225						2230					2235							
	Leu	Gly	Glu	Asp	Val	Pro	Ala	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu	Asp	Glu				
	2240						2245					2250							
35	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Met	Asp	Trp	Pro	Asp	Pro	Gly				
	2255						2260					2265							
	Asn	Gln	Gln	Val	Val	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln	Val	Thr				
40	2270						2275					2280							
	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Ile	Ala	Leu	Phe	Gly				
	2285						2290					2295							
45	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln	Thr	Leu	Ser	Lys	Arg	His	Ile	Pro	Met	Ile				
	2300						2305					2310							
	Thr	Asp	Ile	Tyr	Thr	Leu	Glu	Asp	His	Arg	Leu	Glu	Asp	Thr	Thr				
50	2315						2320					2325							
	His	Leu	Gln	Phe	Ala	Pro	Asn	Ala	Ile	Arg	Thr	Asp	Gly	Lys	Asp				
55	2330						2335					2340							
	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Val	Gly	Asp	Leu	Asp	Lys	Tyr	Val				
	2345						2350					2355							
60	Asp	Ala	Leu	Val	Asp	Tyr	Ser	Lys	Gln	Gly	Met	Lys	Phe	Ile	Lys				
	2360						2365					2370							
	Val	Gln	Ala	Glu	Lys	Val	Arg	Asp	Ser	Gln	Ser	Thr	Lys	Glu	Gly				
65	2375						2380					2385							
	Leu	Gln	Thr	Ile	Lys	Glu	Tyr	Val	Asp	Lys	Phe	Ile	Gln	Ser	Leu				

# ES 2 321 210 T3

		2390					2395					2400			
5	Thr	Glu	Asn	Lys	Glu	Glu	Ile	Ile	Arg	Tyr	Gly	Leu	Trp	Gly	Val
		2405					2410					2415			
	His	Thr	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ser	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	His	Glu
		2420					2425					2430			
10	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe	Gly	Gly
		2435					2440					2445			
	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	His	Ile	Lys	Gln	Val	Ala	Val	Asp	Leu	Val
		2450					2455					2460			
	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Lys	Pro	Ser	Phe	Pro	Gly	Asp	Thr	Glu
		2465					2470					2475			
20	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Arg	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Phe	Ile	Ser
		2480					2485					2490			
25	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Thr	Trp	Asn	Tyr	Asn	Asn	Leu
		2495					2500					2505			
	Gln	Arg	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Tyr	Leu	Pro	Tyr	Ala	Thr
30		2510					2515					2520			
	Ser	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Thr	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser	Val	Val
		2525					2530					2535			
35	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile	Arg	Lys
		2540					2545					2550			
	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Ile	Ser	Ala	Ala	Met
40		2555					2560					2565			
	Glu	Ile	Leu	Asn	Gln	Asn	Pro	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser	Val	Met
		2570					2575					2580			
45	Leu	Gly	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser	Ser
		2585					2590					2595			
	Glu	Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys	Asn	Phe
50		2600					2605					2610			
	Leu	Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Asn	Pro	Glu
55		2615					2620					2625			
	Lys	Ile	Ile	Met	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Ile	Gly	Asn
		2630					2635					2640			
60	Pro	Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Lys	Gly
		2645					2650					2655			
	Trp	Glu	Ala	Lys	Glu	Leu	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg	Asn	Leu
65		2660					2665					2670			
	Phe	Thr	Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu	Leu	Leu	Gly	Met	Asp

ES 2 321 210 T3

[illegible]

# ES 2 321 210 T3

	2960						2965						2970					
5	Ile	Thr	Ile	Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Val	Met	Thr	Thr	Gly	Ile	Thr			
	2975						2980					2985						
10	Pro	Val	Val	Glu	Met	Lys	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Asp	His	Gln	Ser			
	2990						2995					3000						
	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Gly	Leu	Lys	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro	Gly	Pro			
	3005						3010					3015						
15	Gly	Val	Asn	Pro	Asn	His	Leu	Ala	Glu	Val	Ile	Asp	Glu	Lys	Asp			
	3020						3025					3030						
20	Asp	Arg	Pro	Phe	Val	Leu	Ile	Ile	Gly	Asn	Lys	Gly	Ser	Thr	Ser			
	3035						3040					3045						
	Asn	Arg	Ala	Arg	Thr	Ala	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Tyr	Lys	Gly	Asn			
	3050						3055					3060						
25	Asn	Pro	Arg	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Met	Ser	Gln	Gly	Arg	Ile	Leu			
	3065						3070					3075						
30	Thr	Val	Ala	Leu	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Val			
	3080						3085					3090						
	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Asn	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Leu			
	3095						3100					3105						
35	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Ile	Lys	Arg	Lys	Thr	Thr	Thr	Ala	Met	Ile			
	3110						3115					3120						
40	Arg	Arg	Leu	Ile	Glu	Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Pro	Asp	Trp			
	3125						3130					3135						
45	Phe	Gln	Ala	Glu	Glu	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Lys	Ile	Gln	Asn			
	3140						3145					3150						
	Asp	Leu	Tyr	His	Leu	Ile	Gly	Ser	Val	Asp	Ser	Ile	Lys	Ser	Lys			
	3155						3160					3165						
50	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Ile	Val	Lys	Glu			
	3170						3175					3180						
55	Val	Gly	Ala	Arg	Thr	Tyr	Thr	Met	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Ser	Thr			
	3185						3190					3195						
	Gln	Val	Thr	Lys	Lys	Gln	Met	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe	Glu	Glu			
	3200						3205					3210						
60	Leu	Leu	Leu	Lys	Cys	Pro	Pro	Cys	Ser	Lys	Ile	Ser	Lys	Gly	His			
	3215						3220					3225						
65	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Glu	Pro	Leu			
	3230						3235					3240						
	Gly	Cys	Gly	Val	Tyr	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg	Leu	Lys			

# ES 2 321 210 T3

		3245					3250					3255				
5	Ile	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu	Val	Glu	
	3260						3265					3270				
	Val	Glu	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Ala	Lys	Glu	Ser	Ile	Ile	Arg	Glu	
10	3275						3280					3285				
	His	Asn	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	Lys	Val	Arg	His	Glu	Gly	Asn	Leu	
	3290						3295					3300				
15	Arg	Thr	Lys	Ser	Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Lys	Ile	Ser	Asp	Gln	Leu	
	3305						3310					3315				
	Cys	Arg	Asp	Gly	His	Lys	Arg	Asn	Ile	Tyr	Asn	Lys	Ile	Ile	Gly	
20	3320						3325					3330				
	Ser	Thr	Met	Ala	Ser	Ala	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu	Pro	Val	
	3335						3340					3345				
25	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala	Ile	Arg	
	3350						3355					3360				
	Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu	Leu	His	
30	3365						3370					3375				
	Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu	Leu	
	3380						3385					3390				
35	Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala	Gly	
	3395						3400					3405				
	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys	Asn	Ile	
40	3410						3415					3420				
	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln	Leu	Ile	
	3425						3430					3435				
45	Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu	Thr	Ala	
	3440						3445					3450				
50	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp	Glu	Ala	
	3455						3460					3465				
	Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln	Tyr	Pro	
55	3470						3475					3480				
	Asp	Ala	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr	Lys	Trp	
	3485						3490					3495				
60	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Lys	Thr	
	3500						3505					3510				
	Pro	Leu	Phe	Asp	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp	Asp	Ser	
65	3515						3520					3525				
	Phe	Gln	Asp	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp	Asp	

# ES 2 321 210 T3

	3530					3535					3540				
5	Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Ile	Lys	Asp	Ile	Gln
	3545						3550					3555			
	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Arg	Ser	Ile	His	Lys	Phe	Leu	Asp	Thr	Ile
	3560						3565					3570			
10	Thr	Glu	His	Met	Val	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Thr	Ala	Asp	Gly	Glu
	3575						3580					3585			
15	Val	Tyr	Ile	Arg	Asn	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro	Asp	Thr
	3590						3595					3600			
	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Ile	Tyr	Ala
20	3605						3610					3615			
	Phe	Cys	Lys	Ser	Thr	Gly	Ile	Pro	Tyr	Arg	Gly	Phe	Ser	Arg	Val
	3620						3625					3630			
25	Ala	Arg	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile	Thr	Glu
	3635						3640					3645			
	Arg	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ser	Glu	Lys	Gly	Met	Gln	Ile	Leu
30	3650						3655					3660			
	His	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Asp	Lys	Met
	3665						3670					3675			
35	Lys	Val	Ala	Tyr	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His	Thr
	3680						3685					3690			
	Pro	Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Ser	Tyr	Met	Ala
40	3695						3700					3705			
	Gly	Arg	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Leu	Ala	Lys	Met	Ala	Thr	Arg	Leu
	3710						3715					3720			
45	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Ser	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala	Val
	3725						3730					3735			
	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Val	Val	Arg
50	3740						3745					3750			
	Arg	Ile	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	Phe	Pro	Glu	Ile	Ser	Pro
55	3755						3760					3765			
	Ser	Lys	Asn	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Gly	Asp	Pro	Ile	Ala	Ala
	3770						3775					3780			
60	Tyr	Arg	Glu	Val	Ile	Gly	Lys	Gln	Leu	Cys	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr
	3785						3790					3795			
	Gly	Phe	Glu	Lys	Leu	Ala	Gly	Leu	Asn	Leu	Ser	Met	Thr	Thr	Leu
65	3800						3805					3810			
	Gly	Ile	Trp	Thr	Lys	His	Thr	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Gln	Ala	Cys

# ES 2 321 210 T3

	3815		3820		3825
5	Val Glu Ile Gly Lys Arg	Glu Gly Thr Trp Leu	Val Asn Ala Asp		
	3830	3835	3840		
	Arg Leu Ile Ala Gly Lys	Thr Gly Lys Phe Tyr	Ile Pro Ser Thr		
	3845	3850	3855		
10	Gly Val Thr Leu Leu Gly	Lys His Tyr Glu Glu	Ile Asn Leu Lys		
	3860	3865	3870		
15	Gln Lys Ala Ala Gln Pro	Pro Ile Glu Gly Val	Asp Arg Tyr Lys		
	3875	3880	3885		
	Leu Gly Pro Ile Val Asn	Val Ile Leu Arg Arg	Leu Arg Val Met		
	3890	3895	3900		
20	Leu Met Thr Val Ala Ser	Gly Ser Trp			
	3905	3910			
25	<210> 8				
	<211> 3748				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia Artificial: VDVB Mutado: XIKE-B-NdN				
30	<400> 8				
	Met Glu Leu Phe Ser Asp	Glu Gly Ser Lys Gly Ala Thr	Ser Lys Lys		
	1	5	10	15	
35	Gln Pro Lys Pro Asp Arg	Ile Glu Lys Gly Lys Met	Lys Ile Ala Pro		
	20	25	30		
40	Lys Glu Thr Glu Lys Asp	Cys Lys Thr Arg Pro Pro	Asp Ala Thr Ile		
	35	40	45		
45	Val Val Glu Gly Val Lys	Tyr Gln Val Lys Lys	Lys Gly Lys Val Arg		
	50	55	60		
	Gly Lys Asn Thr Gln Asp	Gly Leu Tyr His Asn	Lys Asn Lys Pro Pro		
	65	70	75	80	
50	Glu Ser Arg Lys Lys Leu	Glu Lys Ala Leu Leu Ala	Trp Ala Ile Leu		
	85	90	95		
55	Ala Ala Val Leu Leu Gln	Leu Val Thr Gly Glu Asn	Ile Thr Gln Trp		
	100	105	110		
	Asn Leu Met Asp Asn Gly	Thr Glu Gly Ile Gln Gln	Ala Met Phe Leu		
	115	120	125		
60	Arg Gly Val Asn Arg Ser	Leu His Gly Ile Trp Pro	Glu Lys Ile Cys		
	130	135	140		
65	Thr Gly Val Pro Thr His	Leu Ala Thr Asp Tyr Glu	Leu Lys Glu Ile		
	145	150	155	160	

# ES 2 321 210 T3

	Val	Gly	Met	Met	Asp	Ala	Ser	Glu	Lys	Thr	Asn	Tyr	Thr	Cys	Cys	Arg	
					165					170					175		
5	Leu	Gln	Arg	His	Glu	Trp	Asn	Lys	Gly	Trp	Cys	Asn	Trp	Phe	His	Ile	
				180					185					190			
10	Glu	Pro	Trp	Ile	Trp	Leu	Met	Asn	Lys	Thr	Gln	Asn	Asn	Leu	Thr	Glu	
			195					200					205				
	Gly	Gln	Pro	Leu	Arg	Glu	Cys	Ala	Val	Thr	Cys	Arg	Tyr	Asp	Lys	Glu	
		210					215					220					
15	Thr	Glu	Leu	Asn	Ile	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Asp	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	
	225				230						235					240	
20	Thr	Gly	Cys	Lys	Lys	Gly	Lys	Asn	Phe	Ser	Phe	Ala	Gly	Val	Ile	Leu	
				245						250					255		
	Asp	Gly	Pro	Cys	Asn	Phe	Lys	Val	Ser	Val	Glu	Asp	Val	Leu	Phe	Lys	
25				260					265					270			
	Glu	His	Asp	Cys	Gly	Asn	Met	Leu	Gln	Glu	Thr	Ala	Ile	Gln	Leu	Leu	
			275					280					285				
30	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	Thr	Ile	Glu	Gly	Ala	Arg	Val	Gly	Thr	Ala	Lys	
		290					295					300					
35	Leu	Thr	Thr	Trp	Leu	Gly	Lys	Gln	Leu	Gly	Ile	Leu	Gly	Lys	Lys	Leu	
	305					310					315					320	
	Glu	Asn	Lys	Ser	Lys	Ala	Trp	Phe	Gly	Ala	His	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	
					325					330					335		
40	Cys	Gly	Val	Glu	Arg	Lys	Ile	Gly	Tyr	Val	Trp	Tyr	Thr	Lys	Asn	Cys	
				340					345					350			
45	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Arg	Asn	Thr	Arg	Ile	Ile	Gly	Pro	Gly	Lys	
			355					360					365				
	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Ile	Leu	His	Glu	Met	Gly	Gly	
		370					375					380					
50	His	Leu	Ser	Glu	Phe	Val	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Ser	Asp	Phe	
	385					390					395					400	
55	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Val	Ile	Tyr	Leu	Val	Leu	His	Phe	Ala	Ile	
					405					410					415		
	Pro	Gln	Ser	His	Val	Asp	Val	Asp	Thr	Cys	Asp	Lys	Asn	Gln	Leu	Asn	
60				420				425						430			
	Leu	Thr	Val	Ala	Thr	Thr	Val	Ala	Glu	Val	Ile	Pro	Gly	Thr	Val	Trp	
			435					440					445				
65	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Ile	Arg	Pro	Asp	Trp	Trp	Pro	Tyr	Glu	
	450						455					460					



# ES 2 321 210 T3

	Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Ile	Glu	Glu	Ala	Gly	Gln	Val	Ile	Lys	Leu	465	470	475	480
5	Met	Leu	Arg	Ala	Ile	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile	Trp	Asn	Ala	Ala	Thr		485	490	495
10	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Phe	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Gln	Leu		500	505	510
	Ile	Gln	Gly	Leu	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Gly	Phe		515	520	525
15	Pro	Glu	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Gln	Tyr	Ala	Ile	Ser	Lys	Asp	Arg	Lys		530	535	540
20	Met	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr	Trp	His	Leu	Pro		545	550	555
	Thr	Lys	Lys	Ile	Val	Asp	Ser	Met	Val	His	Val	Trp	Cys	Glu	Gly	Lys		565	570	575
25	Asp	Leu	Lys	Ile	Leu	Lys	Met	Cys	Thr	Lys	Glu	Glu	Arg	Tyr	Leu	Val		580	585	590
30	Ala	Val	His	Glu	Arg	Ala	Leu	Ser	Thr	Ser	Ala	Glu	Phe	Met	Gln	Ile		595	600	605
	Ser	Asp	Gly	Thr	Ile	Gly	Pro	Asp	Val	Ile	Asp	Met	Pro	Asp	Asp	Phe		610	615	620
35	Glu	Phe	Gly	Leu	Cys	Pro	Cys	Asp	Ser	Lys	Pro	Val	Ile	Lys	Gly	Lys		625	630	635
40	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Asn	Gly	Pro	Ala	Phe	Gln	Met	Val	Cys	Pro		645	650	655
45	Gln	Gly	Trp	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Cys	Thr	Leu	Ala	Asn	Gln	Asp	Thr		660	665	670
	Leu	Asp	Thr	Thr	Val	Ile	Arg	Thr	Tyr	Arg	Arg	Thr	Thr	Pro	Phe	Gln		675	680	685
50	Arg	Arg	Lys	Trp	Cys	Thr	Tyr	Glu	Lys	Ile	Ile	Gly	Glu	Asp	Ile	Tyr		690	695	700
55	Glu	Cys	Ile	Leu	Gly	Gly	Asn	Trp	Thr	Cys	Ile	Thr	Gly	Asp	His	Ser		705	710	715
	Arg	Leu	Lys	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Lys	Cys	Lys	Trp	Cys	Gly	His	Asp		725	730	735
60	Phe	Val	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Tyr	Pro	Ile	Gly	Lys	Cys	Met		740	745	750
65	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Val	Asp	Asp	Thr	Ser	Cys	Asp		755	760	765

# ES 2 321 210 T3

	Arg	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Val	Pro	Ser	Gly	Thr	Val	Lys	Cys	Arg	Ile	
	770						775					780					
5	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Gln	Val	Ile	Ala	Thr	Asn	Asn	Asp	Leu	Gly	Pro	
	785					790					795				800		
10	Met	Pro	Cys	Ser	Pro	Ala	Glu	Val	Ile	Ala	Ser	Glu	Gly	Pro	Val	Glu	
					805					810					815		
	Lys	Thr	Ala	Cys	Thr	Phe	Asn	Tyr	Ser	Arg	Thr	Leu	Pro	Asn	Lys	Tyr	
				820					825					830			
15	Tyr	Glu	Pro	Arg	Asp	Arg	Tyr	Phe	Gln	Gln	Tyr	Met	Leu	Lys	Gly	Glu	
			835					840					845				
20	Trp	Gln	Tyr	Trp	Phe	Asp	Leu	Asp	Ser	Val	Asp	His	His	Lys	Asp	Tyr	
		850					855					860					
	Phe	Ser	Glu	Phe	Ile	Ile	Ile	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	
	865					870					875					880	
25	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Leu	Ile	Thr	Tyr	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gln	Met	
					885					890					895		
30	Ala	Met	Gly	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Glu	Glu	Ile	Val	Met	Ile	Gly	Asn	
				900					905					910			
	Leu	Leu	Thr	Asp	Ser	Asp	Ile	Glu	Val	Val	Val	Tyr	Phe	Leu	Leu	Leu	
35			915					920					925				
	Tyr	Leu	Ile	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Ala	Arg	Lys	Trp	Ile	Ile	Leu	Val	
	930						935					940					
40	Tyr	His	Ile	Leu	Val	Ala	Asn	Pro	Met	Lys	Thr	Ile	Gly	Val	Val	Leu	
	945					950					955					960	
	Leu	Met	Leu	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Ala	Ser	Arg	Ile	Asn	Ala	Asp	Asp	
45					965					970					975		
	Gln	Ser	Ala	Met	Asp	Pro	Cys	Phe	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Val	Val	Ala	
				980					985					990			
50	Val	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Arg	Glu	Pro	Ala	Thr	Leu	Pro	Leu	Ile	Val	
		995						1000					1005				
55	Ala	Leu	Leu	Ala	Ile	Arg	Thr	Ser	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Ala	Ser		
	1010						1015					1020					
	Ile	Asp	Val	Thr	Val	Ala	Val	Val	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Leu	Ala		
	1025						1030					1035					
60	Ser	Tyr	Ile	Thr	Asp	Tyr	Phe	Arg	Tyr	Lys	Lys	Trp	Leu	Gln	Leu		
	1040						1045					1050					
65	Leu	Phe	Ser	Leu	Ile	Ala	Gly	Ile	Phe	Ile	Ile	Arg	Ser	Leu	Lys		
	1055						1060					1065					

# ES 2 321 210 T3

	His	Ile	Asn	Gln	Met	Glu	Val	Pro	Glu	Ile	Ser	Met	Pro	Ser	Trp
	1070						1075					1080			
5	Arg	Pro	Leu	Ala	Leu	Val	Leu	Phe	Tyr	Ile	Thr	Ser	Thr	Ala	Ile
	1085						1090					1095			
10	Thr	Thr	Asn	Trp	Asp	Ile	Asp	Leu	Ala	Gly	Phe	Leu	Leu	Gln	Trp
	1100						1105					1110			
	Ala	Pro	Ala	Val	Ile	Met	Met	Ala	Thr	Met	Trp	Ala	Asp	Phe	Leu
	1115						1120					1125			
15	Thr	Leu	Ile	Ile	Val	Leu	Pro	Ser	Tyr	Glu	Leu	Ser	Lys	Leu	Tyr
	1130						1135					1140			
20	Phe	Leu	Lys	Asn	Val	Arg	Thr	Asp	Val	Glu	Lys	Asn	Trp	Leu	Gly
	1145						1150					1155			
	Lys	Val	Lys	Tyr	Arg	Gln	Ile	Ser	Ser	Val	Tyr	Asp	Ile	Cys	Asp
25	1160						1165					1170			
	Ser	Glu	Glu	Ala	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Arg	His	Lys	Ser	Gly
	1175						1180					1185			
30	Ser	Arg	Pro	Asp	Phe	Ile	Leu	Pro	Phe	Leu	Lys	Ala	Val	Leu	Ile
	1190						1195					1200			
	Ser	Cys	Ile	Ser	Ser	Gln	Trp	Gln	Val	Val	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Leu
35	1205						1210					1215			
	Ile	Leu	Glu	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Met	His	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp	Glu
	1220						1225					1230			
40	Val	Ser	Gly	Gly	Ala	Asn	Phe	Leu	Ser	Arg	Leu	Ile	Ala	Ala	Ile
	1235						1240					1245			
	Ile	Glu	Leu	Asn	Trp	Ala	Ile	Asp	Asp	Glu	Glu	Cys	Lys	Gly	Leu
45	1250						1255					1260			
	Lys	Lys	Leu	Tyr	Leu	Leu	Ser	Gly	Arg	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile	Val
	1265						1270					1275			
50	Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Glu	Ala	Val	His	Arg	Trp	Phe	Gly	Glu
	1280						1285					1290			
	Glu	Glu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Pro	Lys	Val	Ile	Thr	Ile	Ile	Lys	Ala
55	1295						1300					1305			
	Ser	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Arg	His	Cys	Ile	Ile	Cys	Thr	Ile	Cys
	1310						1315					1320			
60	Glu	Gly	Lys	Glu	Trp	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys	Pro	Lys	Cys	Gly	Arg
	1325						1330					1335			
	Gln	Gly	Lys	Pro	Ile	Thr	Cys	Gly	Met	Thr	Leu	Ala	Asp	Phe	Glu
65	1340						1345					1350			

# ES 2 321 210 T3

	Glu	Lys	His	Tyr	Lys	Lys	Ile	Phe	Ile	Arg	Glu	Glu	Ser	Ser	Cys
	1355						1360					1365			
5	Pro	Val	Pro	Phe	Asp	Pro	Ser	Cys	His	Cys	Asn	Tyr	Phe	Arg	His
	1370						1375					1380			
10	Asp	Gly	Pro	Phe	Arg	Lys	Glu	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Val	Gln	Tyr	Thr
	1385						1390					1395			
	Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Pro	Ile	Leu	Ala	Thr
	1400						1405					1410			
15	Lys	Met	Lys	Leu	Leu	Met	Val	Gly	Asn	Leu	Gly	Ala	Glu	Ile	Gly
	1415						1420					1425			
20	Asp	Leu	Glu	His	Leu	Gly	Trp	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Ala	Val	Cys
	1430						1435					1440			
	Lys	Lys	Ile	Thr	Asn	His	Glu	Lys	Cys	His	Val	Asn	Ile	Met	Asp
25	1445						1450					1455			
	Lys	Leu	Thr	Ala	Phe	Phe	Gly	Ile	Met	Pro	Arg	Gly	Thr	Thr	Pro
	1460						1465					1470			
30	Arg	Ala	Pro	Val	Arg	Phe	Pro	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Val	Arg	Arg
	1475						1480					1485			
	Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Trp	Ala	Tyr	Thr	His	Gln	Gly	Gly	Ile	Ser
35	1490						1495					1500			
	Ser	Val	Asp	His	Val	Thr	Ala	Gly	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Cys	Asp
	1505						1510					1515			
40	Ser	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	His	Ser	Asn	Asn	Lys	Met
	1520						1525					1530			
	Thr	Asp	Glu	Thr	Glu	Tyr	Gly	Ile	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys	Pro
45	1535						1540					1545			
	Glu	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn	Ile
	1550						1555					1560			
50	Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Ala	Met	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly	Gly
	1565						1570					1575			
	Glu	Phe	Thr	Cys	Val	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Phe	Asp
55	1580						1585					1590			
	Leu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Trp	Ser	Gly	Leu	Pro	Ile	Phe	Glu	Ala
60	1595						1600					1605			
	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn	Glu
	1610						1615					1620			
65	Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val	Ser
	1625						1630					1635			

# ES 2 321 210 T3

	Lys	Asn	Gln	Thr	Asp	Leu	Ala	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Leu	Thr	Ser
	1640						1645					1650			
5	Met	Asn	Arg	Gly	Glu	Phe	Lys	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly	Ala
	1655						1660					1665			
10	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile	Gly
	1670						1675					1680			
	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala	Ala
	1685						1690					1695			
15	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Val	Lys	Tyr	Pro	Ser	Ile	Ser
	1700						1705					1710			
20	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala	Thr
	1715						1720					1725			
	Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Leu	Pro	Gln
25	1730						1735					1740			
	Pro	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ile	Phe	Leu
	1745						1750					1755			
30	Asp	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Ile	Gly
	1760						1765					1770			
	Lys	Ile	His	Arg	Phe	Ala	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met	Thr
35	1775						1780					1785			
	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His	Pro
	1790						1795					1800			
40	Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp	Leu
	1805						1810					1815			
	Gly	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Thr	Glu
45	1820						1825					1830			
	Glu	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Asn	Met
	1835						1840					1845			
50	Ala	Val	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn	Ser
	1850						1855					1860			
	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asn	Pro	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val
55	1865						1870					1875			
	Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile	Glu
	1880						1885					1890			
60	Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Thr	Val	Val	Asp	Thr	Gly
	1895						1900					1905			
65	Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Pro	Phe
	1910						1915					1920			

# ES 2 321 210 T3

	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Gln
	1925						1930					1935			
5	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg	Tyr
	1940						1945					1950			
10	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala	Ser	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His	Tyr
	1955						1960					1965			
	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile	Asn
	1970						1975					1980			
15	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu	Tyr
	1985						1990					1995			
20	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Val	Leu	Asn	Asn
	2000						2005					2010			
	Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Asp	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Lys	Asn	Ile	Met
25	2015						2020					2025			
	Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn	Ser
	2030						2035					2040			
30	Tyr	Glu	Asn	Gln	Ile	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Lys	Asn	Gly
	2045						2050					2055			
	Glu	Val	Thr	Asp	Ser	Tyr	Glu	Asn	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Asn	Ala	Arg
35	2060						2065					2070			
	Lys	Leu	Gly	Glu	Asp	Val	Pro	Ala	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu	Asp
	2075						2080					2085			
40	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Met	Asp	Trp	Pro	Asp	Pro
	2090						2095					2100			
	Gly	Asn	Gln	Gln	Val	Val	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln	Val
45	2105						2110					2115			
	Thr	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Ile	Ala	Leu	Phe
	2120						2125					2130			
50	Gly	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln	Thr	Leu	Ser	Lys	Arg	His	Ile	Pro	Met
	2135						2140					2145			
55	Ile	Thr	Asp	Ile	Tyr	Thr	Leu	Glu	Asp	His	Arg	Leu	Glu	Asp	Thr
	2150						2155					2160			
	Thr	His	Leu	Gln	Phe	Ala	Pro	Asn	Ala	Ile	Arg	Thr	Asp	Gly	Lys
60	2165						2170					2175			
	Asp	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Val	Gly	Asp	Leu	Asp	Lys	Tyr
	2180						2185					2190			
65	Val	Asp	Ala	Leu	Val	Asp	Tyr	Ser	Lys	Gln	Gly	Met	Lys	Phe	Ile
	2195						2200					2205			

# ES 2 321 210 T3

	Lys	Val	Gln	Ala	Glu	Lys	Val	Arg	Asp	Ser	Gln	Ser	Thr	Lys	Glu
	2210						2215					2220			
5	Gly	Leu	Gln	Thr	Ile	Lys	Glu	Tyr	Val	Asp	Lys	Phe	Ile	Gln	Ser
	2225						2230					2235			
10	Leu	Thr	Glu	Asn	Lys	Glu	Glu	Ile	Ile	Arg	Tyr	Gly	Leu	Trp	Gly
	2240						2245					2250			
15	Val	His	Thr	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ser	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	His
	2255						2260					2265			
	Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe	Gly
	2270						2275					2280			
20	Gly	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	His	Ile	Lys	Gln	Val	Ala	Val	Asp	Leu
	2285						2290					2295			
25	Val	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Lys	Pro	Ser	Phe	Pro	Gly	Asp	Thr
	2300						2305					2310			
	Glu	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Arg	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Phe	Ile
	2315						2320					2325			
30	Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Thr	Trp	Asn	Tyr	Asn	Asn
	2330						2335					2340			
35	Leu	Gln	Arg	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Tyr	Leu	Pro	Tyr	Ala
	2345						2350					2355			
40	Thr	Ser	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Thr	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser	Val
	2360						2365					2370			
	Val	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile	Arg
	2375						2380					2385			
45	Lys	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Ile	Ser	Ala	Ala
	2390						2395					2400			
50	Met	Glu	Ile	Leu	Asn	Gln	Asn	Pro	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser	Val
	2405						2410					2415			
	Met	Leu	Gly	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser
	2420						2425					2430			
55	Ser	Glu	Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys	Asn
	2435						2440					2445			
60	Phe	Leu	Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Asn	Pro
	2450						2455					2460			
	Glu	Lys	Ile	Ile	Met	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Ile	Gly
	2465						2470					2475			
65	Asn	Pro	Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Lys
	2480						2485					2490			

# ES 2 321 210 T3

	Gly	Trp	Glu	Ala	Lys	Glu	Leu	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg	Asn
	2495						2500					2505			
5	Leu	Phe	Thr	Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu	Leu	Leu	Gly	Met
	2510						2515					2520			
10	Asp	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Asn	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Ile	Leu
	2525						2530					2535			
	Asp	Leu	Ile	Phe	Asn	Leu	His	Asn	Lys	Leu	Asn	Lys	Gly	Leu	Lys
	2540						2545					2550			
15	Lys	Leu	Val	Leu	Gly	Trp	Ala	Pro	Ala	Pro	Leu	Ser	Cys	Asp	Trp
	2555						2560					2565			
20	Thr	Pro	Ser	Asp	Glu	Arg	Ile	Ser	Leu	Pro	His	Asn	Asn	Tyr	Leu
	2570						2575					2580			
	Arg	Val	Glu	Thr	Arg	Cys	Pro	Cys	Gly	Tyr	Glu	Met	Lys	Ala	Ile
	2585						2590					2595			
25	Lys	Asn	Val	Ala	Gly	Lys	Leu	Thr	Lys	Val	Glu	Glu	Lys	Gly	Ser
	2600						2605					2610			
30	Phe	Leu	Cys	Arg	Asn	Arg	Leu	Gly	Arg	Gly	Pro	Pro	Asn	Phe	Lys
	2615						2620					2625			
	Val	Thr	Lys	Phe	Tyr	Asp	Asp	Asn	Leu	Ile	Glu	Val	Lys	Pro	Val
35	2630						2635					2640			
	Ala	Arg	Leu	Glu	Gly	Gln	Val	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Val	Thr
	2645						2650					2655			
40	Ala	Lys	Leu	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gly	Lys	Val	Leu	Leu	Ala	Thr	Asn
	2660						2665					2670			
	Lys	Trp	Glu	Val	Asp	His	Ala	Phe	Leu	Thr	Arg	Leu	Val	Lys	Lys
45	2675						2680					2685			
	His	Thr	Gly	Ile	Gly	Phe	Lys	Gly	Ala	Tyr	Leu	Gly	Asp	Arg	Pro
	2690						2695					2700			
50	Asp	His	Gln	Asp	Leu	Val	Asp	Arg	Asp	Cys	Ala	Thr	Ile	Thr	Lys
	2705						2710					2715			
	Asn	Ser	Val	Gln	Phe	Leu	Lys	Met	Lys	Lys	Gly	Cys	Ala	Phe	Thr
55	2720						2725					2730			
	Tyr	Asp	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Val	Arg	Leu	Ile	Glu	Leu	Val
	2735						2740					2745			
60	His	Lys	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Ile	Pro	Thr	Val	Thr	Val
	2750						2755					2760			
65	Thr	Thr	Trp	Leu	Ala	Tyr	Ser	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Leu	Gly	Thr
	2765						2770					2775			



# ES 2 321 210 T3

	Ile	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Ile	Pro	Glu	Pro	Pro	Glu
	2780						2785					2790			
5	Glu	Leu	Ser	Leu	Gln	Pro	Thr	Val	Arg	Leu	Val	Thr	Thr	Glu	Thr
	2795						2800					2805			
10	Ala	Ile	Thr	Ile	Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Val	Met	Thr	Thr	Gly	Ile
	2810						2815					2820			
	Thr	Pro	Val	Val	Glu	Met	Lys	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Asp	His	Gln
	2825						2830					2835			
15	Ser	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Gly	Leu	Lys	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro	Gly
	2840						2845					2850			
20	Pro	Gly	Val	Asn	Pro	Asn	His	Leu	Ala	Glu	Val	Ile	Asp	Glu	Lys
	2855						2860					2865			
	Asp	Asp	Arg	Pro	Phe	Val	Leu	Ile	Ile	Gly	Asn	Lys	Gly	Ser	Thr
25	2870						2875					2880			
	Ser	Asn	Arg	Ala	Arg	Thr	Ala	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Tyr	Lys	Gly
	2885						2890					2895			
30	Asn	Asn	Pro	Arg	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Met	Ser	Gln	Gly	Arg	Ile
	2900						2905					2910			
	Leu	Thr	Val	Ala	Leu	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu
35	2915						2920					2925			
	Val	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Asn	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala
	2930						2935					2940			
40	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Ile	Lys	Arg	Lys	Thr	Thr	Thr	Ala	Met
	2945						2950					2955			
	Ile	Arg	Arg	Leu	Ile	Glu	Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Pro	Asp
45	2960						2965					2970			
	Trp	Phe	Gln	Ala	Glu	Glu	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Lys	Ile	Gln
	2975						2980					2985			
50	Asn	Asp	Leu	Tyr	His	Leu	Ile	Gly	Ser	Val	Asp	Ser	Ile	Lys	Ser
	2990						2995					3000			
55	Lys	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Ile	Val	Lys
	3005						3010					3015			
	Glu	Val	Gly	Ala	Arg	Thr	Tyr	Thr	Met	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Ser
60	3020						3025					3030			
	Thr	Gln	Val	Thr	Lys	Lys	Gln	Met	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe	Glu
	3035						3040					3045			
65	Glu	Leu	Leu	Leu	Lys	Cys	Pro	Pro	Cys	Ser	Lys	Ile	Ser	Lys	Gly
	3050						3055					3060			

# ES 2 321 210 T3

	His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Glu	Pro
	3065						3070					3075			
5	Leu	Gly	Cys	Gly	Val	Tyr	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg	Leu
	3080						3085					3090			
10	Lys	Ile	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu	Val
	3095						3100					3105			
	Glu	Val	Glu	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Ala	Lys	Glu	Ser	Ile	Ile	Arg
	3110						3115					3120			
15	Glu	His	Asn	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	Lys	Val	Arg	His	Glu	Gly	Asn
	3125						3130					3135			
20	Leu	Arg	Thr	Lys	Ser	Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Lys	Ile	Ser	Asp	Gln
	3140						3145					3150			
	Leu	Cys	Arg	Asp	Gly	His	Lys	Arg	Asn	Ile	Tyr	Asn	Lys	Ile	Ile
25	3155						3160					3165			
	Gly	Ser	Thr	Met	Ala	Ser	Ala	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu	Pro
	3170						3175					3180			
30	Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala	Ile
	3185						3190					3195			
	Arg	Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu	Leu
35	3200						3205					3210			
	His	Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu
	3215						3220					3225			
40	Leu	Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala
	3230						3235					3240			
	Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys	Asn
45	3245						3250					3255			
	Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln	Leu
	3260						3265					3270			
50	Ile	Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu	Thr
	3275						3280					3285			
55	Ala	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp	Glu
	3290						3295					3300			
	Ala	Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln	Tyr
60	3305						3310					3315			
	Pro	Asp	Ala	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr	Lys
	3320						3325					3330			
65	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Lys
	3335						3340					3345			

# ES 2 321 210 T3

	Thr	Pro	Leu	Phe	Asp	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp	Asp
	3350						3355					3360			
5	Ser	Phe	Gln	Asp	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp
	3365						3370					3375			
10	Asp	Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Ile	Lys	Asp	Ile
	3380						3385					3390			
	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Arg	Ser	Ile	His	Lys	Phe	Leu	Asp	Thr
	3395						3400					3405			
15	Ile	Thr	Glu	His	Met	Val	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Thr	Ala	Asp	Gly
	3410						3415					3420			
20	Glu	Val	Tyr	Ile	Arg	Asn	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro	Asp
	3425						3430					3435			
	Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Ile	Tyr
	3440						3445					3450			
25	Ala	Phe	Cys	Lys	Ser	Thr	Gly	Ile	Pro	Tyr	Arg	Gly	Phe	Ser	Arg
	3455						3460					3465			
30	Val	Ala	Arg	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile	Thr
	3470						3475					3480			
	Glu	Arg	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ser	Glu	Lys	Gly	Met	Gln	Ile
	3485						3490					3495			
35	Leu	His	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Asp	Lys
	3500						3505					3510			
40	Met	Lys	Val	Ala	Tyr	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His
	3515						3520					3525			
	Thr	Pro	Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Ser	Tyr	Met
45	3530						3535					3540			
	Ala	Gly	Arg	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Leu	Ala	Lys	Met	Ala	Thr	Arg
	3545						3550					3555			
50	Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Ser	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala
	3560						3565					3570			
	Val	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Val	Val
55	3575						3580					3585			
	Arg	Arg	Ile	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	Phe	Pro	Glu	Ile	Ser
	3590						3595					3600			
60	Pro	Ser	Lys	Asn	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Gly	Asp	Pro	Ile	Ala
	3605						3610					3615			
65	Ala	Tyr	Arg	Glu	Val	Ile	Gly	Lys	Gln	Leu	Cys	Glu	Leu	Lys	Arg
	3620						3625					3630			

# ES 2 321 210 T3

	Thr	Gly	Phe	Glu	Lys	Leu	Ala	Gly	Leu	Asn	Leu	Ser	Met	Thr	Thr	
	3635						3640					3645				
5	Leu	Gly	Ile	Trp	Thr	Lys	His	Thr	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Gln	Ala	
	3650						3655					3660				
10	Cys	Val	Glu	Ile	Gly	Lys	Arg	Glu	Gly	Thr	Trp	Leu	Val	Asn	Ala	
	3665						3670					3675				
	Asp	Arg	Leu	Ile	Ala	Gly	Lys	Thr	Gly	Lys	Phe	Tyr	Ile	Pro	Ser	
	3680						3685					3690				
15	Thr	Gly	Val	Thr	Leu	Leu	Gly	Lys	His	Tyr	Glu	Glu	Ile	Asn	Leu	
	3695						3700					3705				
20	Lys	Gln	Lys	Ala	Ala	Gln	Pro	Pro	Ile	Glu	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr	
	3710						3715					3720				
	Lys	Leu	Gly	Pro	Ile	Val	Asn	Val	Ile	Leu	Arg	Arg	Leu	Arg	Val	
	3725						3730					3735				
25	Met	Leu	Met	Thr	Val	Ala	Ser	Gly	Ser	Trp						
	3740						3745									
30	<210> 9															
	<211> 3913															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial: Secuencia XIKE-C de BVDV															
35	<400> 9															
40	Met	Glu	Leu	Phe	Ser	Asn	Glu	Leu	Leu	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Lys	Gln	Lys
	1				5					10					15	
	Pro	Ala	Gly	Val	Val	Glu	Pro	Val	Tyr	Asp	Val	Asn	Gly	Arg	Pro	Leu
				20					25					30		
45	Phe	Gly	Glu	Ser	Ser	Asp	Leu	His	Pro	Gln	Ser	Thr	Leu	Lys	Leu	Pro
		35					40						45			
50	His	Gln	Arg	Gly	Ser	Ala	Asn	Ile	Leu	Thr	Asn	Ala	Arg	Ser	Leu	Pro
	50						55					60				
	Arg	Lys	Gly	Asp	Cys	Arg	Arg	Gly	Asn	Val	Tyr	Gly	Pro	Val	Ser	Gly
	65				70						75					80
55	Ile	Tyr	Ile	Lys	Pro	Gly	Pro	Ile	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Tyr	Val	Gly	Pro
				85					90						95	
60	Val	Tyr	His	Arg	Ala	Pro	Leu	Glu	Leu	Cys	Arg	Glu	Ala	Ser	Met	Cys
				100					105					110		
	Glu	Thr	Thr	Arg	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Thr	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Leu
				115				120					125			

# ES 2 321 210 T3

	Tyr	His	Ile	Tyr	Ile	Cys	Ile	Asp	Gly	Cys	Ile	Leu	Leu	Lys	Arg	Ala	
	130						135					140					
5	Thr	Arg	Asn	Gln	Pro	Glu	Val	Leu	Lys	Trp	Val	Tyr	Asn	Arg	Leu	Asn	
	145					150					155					160	
10	Cys	Pro	Leu	Trp	Val	Thr	Ser	Cys	Ser	Asp	Glu	Gly	Ser	Lys	Gly	Ala	
					165					170					175		
	Thr	Ser	Lys	Lys	Gln	Pro	Lys	Pro	Asp	Arg	Ile	Glu	Lys	Gly	Lys	Met	
				180					185					190			
15	Lys	Ile	Ala	Pro	Lys	Glu	Thr	Glu	Lys	Asp	Cys	Lys	Thr	Arg	Pro	Pro	
			195					200					205				
20	Asp	Ala	Thr	Ile	Val	Val	Glu	Gly	Val	Lys	Tyr	Gln	Val	Lys	Lys	Lys	
	210						215					220					
	Gly	Lys	Val	Arg	Gly	Lys	Asn	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	His	Asn	Lys	
25	225					230					235					240	
	Asn	Lys	Pro	Pro	Glu	Ser	Arg	Lys	Lys	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Leu	Ala	
					245					250					255		
30	Trp	Ala	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Leu	Leu	Gln	Leu	Val	Thr	Gly	Glu	Asn	
				260					265					270			
	Ile	Thr	Gln	Trp	Asn	Leu	Met	Asp	Asn	Gly	Thr	Glu	Gly	Ile	Gln	Gln	
35			275					280					285				
	Ala	Met	Phe	Leu	Arg	Gly	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Leu	Gly	Ile	Trp	Pro	
	290						295					300					
40	Glu	Lys	Ile	Cys	Thr	Gly	Val	Pro	Thr	His	Leu	Ala	Thr	Asp	Tyr	Glu	
	305					310					315					320	
	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Gly	Met	Met	Asp	Ala	Ser	Glu	Lys	Thr	Asn	Tyr	
45					325					330					335		
	Thr	Cys	Cys	Arg	Leu	Gln	Arg	His	Glu	Trp	Asn	Lys	His	Gly	Trp	Cys	
				340					345					350			
50	Asn	Trp	Phe	His	Ile	Glu	Pro	Trp	Ile	Trp	Leu	Met	Asn	Lys	Thr	Gln	
			355					360					365				
	Asn	Asn	Leu	Thr	Glu	Gly	Gln	Pro	Leu	Arg	Glu	Cys	Ala	Val	Thr	Cys	
55			370				375					380					
	Arg	Tyr	Asp	Lys	Glu	Thr	Glu	Leu	Asn	Ile	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Asp	
60	385					390					395					400	
	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Thr	Gly	Cys	Lys	Lys	Gly	Lys	Asn	Phe	Ser	Phe	
					405					410					415		
65	Ala	Gly	Val	Ile	Leu	Asp	Gly	Pro	Cys	Asn	Phe	Lys	Val	Ser	Val	Glu	
				420					425					430			

# ES 2 321 210 T3

	Asp	Val	Leu	Phe	Lys	Glu	His	Asp	Cys	Gly	Asn	Met	Leu	Gln	Glu	Thr	
			435					440					445				
5	Ala	Ile	Gln	Leu	Leu	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	Thr	Ile	Glu	Gly	Ala	Arg	
		450					455					460					
10	Val	Gly	Thr	Ala	Lys	Leu	Thr	Thr	Trp	Leu	Gly	Lys	Gln	Leu	Gly	Ile	
	465					470					475					480	
	Leu	Gly	Lys	Lys	Leu	Glu	Asn	Lys	Ser	Lys	Ala	Trp	Phe	Gly	Ala	His	
					485					490					495		
15	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Cys	Gly	Val	Glu	Arg	Lys	Ile	Gly	Tyr	Val	Trp	
				500					505					510			
20	Tyr	Thr	Lys	Asn	Cys	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Arg	Asn	Thr	Arg	Ile	
			515					520					525				
	Ile	Gly	Pro	Gly	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Ile	Leu	
		530					535					540					
25	His	Glu	Met	Gly	Gly	His	Leu	Ser	Glu	Phe	Val	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
	545					550					555					560	
30	Val	Leu	Ser	Asp	Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Val	Ile	Tyr	Leu	Val	
					565					570					575		
	Leu	His	Phe	Ala	Ile	Pro	Gln	Ser	His	Val	Asp	Val	Asp	Thr	Cys	Asp	
35				580					585					590			
	Lys	Asn	Gln	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Ala	Thr	Thr	Val	Ala	Glu	Val	Ile	
			595					600					605				
40	Pro	Gly	Thr	Val	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Ile	Arg	Pro	Asp	
		610					615					620					
	Trp	Trp	Pro	Tyr	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Ile	Glu	Glu	Ala	Gly	
45						630					635					640	
	Gln	Val	Ile	Lys	Leu	Met	Leu	Arg	Ala	Ile	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile	
					645					650					655		
50	Trp	Asn	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Phe	Leu	Val	Lys	Ala	
				660					665					670			
	Leu	Arg	Gly	Gln	Leu	Ile	Gln	Gly	Leu	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr	
55			675					680					685				
	Gly	Ala	Gln	Gly	Phe	Pro	Glu	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Gln	Tyr	Ala	Ile	
		690					695					700					
60	Ser	Lys	Asp	Arg	Lys	Met	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	
	705					710					715					720	
	Thr	Trp	His	Leu	Pro	Thr	Lys	Lys	Ile	Val	Asp	Ser	Met	Val	His	Val	
65					725					730					735		

# ES 2 321 210 T3

	Trp	Cys	Glu	Gly	Lys	Asp	Leu	Lys	Ile	Leu	Lys	Met	Cys	Thr	Lys	Glu	
				740					745					750			
5	Glu	Arg	Tyr	Leu	Val	Ala	Val	His	Glu	Arg	Ala	Leu	Ser	Thr	Ser	Ala	
			755					760					765				
10	Glu	Phe	Met	Gln	Ile	Ser	Asp	Gly	Thr	Ile	Gly	Pro	Asp	Val	Ile	Asp	
		770					775					780					
15	Met	Pro	Asp	Asp	Phe	Glu	Phe	Gly	Leu	Cys	Pro	Cys	Asp	Ser	Lys	Pro	
	785					790					795					800	
20	Val	Ile	Lys	Gly	Lys	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Asn	Gly	Pro	Ala	Phe	
					805					810					815		
25	Gln	Met	Val	Cys	Pro	Gln	Gly	Trp	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Cys	Thr	Leu	
				820					825					830			
30	Ala	Asn	Gln	Asp	Thr	Leu	Asp	Thr	Thr	Val	Ile	Arg	Thr	Tyr	Arg	Arg	
			835					840					845				
35	Thr	Thr	Pro	Phe	Gln	Arg	Arg	Lys	Trp	Cys	Thr	Tyr	Glu	Lys	Ile	Ile	
		850					855					860					
40	Gly	Glu	Asp	Ile	Tyr	Glu	Cys	Ile	Leu	Gly	Gly	Asn	Trp	Thr	Cys	Ile	
	865					870					875					880	
45	Thr	Gly	Asp	His	Ser	Arg	Leu	Lys	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Lys	Cys	Lys	
				885						890					895		
50	Trp	Cys	Gly	His	Asp	Phe	Val	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Tyr	Pro	
				900					905					910			
55	Ile	Gly	Lys	Cys	Met	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Val	Asp	
			915					920					925				
60	Asp	Thr	Ser	Cys	Asp	Arg	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Val	Pro	Ser	Gly	Thr	
		930					935					940					
65	Val	Lys	Cys	Arg	Ile	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Gln	Val	Ile	Ala	Thr	Asn	
	945					950					955					960	
70	Asn	Asp	Leu	Gly	Pro	Met	Pro	Cys	Ser	Pro	Ala	Glu	Val	Ile	Ala	Ser	
					965					970					975		
75	Glu	Gly	Pro	Val	Glu	Lys	Thr	Ala	Cys	Thr	Phe	Asn	Tyr	Ser	Arg	Thr	
				980					985					990			
80	Leu	Pro	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Arg	Asp	Arg	Tyr	Phe	Gln	Gln	Tyr	
			995					1000					1005				
85	Met	Leu	Lys	Gly	Glu	Trp	Gln	Tyr	Trp	Phe	Asp	Leu	Asp	Ser	Val		
	1010						1015					1020					
90	Asp	His	His	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ser	Glu	Phe	Ile	Ile	Ile	Ala	Val		
	1025						1030					1035					

# ES 2 321 210 T3

	Val	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Leu	Ile	Thr
	1040						1045					1050			
5	Tyr	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gln	Met	Ala	Met	Gly	Ala	Gly	Val	Asn
	1055						1060					1065			
10	Thr	Glu	Glu	Ile	Val	Met	Ile	Gly	Asn	Leu	Leu	Thr	Asp	Ser	Asp
	1070						1075					1080			
	Ile	Glu	Val	Val	Val	Tyr	Phe	Leu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ile	Val	Lys
	1085						1090					1095			
15	Glu	Glu	Leu	Ala	Arg	Lys	Trp	Ile	Ile	Leu	Val	Tyr	His	Ile	Leu
	1100						1105					1110			
20	Val	Ala	Asn	Pro	Met	Lys	Thr	Ile	Gly	Val	Val	Leu	Leu	Met	Leu
	1115						1120					1125			
	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Ala	Ser	Arg	Ile	Asn	Ala	Asp	Asp	Gln	Ser
25	1130						1135					1140			
	Ala	Met	Asp	Pro	Cys	Phe	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Val	Val	Ala	Val
	1145						1150					1155			
30	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Arg	Glu	Pro	Ala	Thr	Leu	Pro	Leu	Ile	Val
	1160						1165					1170			
	Ala	Leu	Leu	Ala	Ile	Arg	Thr	Ser	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Ala	Ser
35	1175						1180					1185			
	Ile	Asp	Val	Thr	Val	Ala	Val	Val	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Leu	Ala
	1190						1195					1200			
40	Ser	Tyr	Ile	Thr	Asp	Tyr	Phe	Arg	Tyr	Lys	Lys	Trp	Leu	Gln	Leu
	1205						1210					1215			
	Leu	Phe	Ser	Leu	Ile	Ala	Gly	Ile	Phe	Ile	Ile	Arg	Ser	Leu	Lys
45	1220						1225					1230			
	His	Ile	Asn	Gln	Met	Glu	Val	Pro	Glu	Ile	Ser	Met	Pro	Ser	Trp
	1235						1240					1245			
50	Arg	Pro	Leu	Ala	Leu	Val	Leu	Phe	Tyr	Ile	Thr	Ser	Thr	Ala	Ile
	1250						1255					1260			
55	Thr	Thr	Asn	Trp	Asp	Ile	Asp	Leu	Ala	Gly	Phe	Leu	Leu	Gln	Trp
	1265						1270					1275			
	Ala	Pro	Ala	Val	Ile	Met	Met	Ala	Thr	Met	Trp	Ala	Asp	Phe	Leu
60	1280						1285					1290			
	Thr	Leu	Ile	Ile	Val	Leu	Pro	Ser	Tyr	Glu	Leu	Ser	Lys	Leu	Tyr
	1295						1300					1305			
65	Phe	Leu	Lys	Asn	Val	Arg	Thr	Asp	Val	Glu	Lys	Asn	Trp	Leu	Gly
	1310						1315					1320			



# ES 2 321 210 T3

	Lys	Val	Lys	Tyr	Arg	Gln	Ile	Ser	Ser	Val	Tyr	Asp	Ile	Cys	Asp
	1325						1330					1335			
5	Ser	Glu	Glu	Ala	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Arg	His	Lys	Ser	Gly
	1340						1345					1350			
10	Ser	Arg	Pro	Asp	Phe	Ile	Leu	Pro	Phe	Leu	Lys	Ala	Val	Leu	Ile
	1355						1360					1365			
	Ser	Cys	Ile	Ser	Ser	Gln	Trp	Gln	Val	Val	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Leu
	1370						1375					1380			
15	Ile	Leu	Glu	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Met	His	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp	Glu
	1385						1390					1395			
20	Val	Ser	Gly	Gly	Ala	Asn	Phe	Leu	Ser	Arg	Leu	Ile	Ala	Ala	Ile
	1400						1405					1410			
	Ile	Glu	Leu	Asn	Trp	Ala	Ile	Asp	Asp	Glu	Glu	Cys	Lys	Gly	Leu
25	1415						1420					1425			
	Lys	Lys	Leu	Tyr	Leu	Leu	Ser	Gly	Arg	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile	Val
	1430						1435					1440			
30	Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Glu	Ala	Val	His	Arg	Trp	Phe	Gly	Glu
	1445						1450					1455			
	Glu	Glu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Pro	Lys	Val	Ile	Thr	Ile	Ile	Lys	Ala
35	1460						1465					1470			
	Ser	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Arg	His	Cys	Ile	Ile	Cys	Thr	Ile	Cys
	1475						1480					1485			
40	Glu	Gly	Lys	Glu	Trp	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys	Pro	Lys	Cys	Gly	Arg
	1490						1495					1500			
	Gln	Gly	Lys	Pro	Ile	Thr	Cys	Gly	Met	Thr	Leu	Ala	Asp	Phe	Glu
45	1505						1510					1515			
	Glu	Lys	His	Tyr	Lys	Lys	Ile	Phe	Ile	Arg	Glu	Glu	Ser	Ser	Cys
	1520						1525					1530			
50	Pro	Val	Pro	Phe	Asp	Pro	Ser	Cys	His	Cys	Asn	Tyr	Phe	Arg	His
	1535						1540					1545			
55	Asp	Gly	Pro	Phe	Arg	Lys	Glu	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Val	Gln	Tyr	Thr
	1550						1555					1560			
	Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Pro	Ile	Leu	Ala	Thr
60	1565						1570					1575			
	Lys	Met	Lys	Leu	Leu	Met	Val	Gly	Asn	Leu	Gly	Ala	Glu	Ile	Gly
	1580						1585					1590			
65	Asp	Leu	Glu	His	Leu	Gly	Trp	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Ala	Val	Cys
	1595						1600					1605			

# ES 2 321 210 T3

	Lys	Lys	Ile	Thr	Asn	His	Glu	Lys	Cys	His	Val	Asn	Ile	Met	Asp
	1610						1615					1620			
5	Lys	Leu	Thr	Ala	Phe	Phe	Gly	Ile	Met	Pro	Arg	Gly	Thr	Thr	Pro
	1625						1630					1635			
10	Arg	Ala	Pro	Val	Arg	Phe	Pro	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Val	Arg	Arg
	1640						1645					1650			
15	Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Trp	Ala	Tyr	Thr	His	Gln	Gly	Gly	Ile	Ser
	1655						1660					1665			
20	Ser	Val	Asp	His	Val	Thr	Ala	Gly	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Cys	Asp
	1670						1675					1680			
25	Ser	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	His	Ser	Asn	Asn	Lys	Met
	1685						1690					1695			
30	Thr	Asp	Glu	Thr	Glu	Tyr	Gly	Ile	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys	Pro
	1700						1705					1710			
35	Glu	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn	Ile
	1715						1720					1725			
40	Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Ala	Met	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly	Gly
	1730						1735					1740			
45	Glu	Phe	Thr	Cys	Val	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Phe	Asp
	1745						1750					1755			
50	Leu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Trp	Ser	Gly	Leu	Pro	Ile	Phe	Glu	Ala
	1760						1765					1770			
55	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn	Glu
	1775						1780					1785			
60	Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val	Ser
	1790						1795					1800			
65	Lys	Asn	Gln	Thr	Asp	Leu	Ala	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Leu	Thr	Ser
	1805						1810					1815			
70	Met	Asn	Arg	Gly	Glu	Phe	Lys	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly	Ala
	1820						1825					1830			
75	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile	Gly
	1835						1840					1845			
80	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala	Ala
	1850						1855					1860			
85	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Val	Lys	Tyr	Pro	Ser	Ile	Ser
	1865						1870					1875			
90	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala	Thr
	1880						1885					1890			

# ES 2 321 210 T3

	Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Leu	Pro	Gln
	1895						1900					1905			
5	Pro	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ile	Phe	Leu
	1910						1915					1920			
10	Asp	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Ile	Gly
	1925						1930					1935			
	Lys	Ile	His	Arg	Phe	Ala	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met	Thr
	1940						1945					1950			
15	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His	Pro
	1955						1960					1965			
20	Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp	Leu
	1970						1975					1980			
	Gly	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Thr	Glu
	1985						1990					1995			
25	Glu	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Asn	Met
	2000						2005					2010			
30	Ala	Val	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn	Ser
	2015						2020					2025			
	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asn	Pro	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val
	2030						2035					2040			
35	Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile	Glu
	2045						2050					2055			
40	Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Thr	Val	Val	Asp	Thr	Gly
	2060						2065					2070			
	Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Met	Pro	Phe
	2075						2080					2085			
	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Gln
	2090						2095					2100			
50	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg	Tyr
	2105						2110					2115			
55	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala	Ser	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His	Tyr
	2120						2125					2130			
	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile	Asn
	2135						2140					2145			
60	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu	Tyr
	2150						2155					2160			
65	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Val	Leu	Asn	Asn
	2165						2170					2175			

# ES 2 321 210 T3

	Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Asp	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Lys	Asn	Ile	Met
	2180						2185					2190			
5	Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn	Ser
	2195						2200					2205			
10	Tyr	Glu	Asn	Gln	Ile	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Lys	Asn	Gly
	2210						2215					2220			
	Glu	Val	Thr	Asp	Ser	Tyr	Glu	Asn	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Asn	Ala	Arg
	2225						2230					2235			
15	Lys	Leu	Gly	Glu	Asp	Val	Pro	Ala	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu	Asp
	2240						2245					2250			
20	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Met	Asp	Trp	Pro	Asp	Pro
	2255						2260					2265			
	Gly	Asn	Gln	Gln	Val	Val	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln	Val
25	2270						2275					2280			
	Thr	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Ile	Ala	Leu	Phe
	2285						2290					2295			
30	Gly	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln	Thr	Leu	Ser	Lys	Arg	His	Ile	Pro	Met
	2300						2305					2310			
	Ile	Thr	Asp	Ile	Tyr	Thr	Leu	Glu	Asp	His	Arg	Leu	Glu	Asp	Thr
35	2315						2320					2325			
	Thr	His	Leu	Gln	Phe	Ala	Pro	Asn	Ala	Ile	Arg	Thr	Asp	Gly	Lys
	2330						2335					2340			
40	Asp	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Val	Gly	Asp	Leu	Asp	Lys	Tyr
	2345						2350					2355			
	Val	Asp	Ala	Leu	Val	Asp	Tyr	Ser	Lys	Gln	Gly	Met	Lys	Phe	Ile
45	2360						2365					2370			
	Lys	Val	Gln	Ala	Glu	Lys	Val	Arg	Asp	Ser	Gln	Ser	Thr	Lys	Glu
	2375						2380					2385			
50	Gly	Leu	Gln	Thr	Ile	Lys	Glu	Tyr	Val	Asp	Lys	Phe	Ile	Gln	Ser
	2390						2395					2400			
55	Leu	Thr	Glu	Asn	Lys	Glu	Glu	Ile	Ile	Arg	Tyr	Gly	Leu	Trp	Gly
	2405						2410					2415			
	Val	His	Thr	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ser	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	His
60	2420						2425					2430			
	Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe	Gly
	2435						2440					2445			
65	Gly	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	His	Ile	Lys	Gln	Val	Ala	Val	Asp	Leu
	2450						2455					2460			

# ES 2 321 210 T3

	Val	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Lys	Pro	Ser	Phe	Pro	Gly	Asp	Thr
	2465						2470					2475			
5	Glu	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Arg	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Phe	Ile
	2480						2485					2490			
10	Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Thr	Trp	Asn	Tyr	Asn	Asn
	2495						2500					2505			
	Leu	Gln	Arg	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Tyr	Leu	Pro	Tyr	Ala
	2510						2515					2520			
15	Thr	Ser	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Thr	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser	Val
	2525						2530					2535			
20	Val	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile	Arg
	2540						2545					2550			
	Lys	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Ile	Ser	Ala	Ala
25	2555						2560					2565			
	Met	Glu	Ile	Leu	Asn	Gln	Asn	Pro	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser	Val
	2570						2575					2580			
30	Met	Leu	Gly	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser
	2585						2590					2595			
35	Ser	Glu	Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys	Asn
	2600						2605					2610			
	Phe	Leu	Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Asn	Pro
	2615						2620					2625			
40	Glu	Lys	Ile	Ile	Met	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Ile	Gly
	2630						2635					2640			
45	Asn	Pro	Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Lys
	2645						2650					2655			
	Gly	Trp	Glu	Ala	Lys	Glu	Leu	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg	Asn
	2660						2665					2670			
50	Leu	Phe	Thr	Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu	Leu	Leu	Gly	Met
	2675						2680					2685			
55	Asp	Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Asn	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Ile	Leu
	2690						2695					2700			
	Asp	Leu	Ile	Phe	Asn	Leu	His	Asn	Lys	Leu	Asn	Lys	Gly	Leu	Lys
60	2705						2710					2715			
	Lys	Leu	Val	Leu	Gly	Trp	Ala	Pro	Ala	Pro	Leu	Ser	Cys	Asp	Trp
	2720						2725					2730			
65	Thr	Pro	Ser	Asp	Glu	Arg	Ile	Ser	Leu	Pro	His	Asn	Asn	Tyr	Leu
	2735						2740					2745			

# ES 2 321 210 T3

	Arg	Val	Glu	Thr	Arg	Cys	Pro	Cys	Gly	Tyr	Glu	Met	Lys	Ala	Ile
	2750						2755					2760			
5	Lys	Asn	Val	Ala	Gly	Lys	Leu	Thr	Lys	Val	Glu	Glu	Lys	Gly	Ser
	2765						2770					2775			
10	Phe	Leu	Cys	Arg	Asn	Arg	Leu	Gly	Arg	Gly	Pro	Pro	Asn	Phe	Lys
	2780						2785					2790			
	Val	Thr	Lys	Phe	Tyr	Asp	Asp	Asn	Leu	Ile	Glu	Val	Lys	Pro	Val
	2795						2800					2805			
15	Ala	Arg	Leu	Glu	Gly	Gln	Val	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Val	Thr
	2810						2815					2820			
20	Ala	Lys	Leu	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gly	Lys	Val	Leu	Leu	Ala	Thr	Asn
	2825						2830					2835			
	Lys	Trp	Glu	Val	Asp	His	Ala	Phe	Leu	Thr	Arg	Leu	Val	Lys	Lys
	2840						2845					2850			
25	His	Thr	Gly	Ile	Gly	Phe	Lys	Gly	Ala	Tyr	Leu	Gly	Asp	Arg	Pro
	2855						2860					2865			
30	Asp	His	Gln	Asp	Leu	Val	Asp	Arg	Asp	Cys	Ala	Thr	Ile	Thr	Lys
	2870						2875					2880			
	Asn	Ser	Val	Gln	Phe	Leu	Lys	Met	Lys	Lys	Gly	Cys	Ala	Phe	Thr
35	2885						2890					2895			
	Tyr	Asp	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Val	Arg	Leu	Ile	Glu	Leu	Val
	2900						2905					2910			
40	His	Lys	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Ile	Pro	Thr	Val	Thr	Val
	2915						2920					2925			
	Thr	Thr	Trp	Leu	Ala	Tyr	Ser	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Leu	Gly	Thr
45	2930						2935					2940			
	Ile	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Ile	Pro	Glu	Pro	Pro	Glu
	2945						2950					2955			
50	Glu	Leu	Ser	Leu	Gln	Pro	Thr	Val	Arg	Leu	Val	Thr	Thr	Glu	Thr
	2960						2965					2970			
	Ala	Ile	Thr	Ile	Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Val	Met	Thr	Thr	Gly	Ile
55	2975						2980					2985			
	Thr	Pro	Val	Val	Glu	Met	Lys	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Asp	His	Gln
	2990						2995					3000			
60	Ser	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Gly	Leu	Lys	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro	Gly
	3005						3010					3015			
65	Pro	Gly	Val	Asn	Pro	Asn	His	Leu	Ala	Glu	Val	Ile	Asp	Glu	Lys
	3020						3025					3030			

# ES 2 321 210 T3

	Asp	Asp	Arg	Pro	Phe	Val	Leu	Ile	Ile	Gly	Asn	Lys	Gly	Ser	Thr
	3035						3040					3045			
5	Ser	Asn	Arg	Ala	Arg	Thr	Ala	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Tyr	Lys	Gly
	3050						3055					3060			
10	Asn	Asn	Pro	Arg	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Met	Ser	Gln	Gly	Arg	Ile
	3065						3070					3075			
15	Leu	Thr	Val	Ala	Leu	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu
	3080						3085					3090			
	Val	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Asn	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala
	3095						3100					3105			
20	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Ile	Lys	Arg	Lys	Thr	Thr	Thr	Ala	Met
	3110						3115					3120			
25	Ile	Arg	Arg	Leu	Ile	Glu	Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Pro	Asp
	3125						3130					3135			
	Trp	Phe	Gln	Ala	Glu	Glu	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Lys	Ile	Gln
	3140						3145					3150			
30	Asn	Asp	Leu	Tyr	His	Leu	Ile	Gly	Ser	Val	Asp	Ser	Ile	Lys	Ser
	3155						3160					3165			
35	Lys	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Ile	Val	Lys
	3170						3175					3180			
	Glu	Val	Gly	Ala	Arg	Thr	Tyr	Thr	Met	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Ser
	3185						3190					3195			
40	Thr	Gln	Val	Thr	Lys	Lys	Gln	Met	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe	Glu
	3200						3205					3210			
45	Glu	Leu	Leu	Leu	Lys	Cys	Pro	Pro	Cys	Ser	Lys	Ile	Ser	Lys	Gly
	3215						3220					3225			
	His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Glu	Pro
	3230						3235					3240			
50	Leu	Gly	Cys	Gly	Val	Tyr	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg	Leu
	3245						3250					3255			
55	Lys	Ile	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu	Val
	3260						3265					3270			
60	Glu	Val	Glu	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Ala	Lys	Glu	Ser	Ile	Ile	Arg
	3275						3280					3285			
	Glu	His	Asn	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	Lys	Val	Arg	His	Glu	Gly	Asn
	3290						3295					3300			
65	Leu	Arg	Thr	Lys	Ser	Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Lys	Ile	Ser	Asp	Gln
	3305						3310					3315			

# ES 2 321 210 T3

	Leu	Cys	Arg	Asp	Gly	His	Lys	Arg	Asn	Ile	Tyr	Asn	Lys	Ile	Ile
	3320						3325					3330			
5	Gly	Ser	Thr	Met	Ala	Ser	Ala	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu	Pro
	3335						3340					3345			
10	Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala	Ile
	3350						3355					3360			
	Arg	Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu	Leu
	3365						3370					3375			
15	His	Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu
	3380						3385					3390			
20	Leu	Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala
	3395						3400					3405			
	Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys	Asn
	3410						3415					3420			
25	Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln	Leu
	3425						3430					3435			
30	Ile	Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu	Thr
	3440						3445					3450			
	Ala	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp	Glu
	3455						3460					3465			
35	Ala	Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln	Tyr
	3470						3475					3480			
40	Pro	Asp	Ala	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr	Lys
	3485						3490					3495			
	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Lys
45	3500						3505					3510			
	Thr	Pro	Leu	Phe	Asp	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp	Asp
	3515						3520					3525			
50	Ser	Phe	Gln	Asp	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp
	3530						3535					3540			
	Asp	Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Ile	Lys	Asp	Ile
55	3545						3550					3555			
	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Arg	Ser	Ile	His	Lys	Phe	Leu	Asp	Thr
	3560						3565					3570			
60	Ile	Thr	Glu	His	Met	Val	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Thr	Ala	Asp	Gly
	3575						3580					3585			
65	Glu	Val	Tyr	Ile	Arg	Asn	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro	Asp
	3590						3595					3600			



# ES 2 321 210 T3

	Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Ile	Tyr
	3605						3610					3615			
5	Ala	Phe	Cys	Lys	Ser	Thr	Gly	Ile	Pro	Tyr	Arg	Gly	Phe	Ser	Arg
	3620						3625					3630			
10	Val	Ala	Arg	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile	Thr
	3635						3640					3645			
15	Glu	Arg	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ser	Glu	Lys	Gly	Met	Gln	Ile
	3650						3655					3660			
20	Leu	His	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Asp	Lys
	3665						3670					3675			
25	Met	Lys	Val	Ala	Tyr	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His
	3680						3685					3690			
30	Thr	Pro	Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ala	Asp	Asn	Thr	Ser	Ser	Tyr	Met
	3695						3700					3705			
35	Ala	Gly	Arg	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Leu	Ala	Lys	Met	Ala	Thr	Arg
	3710						3715					3720			
40	Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Ser	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala
	3725						3730					3735			
45	Val	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Val	Val
	3740						3745					3750			
50	Arg	Arg	Ile	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	Phe	Pro	Glu	Ile	Ser
	3755						3760					3765			
55	Pro	Ser	Lys	Asn	Thr	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Gly	Asp	Pro	Ile	Ala
	3770						3775					3780			
60	Ala	Tyr	Arg	Glu	Val	Ile	Gly	Lys	Gln	Leu	Cys	Glu	Leu	Lys	Arg
	3785						3790					3795			
65	Thr	Gly	Phe	Glu	Lys	Leu	Ala	Gly	Leu	Asn	Leu	Ser	Met	Thr	Thr
	3800						3805					3810			
70	Leu	Gly	Ile	Trp	Thr	Lys	His	Thr	Ser	Lys	Arg	Leu	Ile	Gln	Ala
	3815						3820					3825			
75	Cys	Val	Glu	Ile	Gly	Lys	Arg	Glu	Gly	Thr	Trp	Leu	Val	Asn	Ala
	3830						3835					3840			
80	Asp	Arg	Leu	Ile	Ala	Gly	Lys	Thr	Gly	Lys	Phe	Tyr	Ile	Pro	Ser
	3845						3850					3855			
85	Thr	Gly	Val	Thr	Leu	Leu	Gly	Lys	His	Tyr	Glu	Glu	Ile	Asn	Leu
	3860						3865					3870			
90	Lys	Gln	Lys	Ala	Ala	Gln	Pro	Pro	Ile	Glu	Gly	Val	Asp	Arg	Tyr
	3875						3880					3885			

# ES 2 321 210 T3

Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val  
3890 3895 3900

5 Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp  
3905 3910

<210> 10

<211> 12332

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial:Secuencia XIKE-C de VDVb

15 <400> 10

	gtatacgaga	ttagctaaag	aactcgtata	tggattggac	gtcaacaaat	ttttaattgg	60
	caacgtaggg	aaccttcccc	tcagcgaagg	cggaaaagag	gctagccatg	cccttagtag	120
	gactagcaaa	agtaggggac	tagcggtagc	agttagttcg	ttggatggcc	gaacccctga	180
20	gtacagggga	gtcgtcaatg	gttcgacact	ccattagtcg	aggagtctcg	agatgccatg	240
	tggacgaggg	catgcccacg	gcacatctta	acccatgcgg	gggttgcacg	ggtgaaagcg	300
	ctattcgtgg	cgttatggac	acagcctgat	agggtgtagc	agagacctgc	tattccgcta	360
	gtaaaaactc	tgctgtacat	ggcacatgga	gttggtttca	aatgaacttt	tatacaaaac	420
25	atataaacia	aaaccagcag	gcgtcgtgga	acctgtttac	gacgtcaacg	ggcgcccact	480
	gtttggagag	agcagtgact	tgcacccgca	gtcaacacta	aaactaccac	accaacgagg	540
	cagcgccaac	atcctgacca	atgctaggtc	cctaccgcgg	aaaggtgact	gccggagagg	600
	taatgtgtat	ggaccgggtga	gtggcatcta	tatcaaacca	ggaccgatct	actaccagga	660
30	ttatgtgggc	ccggtctatc	atagagcccc	actggaacta	tgtaggaggag	caagtattgtg	720
	cgaacaactc	aggagagttg	gcagagtgcg	cggtagtgtg	gggaaattat	atcatatcta	780
	catctgcata	gatgggtgta	tcctcctgaa	gagggcgact	aggaaccaac	cagaagtccct	840
	gaaatgggta	tacaacagat	taaattgtcc	tttatgggtc	accagctgct	ccgatgaagg	900
	gagcaagggt	gctacaagta	agaagcagcc	taagccagat	aggatagaaa	aaggtaagat	960
35	gaaaatagcc	ccaaaagaga	cagaaaaaga	ttgcaaaacc	agaccccccg	acgcgactat	1020
	agtagtagaa	gggggttaagt	accaggtgaa	gaaaaaagga	aaggtaaggg	gaaaaaatac	1080
	tcaagatggg	ttatatcaca	acaagaataa	gccccctgaa	tcaagaaaaa	aatttgaaaaa	1140
	ggcactgctg	gcttggggcca	tcttagcagc	ggtcctgctt	cagctggtaa	caggagagaa	1200
40	tatcacccag	tggaaacttga	tggacaacgg	caccgaggga	atacagcaag	cgatgttcct	1260
	aagaggggtg	aacaggagtc	tatttaggaat	ttggccagag	aaaatttgca	ccggagtacc	1320
	aactcactta	gcaacagact	atgagcttaa	agagatagtg	gggatgatgg	acgcgagtga	1380
	gaagaccaac	tacacgtgtt	gcaggttgca	aagacatgag	tgggaataaac	atggttgggtg	1440
45	taactggttt	catatagaac	cgtggatatg	gttgatgaac	aaaacccaaa	acaacctgac	1500
	agaagggcaa	ccgcttaggg	agtgtgctgt	gacttgtagg	tatgacaagg	aaacagaatt	1560
	gaacatcgtg	acacaggcta	gggacagacc	tacaactctg	acaggttgca	agaaaggcaa	1620
	gaatttctct	ttcgcagggtg	ttatactgga	tgggccctgt	aacttttaaag	tatcggttga	1680
	agatgtgctg	ttcaaggagc	acgattgcgg	caacatgctg	caagagaccg	cgatacagct	1740
50	actcgatggg	gcaaccaaca	ccattgaggg	agcaagggtg	gggacggcca	agttgacaac	1800
	ctgggttaggg	aagcaattag	ggatccttgg	taagaagttg	gagaacaaaa	gcaaagcatg	1860
	gtttggtgca	catgcagcaa	gtccatactg	cggagtggag	aggaagatcg	gttacgtatg	1920
	gtatacaaaa	aactgcactc	cagcttgccct	tccaagaaac	actagaataa	taggcccccg	1980
55	gaaatttgat	accaacgccg	aagatggaaa	aatactccat	gagatggggg	ggcacctctc	2040
	agaatttgct	ctattgtcct	tgggtggttct	gtctgacttt	gccccggaaa	ccgcgagcgt	2100
	catctacttg	gttctacatt	ttgcgatccc	gcaaagccac	gttgatgtag	acacatgcga	2160
	caagaaccag	ctgaatttaa	cggtagcaac	cacagtagca	gaggtcatat	cagggacagt	2220
	gtggaacctt	gggaagtatg	tctgcataag	accagactgg	tggccatatg	agacgacgac	2280
60	agtcttcgtc	atagaggaag	cagggcaagt	aatcaaattg	atgctaaggg	ccatcagaga	2340
	cttaactagg	atatggaatg	ctgccactac	cacagctttc	ttaatctttt	tagtaaaagc	2400
	actgagggga	caactaatcc	aagggtctatt	gtggctgatg	ctaataacag	gagcacaggg	2460
	cttccttgaa	tgcaaagagg	gcttccaata	tgccatatct	aaagacagga	aaatgggggtt	2520
65	attggggcca	gagagcttaa	ctacaacatg	gcacctcccc	acaaaaaaa	tagtggattc	2580
	catggtgcat	gtatggtgtg	aaggaaaaga	cttgaaaata	ttaaaaatgt	gcacaaagga	2640

# ES 2 321 210 T3

	agagaggtat	ctagtggctg	tgcacgagag	agccttatca	accagtgccg	agtttatgca	2700
	gatcagtgat	gggacaatat	gccagacgt	gatagatatg	cctgatgact	ttgagtttgg	2760
	actctgccct	tgtgactcaa	aaccagtgat	aaagggcaaa	tttaatgccca	gcttactgaa	2820
5	tggaccagct	ttccagatgg	tatgccacaa	ggggtggact	ggtacaatag	aatgcaccct	2880
	agcgaaccaa	gacaccttgg	acacaactgt	cattaggaca	tatagaagaa	ctaccccat	2940
	tcagcggaga	aaatgggtga	cctatgaaaa	aataataggg	gaagatatct	atgaatgcat	3000
	tctaggtgga	aactggacat	gcataaccgg	tgaccatagc	aggttgaaag	acggacctat	3060
10	caagaagtgt	aagtgggtgtg	gccatgactt	cgtcaactca	gaggggctac	cacactaccc	3120
	aataggcaag	tgcattgctca	tcaacgagag	tgggtacagg	tatgtagatg	acacctcttg	3180
	cgataggggt	ggtgtagcca	tagttccatc	tggcaccgta	aagtgtagaa	taggtaacgt	3240
	cacggtgcaa	gttatcgcta	ctaacaatga	tctgggaccc	atgccttgca	gccagctga	3300
15	agtgatagca	agtgaaggac	cagtggaaaa	gactgcatgc	acattcaact	attcaaggac	3360
	tctacctaat	aagtattatg	agccaaggga	ccggtacttc	caacaatata	tgttaaaagg	3420
	ggagtggcaa	tatttggttcg	acctggattc	tgtagaccac	cacaaagact	acttctcaga	3480
	gttcataatc	atagcagtgg	tgccttgggt	gggtggtaag	tacgtactgt	ggctcttgat	3540
	aacatacaca	atactgtctg	agcagatggc	tatgggtgct	ggagtgaata	ctgaagagat	3600
20	agtcattgata	ggcaatttgc	tgacagacag	tgataattgag	gttgtgggtt	atttcttctt	3660
	tctgtactta	atagttaaag	aggaactggc	gaggaaatgg	attatactgg	tataccacat	3720
	ccttgtagcc	aaccctatga	aaacaattgg	ggctgcttta	ctaattgctag	ggggagtggg	3780
	gaaggccagc	agaatcaatg	ctgatgacca	aagtgtctatg	gacccatgct	ttcttctcgt	3840
25	gacaggcgta	gtggctgttt	tgatgatcgc	tagaagagaa	cctgccacat	taccactgat	3900
	tgtagcattg	ctagcaataa	gaacatcagg	attcctactg	cccgttagca	ttgatgtaac	3960
	tgtagcagta	gtatttaattg	tacttttgggt	ggctagctac	ataacagact	acttttagata	4020
	taaaaagtgg	cttcaactct	tatttagtct	gatagctggt	atctttatta	taaggagctt	4080
30	aaaacataatc	aaccagatgg	aggtaccaga	aatatctatg	ccaagttgga	gacctctagc	4140
	tctggtcctt	ttctatataa	catctacagc	aataaccact	aattgggaca	ttgacttagc	4200
	aggcttcctg	ctgcaatggg	cgccagcagt	gatcatgatg	gctaccatgt	gggcagactt	4260
	tttgactctg	atcatagtcc	tgcccagtta	cgagttatct	aagctttact	tcctaaagaa	4320
35	cgtcaggaca	gacgtggaaa	agaactggct	cggcaaagtg	aaatacagac	agatcagttc	4380
	agtttatgac	atctgtgaca	gtgaggaagc	agtgtacctt	tttccatcaa	ggcataagag	4440
	tggaagcagg	ccagattttca	tattaccttt	tttgaaagcc	gtgttaataa	gctgcatcag	4500
	cagccaatgg	caagtgggtt	acatttctta	cctaataactg	gaaattacat	actatatgca	4560
	caggaaaaatc	atagatgagg	tgtcaggagg	agcaaatttt	ctatcaagac	tcatagcagc	4620
40	catcatagaa	ttaaattggg	ccatagatga	tgaggaatgt	aaaggactga	agaaactgta	4680
	tctcttgtca	gggagagcga	agaatttgat	agttaaacat	aaggtaagaa	atgaagccgt	4740
	ccacagatgg	tttgggtgag	aggaaatata	cggggcaccc	aagggtgatca	ctatcataaa	4800
	agctagtacc	ctaagtaaaa	acaggcactg	cataatctgc	acgatctgtg	aagggaagaa	4860
45	atggaatgga	gccaactgcc	caaagtgtgg	aagacaagga	aagcccataa	catgtggaat	4920
	gacactcgca	gacttttgagg	agaaacatta	caaaaagata	tttataagag	aagaatcttc	4980
	ttgtcctgtg	ccttttgatc	cttcttgcca	ttgtaattat	tttcgccacg	atgggccttt	5040
	caggaaaagag	tataagggtt	acgtccaata	cacagccaga	ggacaactct	ttctgaggaa	5100
50	cctaccaatt	ctagcgacga	agatgaagct	attaatggtg	ggaaacctcg	gcgcagaaat	5160
	tggcgacctg	gaacatctag	gatgggtact	gagagggcca	gccgtgtgca	aaaaaattac	5220
	caaccatgag	aagtgccacg	taaacatcat	ggataagcta	actgcatttt	ttggaatcat	5280
	gcctagaggc	acgaccccta	gggcacctgt	gaggttcccc	acagcactac	taaaagttag	5340
	aaggggggcta	gagacgggat	gggcttacac	gcaccaagga	gggatcagct	cggtagacca	5400
55	tgtcacagcc	ggaaaggatt	tactagtgtg	tgacagtatg	ggcaggacca	gggtgtctg	5460
	tcatagtaac	aataagatga	ctgatgagac	tgagtatggc	atcaagaccg	actcagggtg	5520
	tcccgaaggt	gcgaggtgtt	acgtgctaata	cccagaagct	gttaacattt	ctggcacaaa	5580
	aggagctatg	gtacacctcc	agaaaaacggg	gggggagttc	acatgtgtca	ctgcctcagg	5640
60	gaccccggtc	ttcttcgatc	tgaaaaatct	aaaaggctgg	tccgggctac	caatttttga	5700
	agcatccagt	ggcagggtgg	ttggtagggg	gaaagtccgc	aagaatgagg	attccaagcc	5760
	caccaaacta	atgagcggaa	tccagacagt	gtctaagaac	cagacagacc	tagcggacat	5820
	cgtaaaaaaaa	ttgactagta	tgaacagagg	agagttcaaa	cagataacat	tagccactgg	5880
65	ggcaggaaaaa	actacggaac	tgccaagggtc	cgtcatagag	gagataggga	ggcacaaaag	5940
	ggtcttagtc	ctgataccat	tgagagcagc	agcagagtca	gtgtatcagt	atatgagagt	6000
	gaagtaccca	agtatatctt	tcaatttgag	aataggagat	atgaagggaag	gtgacatggc	6060

# ES 2 321 210 T3

	cactggtatc	acctacgcct	catatgggta	cttttgtcag	cttcctcagc	ccaaactgag	6120
	agctgccatg	gtagagtact	catatatatt	cttagatgag	taccactgtg	ctacaccgga	6180
	gcaattagca	ataattggaa	agatacacag	gttttgctgaa	aatcttagag	tggttagcaat	6240
5	gacagcaacc	ccagctggaa	cggtcacaac	gactggtcag	aaacacccta	tagaggagtt	6300
	catagcccca	gaggtgatga	aaggtgaaga	tctaggtagt	gaatacttgg	atattgcagg	6360
	gttgaagata	ccgactgaag	agatgaaagg	caacatgctc	gtgttcgcgc	caactaggaa	6420
	catggcagta	gaaacagcta	agaaattgaa	ggctaaggga	tacaactctg	gatactatta	6480
10	cagtggggaa	aaccagaga	acttgagggt	ggtaacctcg	caatccccgt	atgtggtagt	6540
	agccaccaat	gccatagagt	caggtgtgac	attaccagac	ttagacacag	ttgtagacac	6600
	tggactaaag	tgtgagaaga	gggtgaggat	ttcttcaaaa	atgcccttca	ttgtaacagg	6660
	acttaagaga	atggcagtc	caatcggaga	gcaagcccag	cgcaggggta	gagtaggaag	6720
15	agtcaagcca	ggtaggtagt	ataggagtca	agaaacagct	tcaggggtcaa	aagattacca	6780
	ttacgacct	ctgcaagccc	agaggtacgg	aatagaagat	ggaattaatg	taacaaagtc	6840
	attcaggagg	atgaactatg	attggagcct	ttacgaagag	gacagcttga	tgataactca	6900
	actcgagggtc	cttaacaacc	tccttatatc	agaagacctg	cctgccgcag	tgaagaacat	6960
	catggcccg	accgatcacc	cagaacccat	acaactggcc	tataacagtt	atgaaaacca	7020
20	aattccagtg	ctgttcccaa	agatcaaaaa	tgggtgagggtg	acagacagtt	atgagaatta	7080
	cacatatctc	aatgcaagaa	aattaggaga	ggacgtgccg	gcataatgtgt	acgccacaga	7140
	ggatgaggat	ctagcagtg	atcttctggg	tatggatttg	ccggacccag	gcaaccaaca	7200
	ggtggtagag	acagggagg	cattaanaa	agtaactggc	ttatccacag	cagaaaacgc	7260
25	cctcttgata	gccctattcg	gtacgtcgg	gtaccagaca	ctttcaaaaa	ggcacatacc	7320
	catgattact	gacatctata	cacttgaaga	ccacaggcct	gaggacacaa	cccacctcca	7380
	gtttgcccc	aacgctataa	ggaccgacgg	caaggactca	gagttgaagg	aattagctgt	7440
	gggagacctt	gataaatatg	tggacgcact	ggtagactac	tccaaacaag	ggatgaaatt	7500
30	catcaaagtc	caagctgaaa	aggtcagaga	ctcccagttc	acgaagggaag	gcttgcaaac	7560
	cattaaggag	tatgtggata	agtttataca	atcactaaca	gagaataagg	aggagatcat	7620
	caggtatgga	ctatggggag	ttcacacggc	actctacaaa	agcttggcag	cgagactggg	7680
	gcatgaaaca	gcttttgcaa	cttttagtggt	aaaatgggtg	gcttttgggg	gcgaaacgg	7740
35	atctgctcac	atcaagcaag	tagcagttga	tctagtagta	tattatatca	tcaacaaacc	7800
	atcttttctc	ggagatacag	agacccaaca	agaggggagg	aagtttgtgg	ctagtctttt	7860
	tatatctgca	ctagcaacat	acacatataa	aacctggaat	tacaacaatc	tgcaacgggt	7920
	tgtcgaacct	gccttagcct	acctcccata	tgctacaagt	gccttgaagt	tggtcacacc	7980
	cacaagatta	gagagtgtgg	tcatactcag	ttctacaatt	tacaagacat	acctctctat	8040
40	aaggaagggt	aagagtgcag	gcttggttagg	tacaggcata	agtgcagcca	tggagatctt	8100
	aaacccaaac	ccaatctcag	taggtatatc	tgtgatgctg	ggggtagggtg	ccatcgccgc	8160
	ccataatgca	atagaatcta	gtgaacagaa	aagaactttg	ctgatgaagg	tctttgtaaa	8220
	aaacttctta	gaccaagcag	caacagatga	gctagtcaaa	gagaaccctg	aaaaaataat	8280
45	catggctcta	tttgaagcag	tccagaccat	aggaaacccc	ctaagactca	tctaccatct	8340
	gtacgggggtg	tactataagg	ggtgggaagc	aaaagaactc	gcagagaaaa	ctgctggccg	8400
	caacttattc	acattgatca	tgtttgaggc	ctttgagcct	ttaggtatgg	actcagaagg	8460
	aaagataaga	aacttgtcag	gcaactacat	actggactta	atcttcaact	tgcataataa	8520
50	attaaacaag	gggctcaaaa	aactagtcc	tgggtgggct	cctgcacctt	tgagctgtga	8580
	ttggacacca	agtgatgaga	gaataagcct	acctcataac	aactacttaa	gggtagaaac	8640
	caggtgtcct	tgtggctatg	agatgaaggc	aataaaaaat	gttgctggta	aattgacaaa	8700
	agttgaagaa	aaggggtcct	tcctatgcag	gaatagatta	gggagaggac	ctccaaactt	8760
	caaagtaaca	aagttctatg	atgataactt	gatagaagtc	aagccagtag	ctaggctaga	8820
55	aggccagggtg	gacctctatt	acaaggaggt	aacagctaag	ttagactaca	acaatgggaa	8880
	agtactgtta	gctaccaaca	agtgggaggt	ggaccacgct	ttcctgacca	gactagtaaa	8940
	gaagcacaca	gggataggtt	ttaaagggtg	atatttgggt	gaccgaccag	accatcaaga	9000
	tcttgtcgat	agagattgtg	caactataac	gaagaactca	gtacagttcc	taaaaatgaa	9060
60	gaagggttgc	gctttcacat	atgacctaac	aatctctaac	cttgtcaggc	ttattgaact	9120
	agtccataag	aataattttac	aagaaagaga	gatccctacc	gtgacagtaa	ctacttggct	9180
	tgcatattct	tttgtcaatg	aagacctggg	gactatcaag	cctgtatttg	gggagaaagt	9240
	catcccagaa	cccccgagg	agttgagttc	ccaacccacc	gtgagactag	tcaccactga	9300
65	aacagcaata	accataacag	gggaggctga	agtgatgcag	acagggatca	caccagtgg	9360
	agagatgaaa	gaagaacctc	agctggacca	ccagtcaact	accctaaagg	taggggtgaa	9420
	ggaaggggaa	tatccagggc	caggagttaa	ccctaaccat	ttagcagagg	tgatagatga	9480

# ES 2 321 210 T3

	gaaagatgac	aggccttttg	tcctaatacat	cggtaacaaa	ggttctacct	cgaacagagc	9540
	aagaacggcc	aagaatatac	ggctgtacaa	aggaaacaac	ccaagagaga	tcagggatct	9600
	gatgagccaa	ggaagaatat	tgacggttgc	tctaaaagag	ttggacccgg	aattaaaaga	9660
5	attagtagat	tacaagggga	cctttctcaa	tagggaagct	ttagaagccc	taagcttagg	9720
	taagccaatc	aagaggaaaa	ccacaacagc	aatgatcagg	aggttaatag	agccagaggt	9780
	tgaggaggaa	ctaccagatt	ggttccaagc	ggaagaaccc	ctatttttgg	aagcaaaaat	9840
	acagaatgac	ttataccacc	taattggcag	tgtagatagt	ataaaaagca	aagcaaagga	9900
10	attagggggc	acagataaca	caaagatagt	gaaggaagtt	ggggctagga	cctatacgat	9960
	gaaattgagc	agctggagca	cacaagttac	aaaaaaacag	atgagtctag	cccctctctt	10020
	tgaagagctg	ttattaaagt	gccctccatg	tagtaaaatt	tcaaagggac	atatggtgtc	10080
	agcatacca	ctggctcaag	gaaactggga	accctcggg	tgtgggggtc	atatgggaac	10140
15	cataccagct	aggcgtctca	agatccaccc	ttatgaggct	taccttaa	tcaaagagct	10200
	ggtggaagtt	gaatcttcga	gggccactgc	aaaagaatcc	atcataagag	aacataacac	10260
	ctggatcctg	cggaaggtga	gacatgaagg	gaacctaaga	accaaataca	tgatcaaccc	10320
	tgggaaaata	tcagatcagc	tatgcagaga	tggacacaaa	agaaacatat	ataataagat	10380
	cataggctca	acaatggcct	ctgctggtat	taggctggag	aaactgccag	tagtccgagc	10440
20	ccaaactgac	acaaccagtt	tccaccaagc	cataagagaa	aaaattgata	aaacagaaaa	10500
	caagcagacc	cctgaattgc	atgaagaact	aatgaaggct	ttcgactgct	taaagatccc	10560
	agagctgaag	gaatcgtatg	atgaagtttc	atgggaacaa	ttagaagccg	ggataaaccc	10620
	taaggggtgca	gcaggctatc	tagagagcaa	gaacataggg	gaagtcctag	acacagagaa	10680
25	acacatagta	gagcagctga	tcaaggatct	gaggaagggg	aagaagatta	ggtactatga	10740
	aacagccatc	cccaagaatg	agaagagaga	cgtcagcgac	gactgggaag	ccggagagtt	10800
	cgttgatgaa	aagaaaccaa	gagtaatcca	gtaccgcggac	gccaaggtga	gactggccat	10860
	tacaaaagtg	atgtacaaat	gggtaaagca	aaaaccagtg	gtgatacccg	gctatgaagg	10920
30	taaaacacct	ctatttgaca	tattcaacaa	agtgaagaag	gaatgggatt	cattccagga	10980
	ccccgtagca	gtgagctttg	acaccaaagc	gtgggataca	caagtcacca	gtagagacct	11040
	aatggttgata	aaggatatcc	agaaatatta	tttcaagaga	agtatacaca	aatttttaga	11100
	tacaataaca	gaacacatgg	tggaggtacc	tgtcattaca	gcagacgggtg	aagtttacat	11160
	aaggaatggt	cagaggggta	gtggccaacc	cgacacaagt	gctggtaata	gtatggtgaa	11220
35	tgtcctaacc	atgatatatg	ctttctgtaa	aagtacaggc	ataccttaca	ggggattcag	11280
	cagagtggca	agaatccatg	tgtgtggtga	tgatggcttt	ttgataacag	agagaggact	11340
	gggactgaaa	ttctctgaga	agggatgca	gatattacat	gaggccggga	agccccagaa	11400
	aataactgaa	ggggacaaaa	tgaaagtggc	atacagattc	gaggacatag	agttttgttc	11460
40	ccatactccc	gtgccagtca	gatgggcaga	taacaccagt	agttacatgg	caggaggag	11520
	cacagccact	atactagcta	agatggcaac	caggctggat	tccagcggag	agaggggtag	11580
	cacagcttat	gagaaggccg	tagccttcag	cttccttttg	atgtactcat	ggaatcccgt	11640
	agttagaagg	atctgcttac	tgggtgtgtc	acagtttcca	gaaatatccc	catccaaaaa	11700
45	cacaatatac	tactaccaag	gggatcccat	agctgcgtac	agagaagtga	tagggaaaca	11760
	gctgtgtgaa	ctgaaaagaa	caggatttga	gaagctggct	ggtctgaatt	tgagtatgac	11820
	cactctaggc	atctggacaa	aacatactag	taaaagacta	atccaagcct	gtgtagaaat	11880
	aggtaagaga	gaaggtaacct	ggttaggttaa	tgttgacaga	ctgattgcag	gaaagactgg	11940
	gaagttttac	atcccaagca	ctgggtgtcac	tctgttggga	aaacactatg	aggaaattaa	12000
50	cttaaagcaa	aaggcggcac	aaccgccgat	agaggggggt	gacagatata	agttggggccc	12060
	catagttaat	gttatcttga	gaaggctgag	ggtgatgctg	atgacagttg	ccagcgggaag	12120
	ctgggtgaatc	cgtccggagc	gtcgtgccct	cactcaaggt	ttttaattgt	aaatattgta	12180
	aatagacagc	taagatatatt	attgtagtgtg	gatagtaagt	cagtgatagt	aaatacccca	12240
55	atttaacact	acctccaatg	cactaagcac	tttagctgtg	tgaggttaac	tcgacgtcca	12300
	cggttgact	agggaagacc	tctaacagcc	cc			12332

<210> 11

60 <211> 11840

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial:secuencia XIKE-C-NdN de VDVB

65

# ES 2 321 210 T3

<400> 11						
	gtatacgaga	ttagctaaag	aactcgtata	tggattggac	gtcaacaaat	ttttaattgg 60
	caacgtaggg	aaccttcccc	tcagcgaagg	ccgaaaagag	gctagccatg	cccttagtag 120
5	gactagcaaa	agtaggggac	tagcggtagc	agtgaagtctg	ttggatggcc	gaaccctga 180
	gtacagggga	gtcgtcaatg	gttcgacact	ccattagtcg	aggagtctcg	agatgccatg 240
	tggacgaggg	catgcccacg	gcacatctta	acccatgctg	gggttgcatg	ggtgaaagcg 300
	ctattcgtgg	cgttatggac	acagcctgat	aggggtgtagc	agagacctgc	tattccgcta 360
	gtaaaaactc	tgctgtacat	ggcacatgga	gttggttttcc	gatgaaggga	gcaagggtgc 420
10	tacaagtaag	aagcagccta	agccagatag	gatagaaaaa	ggtaagatga	aaatagcccc 480
	aaaagagaca	gaaaaagatt	gcaaaaccag	accccccgac	gcgactatag	tagtagaagg 540
	ggttaagtac	caggtgaaga	aaaaaggaaa	ggtaagggga	aaaaatactc	aagatggggt 600
	atatcacaac	aagaataagc	cccctgaatc	aagaaaaaaa	ttggaaaagg	cactgctggc 660
15	ttgggccatc	ttagcagcgg	tcctgcttca	gctggtaaca	ggagagaata	tcaccagtg 720
	gaacttgatg	gacaacggca	ccgagggaat	acagcaagcg	atgttcctaa	gaggggtgaa 780
	caggagtcta	ttaggaattt	ggccagagaa	aatttgcacc	ggagtaccaa	ctcacttagc 840
	aacagactat	gagcttaaag	agatagtggt	gatgatggac	gcgagtgaga	agaccaacta 900
	cacgtgttgc	aggttgcaaa	gacatgagtg	gaataaacat	ggttggtgta	actggtttca 960
20	tatagaaccg	tggatatggt	tgatgaacaa	aacccaaaac	aacctgacag	aagggcaacc 1020
	gcttagggag	tgtgctgtga	cttgtaggta	tgacaaggaa	acagaattga	acatcgtgac 1080
	acaggctagg	gacagacctt	caactctgac	aggttgcaag	aaaggcaaga	atttctcttt 1140
	cgcaggtgtt	atactggatg	ggccctgtaa	ctttaaagta	tcggttgaag	atgtgctgtt 1200
25	caaggagcac	gattgctggc	acatgctgca	agagaccgag	atacagctac	tcgatggggc 1260
	aaccaacacc	attgagggag	caagggtagg	gacggccaag	ttgacaacct	ggttagggaa 1320
	gcaattaggg	atccttggtt	agaagttgga	gaacaaaagc	aaagcatggt	ttggtgcaca 1380
	tgacgcaagt	ccatactgag	gagtgagag	gaagatcggt	tacgtatggt	atacaaaaaa 1440
30	ctgcactcca	gcttgccctt	caagaaacac	tagaataata	ggccccggga	aatttgatac 1500
	caacgccgaa	gatggaaaaa	tactccatga	gatggggggg	cacctctcag	aatttgcctt 1560
	attgtccttg	gtggttctgt	ctgactttgc	cccggaaacc	gcgagcgtca	tctacttggt 1620
	tctacatctt	gcgatcccg	aaagccacgt	tgatgtagac	acatgcgaca	agaaccagct 1680
	gaatttaacg	gtagcaacca	cagtagcaga	ggtcatacca	gggacagtgt	ggaacctagg 1740
35	gaagtatgtc	tgcataagac	cagactgggt	gccatatgag	acgacgacag	tcttcgtcat 1800
	agagggaagc	gggcaagtaa	tcaaattgat	gctaaggggc	atcagagact	taactaggat 1860
	atggaatgct	ggcactacca	cagctttctt	aatcttttta	gtaaaagcac	tgaggggaca 1920
	actaatccaa	gggctattgt	ggctgatgct	aataacagga	gcacagggct	tcctggaatg 1980
40	caaagagggc	ttccaatatg	ccatatctaa	agacaggaaa	atgggggttat	tggggccaga 2040
	gagcttaact	acaacatggc	acctccccac	caaaaaaata	gtggattcca	tgggtgcatg 2100
	atggtgtgaa	ggaaaagact	tgaaaatatt	aaaaatgtgc	acaaaggaag	agaggtatct 2160
	agtggctgtg	cacgagagag	ccttatcaac	cagtgcagag	tttatgcaga	tcagtgatgg 2220
45	gacaataggg	ccagacgtga	tagatatgcc	tgatgacttt	gagtttgac	tctgcccttg 2280
	tgactcaaaa	ccagtataaa	agggcaaatt	taatgccagc	ttactgaatg	gaccagcttt 2340
	ccagatggta	tgcccacagg	ggtggactgg	tacaatagaa	tgacccctag	cgaaccaaga 2400
	caccttgagc	acaactgtca	ttaggacata	tagaagaact	accccatctt	agcggagaaa 2460
	atggtgtacc	tatgaaaaaa	taatagggga	agatatctat	gaatgcattc	taggtggaaa 2520
50	ctggacatgc	ataaccgggt	accatagcag	gttgaaagac	ggacctatca	agaagtgtaa 2580
	gtggtgtggc	catgacttcg	tcaactcaga	ggggctacca	cactacccaa	taggcaagtg 2640
	catgctcatc	aacgagagtg	ggtacaggta	tgtagatgac	acctcttgcg	ataggggtgg 2700
	tgtagccata	gttccatctg	gcaccgtaaa	gtgtagaata	ggtaacgtca	cggtgcaagt 2760
55	tatcgctact	aacaatgatc	tgggacccat	gccttgacgc	ccagctgaag	tgatagcaag 2820
	tgaaggacca	gtggaaaaga	ctgcatgcac	attcaactat	tcaaggactc	tacctataaa 2880
	gtattatgag	ccaagggacc	ggtacttcca	acaatacatg	ttaaaagggg	agtggcaata 2940
	ttggttcgac	ctggattctg	tagaccacca	caaagactac	ttctcagagt	tcataatcat 3000
60	agcagtggtc	gccttggttg	gtggttaagta	cgtactgtgg	ctcttgataa	catacacaat 3060
	actgtctgag	cagatggcta	tgggtgctgg	agtgaatact	gaagagatag	tcagtatagg 3120
	caatttgctg	acagacagtg	atattgaggt	tgtggtttat	ttccttcttc	tgtacttaat 3180
	agttaaaag	gaactggcga	ggaaatggat	tatactggta	taccacatcc	ttgtagccaa 3240
	ccctatgaaa	acaattgggg	tcgtcttact	aatgctaggg	ggagtgggtg	aggccagcag 3300
65	aatcaatgct	gatgacccaa	gtgctatgga	cccatgcttt	cttctcgtga	caggcgtagt 3360
	ggctgttttg	atgatcgcta	gaagagaacc	tgccacatta	ccactgattg	tagcattgct 3420
	agcaataaga	acatcaggat	tcctactgcc	cgtagcattt	gatgtaactg	tagcagtagt 3480

# ES 2 321 210 T3

	attaattgta	cttttggttg	ctagctacat	aacagactac	tttagatata	aaaagtggct	3540
	tcaactctta	tttagtctga	tagctggtat	ctttattata	aggagcttaa	aacatatcaa	3600
	ccagatggag	gtaccagaaa	tatctatgcc	aagttggaga	cctctagctc	tggtcctttt	3660
5	ctatataaca	tctacagcaa	taaccactaa	ttgggacatt	gacttagcag	gcttcctgct	3720
	gcaatgggcg	ccagcagtga	tcatgatggc	taccatgtgg	gcagactttt	tgactctgat	3780
	catagtcctg	cccagttacg	agttatctaa	gctttacttc	ctaaagaacg	tcaggacaga	3840
	cgtggaaaag	aactggctcg	gcaaagtga	atacagacag	atcagttcag	tttatgacat	3900
10	ctgtgacagt	gaggaagcag	tgtacctatt	tccatcaagg	cataagagtg	gaagcaggcc	3960
	agatttcata	ttaccttttt	tgaaagccgt	gttaataagc	tgcatcagca	gccaatggca	4020
	agtggtttac	atttcttacc	taatactgga	aattacatac	tatatgcaca	ggaaaatcat	4080
	agatgaggtg	tcaggaggag	caaattttct	atcaagactc	atagcagcca	tcatagaatt	4140
15	aaattgggcc	atagatgatg	aggaatgtaa	aggactgaag	aaactgtatc	tcttgtcagg	4200
	gagagcgaag	aatttgatag	ttaaacataa	ggtaagaaat	gaagccgtcc	acagatggtt	4260
	tggtgaggag	gaaatatacg	gggcacccaa	ggtgatcact	atcataaaag	ctagtaccct	4320
	aagtaaaaac	aggcactgca	taatctgcac	gatctgtgaa	gggaaagaat	ggaatggagc	4380
20	caactgcccc	aagtgtggaa	gacaaggaaa	gcccataaca	tgtggaatga	cactcgcaga	4440
	ctttgaggag	aaacattaca	aaaagatatt	tataagagaa	gaatcttctt	gtcctgtgcc	4500
	ttttgatcct	tcttgccatt	gtaattattt	tcgccacgat	gggcctttca	ggaaagagta	4560
	taaggggttac	gtccaataca	cagccagagg	acaactcttt	ctgaggaacc	taccaattct	4620
	agcgacgaag	atgaagctat	taatgggtgg	aaacctcggc	gcagaaattg	gcgacctgga	4680
25	acatctagga	tgggtactga	gagggccagc	cgtgtgcaaa	aaaattacca	accatgagaa	4740
	gtgccacgta	aacatcatgg	ataagctaac	tgcatTTTTT	ggaatcatgc	ctagaggcac	4800
	gacccctagg	gcacctgtga	ggttccccac	agcactacta	aaagtgagaa	gggggctaga	4860
	gacgggatgg	gcttacacgc	accaaggagg	gatcagctcg	gtagaccatg	tcacagccgg	4920
30	aaaggattta	ctagtgtgtg	acagtatggg	caggaccagg	gttgtctgtc	atagtaacaa	4980
	taagatgact	gatgagactg	agtatggcat	caagaccgac	tcaggggtgc	ccgaagggtgc	5040
	gaggtgttac	gtgctaaacc	cagaagctgt	taacattttct	ggcacaaaag	gagctatggt	5100
	acacctccag	aaaacggggg	gggagttcac	atgtgtcact	gcctcaggga	ccccggcttt	5160
35	cttcgatctg	aaaaatctaa	aaggctggtc	cgggctacca	atttttgaag	catccagtgg	5220
	caggggtggt	ggtaggggtga	aagtcggcaa	gaatgaggat	tccaagccca	ccaaactaat	5280
	gagcggaatc	cagacagtgt	ctaagaacca	gacagaccta	gcggacatcg	taaaaaaatt	5340
	gactagtatg	aacagaggag	agttcaaaca	gataacatta	gccactgggg	caggaaaaac	5400
	tacggaactg	ccaaggtccg	tcatagagga	gatagggagg	cacaaaaggg	tcttagtcct	5460
40	gataccattg	agagcagcag	cagagtcagt	gtatcagtat	atgagagtga	agtacccaag	5520
	tatatctttc	aatttgagaa	taggagatat	gaaggaagg	gacatggcca	ctggtatcac	5580
	ctacgcctca	tatgggtact	tttgtcagct	tcctcagccc	aaactgagag	ctgccatggt	5640
	agagtactca	tatatattct	tagatgagta	ccactgtgct	acacccgagc	aattagcaat	5700
45	aattggaaaag	atacacaggt	ttgctgaaaa	tcttagagtg	gtagcaatga	cagcaacccc	5760
	agctggaacg	gtcacaacga	ctggtcagaa	acacctata	gaggagttca	tagccccaga	5820
	ggtgatgaaa	ggtgaagatc	taggtagtga	atacttggat	attgcagggt	tgaagatacc	5880
	gactgaagag	atgaaaggca	acatgctcgt	gttcgcgcga	actaggaaca	tggcagtaga	5940
50	aacagctaag	aaattgaagg	ctaagggata	caactctgga	tactattaca	gtggggaaaa	6000
	cccagagaag	ttgagggtgg	taacctcgca	atccccgtat	gtggtagtag	ccaccaatgc	6060
	catagagtca	ggtgtgacat	taccagactt	agacacagtt	gtagacactg	gactaaagtg	6120
	tgagaagagg	gtgaggattt	cttcaaaaat	gcccttcatt	gtaacaggag	ttaagagaat	6180
	ggcagtcaca	atcggagagc	aagcccagcg	caggggtaga	gtaggaagag	tcaagccagg	6240
55	taggtactat	aggagtcaag	aaacagcttc	agggtcaaaa	gattaccatt	acgacctact	6300
	gcaagcccag	aggtacggaa	tagaagatgg	aattaatgta	acaaagtcat	tcagggagat	6360
	gaactatgat	tggagccttt	acgaagagga	cagcttgatg	ataactcaac	tcgaggtcct	6420
	taacaacctc	cttatatcag	aagacctgcc	tgccgcagtg	aagaacatca	tggcccggac	6480
60	cgatcaccca	gaaccatac	aactggccta	taacagttat	gaaaaccaa	ttccagtgtc	6540
	gttcccaaag	atcaaaaatg	gtgagggtgac	agacagttat	gagaattaca	catatctcaa	6600
	tgcaagaaaa	ttaggagagg	acgtgccggc	atatgtgtac	gccacagagg	atgaggatct	6660
	agcagtggat	cttctgggta	tggattggcc	ggacccaggc	aaccaacagg	tggtagagac	6720
	agggagggca	ttaaaacaag	taactggctt	atccacagca	gaaaacgccc	tcttgatagc	6780
65	cctattcggc	tacgtcgggt	accagacact	ttcaaaaagg	cacataccca	tgattactga	6840
	catctatata	cttgaagacc	acaggcttga	ggacacaacc	cacctccagt	ttgccccaaa	6900

# ES 2 321 210 T3

	cgctataagg	accgacggca	aggactcaga	gttgaaggaa	ttagctgtgg	gagaccttga	6960
	taaatatgtg	gacgcactgg	tagactactc	caaacaaggg	atgaaattca	tcaaagtcca	7020
	agctgaaaag	gtcagagact	cccagtctac	gaaggaaggc	ttgcaaacca	ttaaggagta	7080
5	tgtggataag	tttatacaat	cactaacaga	gaataaggag	gagatcatca	ggtatggact	7140
	atggggagtt	cacacggcac	tctacaaaag	cttggcagcg	agactggggc	atgaaacagc	7200
	ttttgcaact	ttagtggtaa	aatggttggc	ttttgggggc	gaaacggtat	ctgctcacat	7260
	caagcaagta	gcagttgatc	tagtagtata	ttatatcatc	aacaaaccat	cttttcctgg	7320
10	agatacagag	acccaacaag	aggggaggaa	gtttgtggct	agtcttttta	tatctgcact	7380
	agcaacatac	acatataaaa	cctggaatta	caacaatctg	caacgggttg	tcgaacctgc	7440
	cttagcttac	ctcccatatg	ctacaagtgc	cttgaagttg	ttcacaccca	caagattaga	7500
	gagtgtggtc	atactcagtt	ctacaattta	caagacatac	ctctctataa	ggaagggtaa	7560
15	gagtgcaggc	ttgttaggta	caggcataag	tgcagccatg	gagatcttaa	accaaacc	7620
	aatctcagta	ggtatatctg	tgatgctggg	ggtaggtgcc	atcgccgccc	ataatgcaat	7680
	agaatctagt	gaacagaaaa	gaactttgct	gatgaaggtc	tttgtaaaaa	acttcttaga	7740
	ccaagcagca	acagatgagc	tagtcaaaga	gaaccctgaa	aaaataatca	tggctctatt	7800
	tgaagcagtc	cagaccatag	gaaacccctt	aagactcatc	taccatctgt	acggggtgta	7860
20	ctataagggg	tgggaagcaa	aagaactcgc	agagaaaact	gctggccgca	acttattcac	7920
	attgatcatg	tttgaggcct	ttgagctttt	aggtatggac	tcagaaggaa	agataagaaa	7980
	cttgtcaggc	aactacatac	tggacttaat	cttcaacttg	cataataaat	taaacaaggg	8040
	gctcaaaaaa	ctagtccctg	ggtgggctcc	tgcacctttg	agctgtgatt	ggacaccaag	8100
25	tgatgagaga	ataagcctac	ctcataacaa	ctacttaagg	gtagaaacca	ggtgtccttg	8160
	tggctatgag	atgaaggcaa	taaaaaatgt	tgctggtaaa	ttgacaaaag	ttgaagaaaa	8220
	ggggctcctc	ctatgcagga	atagattagg	gagaggacct	ccaaacttca	aagtaacaaa	8280
	gttctatgat	gataaactga	tagaagtcaa	gccagtagct	aggctagaag	gccagggtga	8340
30	cctctattac	aagggagtaa	cagctaagtt	agactacaac	aatgggaaaag	tactgttagc	8400
	taccaacaag	tgggaggtgg	accacgcttt	cctgaccaga	ctagtaaaga	agcacacagg	8460
	gataggtttt	aaaggtgcat	atttgggtga	ccgaccagac	catcaagatc	ttgtcgatag	8520
	agattgtgca	actataacga	agaactcagt	acagttccta	aaaatgaaga	agggttgccg	8580
	tttcacatat	gacctaacaa	tctctaacct	tgctcaggctt	attgaactag	tccataagaa	8640
35	taattttacaa	gaaagagaga	tccctaccgt	gacagtaact	acttggcttg	catattcttt	8700
	tgtcaatgaa	gacctgggga	ctatcaagcc	tgtattgggg	gagaaagtca	tcccagaacc	8760
	ccccgaggag	ttgagtctcc	aaccaccctg	gagactagtc	accactgaaa	cagcaataac	8820
	cataacaggg	gaggctgaag	tgatgacgac	agggatcaca	ccagtggtag	agatgaaaga	8880
40	agaacctcag	ctggaccacc	agtcaactac	cctaaaggta	gggttgaagg	aagggggaata	8940
	tccaggggcca	ggagttaacc	ctaaccattt	agcagaggtg	atagatgaga	aagatgacag	9000
	gcctttttgtc	ctaactcatg	gtaacaaaag	ttctacctcg	aacagagcaa	gaacggccaa	9060
	gaatatacgg	ctgtacaaaag	gaaacaaccc	aagagagatc	agggatctga	tgagccaagg	9120
45	aagaatatattg	acggttgctc	taaaagagtt	ggaccgggaa	ttaaaagaat	tagtagatta	9180
	caagggggacc	tttctcaata	gggaagcttt	agaagcccta	agcttaggta	agccaatcaa	9240
	gaggaaaacc	acaacagcaa	tgatcaggag	gttaatagag	ccagagggtg	aggaggaact	9300
	accagattgg	ttccaagcgg	aagaacccct	atttttggaa	gcaaaaatac	agaatgactt	9360
	ataccaccta	attggcagtg	tagatagtat	aaaaagcaaa	gcaaagggaat	taggggccac	9420
50	agataacaca	aagatagtga	aggaagttgg	ggctaggacc	tatacgatga	aattgagcag	9480
	ctggagcaca	caagttacaa	aaaaacagat	gagtctagcc	cctctctttg	aagagctggt	9540
	attaaagtgc	cctccatgta	gtaaaatttc	aaagggacat	atggtgtcag	cataccaact	9600
	ggctcaagga	aactgggaac	ccctcgggtg	tggggctctat	atgggaacca	taccagctag	9660
55	gcgtctcaag	atccaccctt	atgaggctta	ccttaaaactc	aaagagctgg	tggaggttga	9720
	atcttctgagg	gccactgcaa	aagaatccat	cataagagaa	cataacacct	ggatcctgcg	9780
	gaaggtgaga	catgaaggga	acctaagaac	caaatcaatg	atcaaccctg	ggaaaatatc	9840
	agatcagcta	tgacagagatg	gacacaaaag	aaacatatat	aataagatca	taggctcaac	9900
60	aatggcctct	gctgggtatta	ggctggagaa	actgccagta	gtccgagccc	aaactgacac	9960
	aaccagtttc	caccaagcca	taagagaaaa	aattgataaa	acagaaaaca	agcagacccc	10020
	tgaattgcat	gaagaactaa	tgaaggtctt	cgactgctta	aagatcccag	agctgaagga	10080
	atcgtatgat	gaagtttcat	gggaacaatt	agaagccggg	ataaaccgta	aggggtgcagc	10140
	aggctatcta	gagagcaaga	acatagggga	agtcctagac	acagagaaac	acatagtaga	10200
65	gcagctgatc	aaggatctga	ggaaggggaa	gaagattagg	tactatgaaa	cagccatccc	10260
	caagaatgag	aagagagacg	tcagcgacga	ctgggaagcc	ggagagtctg	ttgatgaaaa	10320



# ES 2 321 210 T3

```

gaaaccaaga gtaatccagt acccggacgc caaggtgaga ctggccatta caaaagtgat 10380
gtacaaatgg gtaaagcaaa aaccagtggg gataccgggc tatgaaggta aaacacctct 10440
atttgacata ttcaacaaag tgaagaagga atgggattca ttccaggacc ccgtagcagt 10500
5 gagctttgac accaaagcgt gggatacaca agtcaccagt agagacctaa tggtgataaa 10560
ggatatccag aaatattatt tcaagagaag tatacacaaa tttttagata caataacaga 10620
acacatggtg gaggtacctg tcattacagc agacggtgaa gtttacataa ggaatggtca 10680
gaggggtagt ggccaacccg acacaagtgc tggtaatatg atggtgaatg tcctaaccat 10740
10 gatatatgct ttctgtaaaa gtacaggcat accttacagg ggattcagca gagtggcaag 10800
aatccatgtg tgtggtgatg atggcttttt gataacagag agaggactgg gactgaaatt 10860
ctctgagaag ggtatgcaga tattacatga ggccgggaag cccagaaaaa taactgaagg 10920
ggacaaaatg aaagtggcat acagattcga ggacatagag ttttgttccc atactcccgt 10980
gccagtcaga tgggcagata acaccagtag ttacatggca gggaggagca cagccactat 11040
15 actagctaag atggcaacca ggctggattc cagcggagag aggggtagca cagcttatga 11100
gaaggccgta gccttcagct tccttttgat gtactcatgg aatcccgtag ttagaaggat 11160
ctgcttactg gtgtgtgcac agtttcaga aatatcccca tccaaaaaca caataacta 11220
ctaccaaggg gatcccatag ctgctgacag agaagtgata gggaaacagc tgtgtgaact 11280
20 gaaaagaaca ggatttgaga agctggctgg tctgaatttg agtatgacca ctctaggcat 11340
ctggacaaaa catactagta aaagactaat ccaagcctgt gtagaaatag gtaagagaga 11400
aggtacctgg ttagttaatg ctgacagact gattgcagga aagactggga agttttacat 11460
cccaagcact ggtgtcactc tgttgggaaa acactatgag gaaattaact taaagcaaaa 11520
25 ggcggcacaa ccgccgatag agggggttga cagatataag ttgggccccca tagttaatgt 11580
tatcttgaga aggctgaggg tgatgctgat gacagttgcc agcggaaagct ggtgaatccg 11640
tccggagcgt cgtgcctca ctcaaggttt ttaattgtaa atattgtaa tagacagcta 11700
agatatattat ttagttgga tagtaatgca gtgatagtaa atacccaat ttaacactac 11760
30 ctccaatgca ctaagcactt tagctgtgtg aggttaactc gacgtccacg gttggactag 11820
ggaagacctc taacagcccc 11840

```

<210> 12

<211> 3749

35 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial:XIKE-C-NdN

<400> 12

```

40 Met Glu Leu Phe Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala Thr Ser Lys Lys
   1                      5                      10                      15

45 Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met Lys Ile Ala Pro
   20                      25                      30

   Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro Asp Ala Thr Ile
   35                      40                      45

50 Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys Gly Lys Val Arg
   50                      55                      60

55 Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys Pro Pro
   65                      70                      75                      80

   Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala Ile Leu
   85                      90                      95

60 Ala Ala Val Leu Leu Gln Leu Val Thr Gly Glu Asn Ile Thr Gln Trp
   100                      105                      110

65 Asn Leu Met Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Gln Ala Met Phe Leu

```

# ES 2 321 210 T3

	115	120	125	
5	Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu Leu Gly Ile Trp Pro Glu Lys Ile Cys 130 135 140			
	Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Tyr Glu Leu Lys Glu Ile 145 150 155 160			
10	Val Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr Thr Cys Cys Arg 165 170 175			
15	Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys Asn Trp Phe His 180 185 190			
	Ile Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln Asn Asn Leu Thr 195 200 205			
20	Glu Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Tyr Asp Lys 210 215 220			
25	Glu Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp Arg Pro Thr Thr 225 230 235 240			
	Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe Ala Gly Val Ile 245 250 255			
30	Leu Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu Asp Val Leu Phe 260 265 270			
35	Lys Glu His Asp Cys Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr Ala Ile Gln Leu 275 280 285			
	Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg Val Gly Thr Ala 290 295 300			
40	Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Leu Gly Lys Lys 305 310 315 320			
45	Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His Ala Ala Ser Pro 325 330 335			
	Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr Thr Lys Asn 340 345 350			
50	Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile Ile Gly Pro Gly 355 360 365			
55	Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu Met Gly 370 375 380			
60	Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val Val Leu Ser Asp 385 390 395 400			
	Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val Leu His Phe Ala 405 410 415			
65	Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp Lys Asn Gln Leu			

# ES 2 321 210 T3

	420						425						430			
5	Asn	Leu	Thr	Val	Ala	Thr	Thr	Val	Ala	Glu	Val	Ile	Pro	Gly	Thr	Val
			435					440					445			
	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Ile	Arg	Pro	Asp	Trp	Trp	Pro	Tyr
		450					455					460				
10	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Ile	Glu	Glu	Ala	Gly	Gln	Val	Ile	Lys
	465					470					475					480
15	Leu	Met	Leu	Arg	Ala	Ile	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile	Trp	Asn	Ala	Ala
					485					490					495	
	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Phe	Leu	Val	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Gln
20				500					505					510		
	Leu	Ile	Gln	Gly	Leu	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Gly
			515					520					525			
25	Phe	Pro	Glu	Cys	Lys	Glu	Gly	Phe	Gln	Tyr	Ala	Ile	Ser	Lys	Asp	Arg
		530					535					540				
	Lys	Met	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr	Trp	His	Leu
30	545					550					555					560
	Pro	Thr	Lys	Lys	Ile	Val	Asp	Ser	Met	Val	His	Val	Trp	Cys	Glu	Gly
					565					570					575	
35	Lys	Asp	Leu	Lys	Ile	Leu	Lys	Met	Cys	Thr	Lys	Glu	Glu	Arg	Tyr	Leu
			580						585					590		
	Val	Ala	Val	His	Glu	Arg	Ala	Leu	Ser	Thr	Ser	Ala	Glu	Phe	Met	Gln
40			595					600					605			
	Ile	Ser	Asp	Gly	Thr	Ile	Gly	Pro	Asp	Val	Ile	Asp	Met	Pro	Asp	Asp
		610					615					620				
45	Phe	Glu	Phe	Gly	Leu	Cys	Pro	Cys	Asp	Ser	Lys	Pro	Val	Ile	Lys	Gly
	625					630					635					640
	Lys	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Leu	Asn	Gly	Pro	Ala	Phe	Gln	Met	Val	Cys
50					645					650					655	
	Pro	Gln	Gly	Trp	Thr	Gly	Thr	Ile	Glu	Cys	Thr	Leu	Ala	Asn	Gln	Asp
			660						665					670		
55	Thr	Leu	Asp	Thr	Thr	Val	Ile	Arg	Thr	Tyr	Arg	Arg	Thr	Thr	Pro	Phe
			675					680					685			
60	Gln	Arg	Arg	Lys	Trp	Cys	Thr	Tyr	Glu	Lys	Ile	Ile	Gly	Glu	Asp	Ile
		690					695					700				
	Tyr	Glu	Cys	Ile	Leu	Gly	Gly	Asn	Trp	Thr	Cys	Ile	Thr	Gly	Asp	His
65	705					710					715					720
	Ser	Arg	Leu	Lys	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Lys	Cys	Lys	Trp	Cys	Gly	His

# ES 2 321 210 T3

	725							730					735				
5	Asp	Phe	Val	Asn	Ser	Glu	Gly	Leu	Pro	His	Tyr	Pro	Ile	Gly	Lys	Cys	
				740					745					750			
	Met	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Val	Asp	Asp	Thr	Ser	Cys	
			755					760					765				
10	Asp	Arg	Gly	Gly	Val	Ala	Ile	Val	Pro	Ser	Gly	Thr	Val	Lys	Cys	Arg	
		770					775					780					
15	Ile	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Gln	Val	Ile	Ala	Thr	Asn	Asn	Asp	Leu	Gly	
	785					790					795					800	
	Pro	Met	Pro	Cys	Ser	Pro	Ala	Glu	Val	Ile	Ala	Ser	Glu	Gly	Pro	Val	
20					805					810					815		
	Glu	Lys	Thr	Ala	Cys	Thr	Phe	Asn	Tyr	Ser	Arg	Thr	Leu	Pro	Asn	Lys	
				820					825					830			
25	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Arg	Asp	Arg	Tyr	Phe	Gln	Gln	Tyr	Met	Leu	Lys	Gly	
			835					840					845				
	Glu	Trp	Gln	Tyr	Trp	Phe	Asp	Leu	Asp	Ser	Val	Asp	His	His	Lys	Asp	
30		850					855					860					
	Tyr	Phe	Ser	Glu	Phe	Ile	Ile	Ile	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	
	865					870					875					880	
35	Lys	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Leu	Ile	Thr	Tyr	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gln	
					885					890					895		
	Met	Ala	Met	Gly	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Glu	Glu	Ile	Val	Met	Ile	Gly	
40				900					905					910			
	Asn	Leu	Leu	Thr	Asp	Ser	Asp	Ile	Glu	Val	Val	Val	Tyr	Phe	Leu	Leu	
			915					920					925				
45	Leu	Tyr	Leu	Ile	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Ala	Arg	Lys	Trp	Ile	Ile	Leu	
		930					935					940					
	Val	Tyr	His	Ile	Leu	Val	Ala	Asn	Pro	Met	Lys	Thr	Ile	Gly	Val	Val	
50		945				950					955					960	
	Leu	Leu	Met	Leu	Gly	Gly	Val	Val	Lys	Ala	Ser	Arg	Ile	Asn	Ala	Asp	
55					965					970					975		
	Asp	Gln	Ser	Ala	Met	Asp	Pro	Cys	Phe	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Val	Val	
				980					985					990			
60	Ala	Val	Leu	Met	Ile	Ala	Arg	Arg	Glu	Pro	Ala	Thr	Leu	Pro	Leu	Ile	
		995						1000					1005				
	Val	Ala	Leu	Leu	Ala	Ile	Arg	Thr	Ser	Gly	Phe	Leu	Leu	Pro	Ala		
65		1010					1015					1020					
	Ser	Ile	Asp	Val	Thr	Val	Ala	Val	Val	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Leu		

# ES 2 321 210 T3

	1025		1030		1035									
5	Ala Ser Tyr Ile Thr Asp	1040	Tyr Phe Arg Tyr Lys	1045	Lys Trp Leu Gln	1050								
	Leu Leu Phe Ser Leu Ile	1055	Ala Gly Ile Phe Ile	1060	Ile Arg Ser Leu	1065								
10	Lys His Ile Asn Gln Met	1070	Glu Val Pro Glu Ile	1075	Ser Met Pro Ser	1080								
15	Trp Arg Pro Leu Ala Leu	1085	Val Leu Phe Tyr Ile	1090	Thr Ser Thr Ala	1095								
	Ile Thr Thr Asn Trp Asp	1100	Ile Asp Leu Ala Gly	1105	Phe Leu Leu Gln	1110								
20	Trp Ala Pro Ala Val Ile	1115	Met Met Ala Thr Met	1120	Trp Ala Asp Phe	1125								
25	Leu Thr Leu Ile Ile Val	1130	Leu Pro Ser Tyr Glu	1135	Leu Ser Lys Leu	1140								
	Tyr Phe Leu Lys Asn Val	1145	Arg Thr Asp Val Glu	1150	Lys Asn Trp Leu	1155								
30	Gly Lys Val Lys Tyr Arg	1160	Gln Ile Ser Ser Val	1165	Tyr Asp Ile Cys	1170								
35	Asp Ser Glu Glu Ala Val	1175	Tyr Leu Phe Pro Ser	1180	Arg His Lys Ser	1185								
	Gly Ser Arg Pro Asp Phe	1190	Ile Leu Pro Phe Leu	1195	Lys Ala Val Leu	1200								
40	Ile Ser Cys Ile Ser Ser	1205	Gln Trp Gln Val Val	1210	Tyr Ile Ser Tyr	1215								
45	Leu Ile Leu Glu Ile Thr	1220	Tyr Tyr Met His Arg	1225	Lys Ile Ile Asp	1230								
50	Glu Val Ser Gly Gly Ala	1235	Asn Phe Leu Ser Arg	1240	Leu Ile Ala Ala	1245								
	Ile Ile Glu Leu Asn Trp	1250	Ala Ile Asp Asp Glu	1255	Glu Cys Lys Gly	1260								
55	Leu Lys Lys Leu Tyr Leu	1265	Leu Ser Gly Arg Ala	1270	Lys Asn Leu Ile	1275								
60	Val Lys His Lys Val Arg	1280	Asn Glu Ala Val His	1285	Arg Trp Phe Gly	1290								
	Glu Glu Glu Ile Tyr Gly	1295	Ala Pro Lys Val Ile	1300	Thr Ile Ile Lys	1305								
65	Ala Ser Thr Leu Ser Lys		Asn Arg His Cys Ile		Ile Cys Thr Ile									

# ES 2 321 210 T3

	1310		1315		1320									
5	Cys Glu Gly Lys Glu Trp	1325	Asn Gly Ala Asn Cys	1330	Pro Lys Cys Gly	1335								
	Arg Gln Gly Lys Pro Ile	1340	Thr Cys Gly Met Thr	1345	Leu Ala Asp Phe	1350								
10	Glu Glu Lys His Tyr Lys	1355	Lys Ile Phe Ile Arg	1360	Glu Glu Ser Ser	1365								
15	Cys Pro Val Pro Phe Asp	1370	Pro Ser Cys His Cys	1375	Asn Tyr Phe Arg	1380								
	His Asp Gly Pro Phe Arg	1385	Lys Glu Tyr Lys Gly	1390	Tyr Val Gln Tyr	1395								
20	Thr Ala Arg Gly Gln Leu	1400	Phe Leu Arg Asn Leu	1405	Pro Ile Leu Ala	1410								
25	Thr Lys Met Lys Leu Leu	1415	Met Val Gly Asn Leu	1420	Gly Ala Glu Ile	1425								
	Gly Asp Leu Glu His Leu	1430	Gly Trp Val Leu Arg	1435	Gly Pro Ala Val	1440								
30	Cys Lys Lys Ile Thr Asn	1445	His Glu Lys Cys His	1450	Val Asn Ile Met	1455								
35	Asp Lys Leu Thr Ala Phe	1460	Phe Gly Ile Met Pro	1465	Arg Gly Thr Thr	1470								
	Pro Arg Ala Pro Val Arg	1475	Phe Pro Thr Ala Leu	1480	Leu Lys Val Arg	1485								
40	Arg Gly Leu Glu Thr Gly	1490	Trp Ala Tyr Thr His	1495	Gln Gly Gly Ile	1500								
45	Ser Ser Val Asp His Val	1505	Thr Ala Gly Lys Asp	1510	Leu Leu Val Cys	1515								
	Asp Ser Met Gly Arg Thr	1520	Arg Val Val Cys His	1525	Ser Asn Asn Lys	1530								
50	Met Thr Asp Glu Thr Glu	1535	Tyr Gly Ile Lys Thr	1540	Asp Ser Gly Cys	1545								
55	Pro Glu Gly Ala Arg Cys	1550	Tyr Val Leu Asn Pro	1555	Glu Ala Val Asn	1560								
	Ile Ser Gly Thr Lys Gly	1565	Ala Met Val His Leu	1570	Gln Lys Thr Gly	1575								
60	Gly Glu Phe Thr Cys Val	1580	Thr Ala Ser Gly Thr	1585	Pro Ala Phe Phe	1590								
65	Asp Leu Lys Asn Leu Lys		Gly Trp Ser Gly Leu		Pro Ile Phe Glu									

ES 2 321 210 T3

	1595						1600						1605					
5	Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn			
	1610						1615					1620						
10	Glu	Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val			
	1625						1630					1635						
15	Ser	Lys	Asn	Gln	Thr	Asp	Leu	Ala	Asp	Ile	Val	Lys	Lys	Leu	Thr			
	1640						1645					1650						
20	Ser	Met	Asn	Arg	Gly	Glu	Phe	Lys	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly			
	1655						1660					1665						
25	Ala	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile			
	1670						1675					1680						
30	Gly	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala			
	1685						1690					1695						
35	Ala	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Val	Lys	Tyr	Pro	Ser	Ile			
	1700						1705					1710						
40	Ser	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala			
	1715						1720					1725						
45	Thr	Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Leu	Pro			
	1730						1735					1740						
50	Gln	Pro	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Ile	Phe			
	1745						1750					1755						
55	Leu	Asp	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Ile			
	1760						1765					1770						
60	Gly	Lys	Ile	His	Arg	Phe	Ala	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met			
	1775						1780					1785						
65	Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His			
	1790						1795					1800						
70	Pro	Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp			
	1805						1810					1815						
75	Leu	Gly	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Thr			
	1820						1825					1830						
80	Glu	Glu	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Asn			
	1835						1840					1845						
85	Met	Ala	Val	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn			
	1850						1855					1860						
90	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asn	Pro	Glu	Asn	Leu	Arg	Val			
	1865						1870					1875						
95	Val	Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile			

# ES 2 321 210 T3

	1880						1885						1890					
5	Glu 1895	Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro 1900	Asp	Leu	Asp	Thr	Val 1905	Val	Asp	Thr			
10	Gly 1910	Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg 1915	Val	Arg	Ile	Ser	Ser 1920	Lys	Met	Pro			
15	Phe 1925	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys 1930	Arg	Met	Ala	Val	Thr 1935	Ile	Gly	Glu			
20	Gln 1940	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg 1945	Val	Gly	Arg	Val	Lys 1950	Pro	Gly	Arg			
25	Tyr 1955	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr 1960	Ala	Ser	Gly	Ser	Lys 1965	Asp	Tyr	His			
30	Tyr 1970	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln 1975	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu 1980	Asp	Gly	Ile			
35	Asn 1985	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg 1990	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp 1995	Trp	Ser	Leu			
40	Tyr 2000	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met 2005	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu 2010	Val	Leu	Asn			
45	Asn 2015	Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Asp 2020	Leu	Pro	Ala	Ala	Val 2025	Lys	Asn	Ile			
50	Met 2030	Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro 2035	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu 2040	Ala	Tyr	Asn			
55	Ser 2045	Tyr	Glu	Asn	Gln	Ile	Pro 2050	Val	Leu	Phe	Pro	Lys 2055	Ile	Lys	Asn			
60	Gly 2060	Glu	Val	Thr	Asp	Ser	Tyr 2065	Glu	Asn	Tyr	Thr	Tyr 2070	Leu	Asn	Ala			
65	Arg 2075	Lys	Leu	Gly	Glu	Asp	Val 2080	Pro	Ala	Tyr	Val	Tyr 2085	Ala	Thr	Glu			
70	Asp 2090	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Asp 2095	Leu	Leu	Gly	Met	Asp 2100	Trp	Pro	Asp			
75	Pro 2105	Gly	Asn	Gln	Gln	Val	Val 2110	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala 2115	Leu	Lys	Gln			
80	Val 2120	Thr	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala 2125	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu 2130	Ile	Ala	Leu			
85	Phe 2135	Gly	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln 2140	Thr	Leu	Ser	Lys	Arg 2145	His	Ile	Pro			
90	Met 2150	Ile	Thr	Asp	Ile	Tyr	Thr 2155	Leu	Glu	Asp	His	Arg 2160	Leu	Glu	Asp			
95	Thr	Thr	His	Leu	Gln	Phe	Ala	Pro	Asn	Ala	Ile	Arg	Thr	Asp	Gly			



# ES 2 321 210 T3

	2165					2170					2175				
5	Lys	Asp	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Val	Gly	Asp	Leu	Asp	Lys
	2180						2185					2190			
	Tyr	Val	Asp	Ala	Leu	Val	Asp	Tyr	Ser	Lys	Gln	Gly	Met	Lys	Phe
	2195						2200					2205			
10	Ile	Lys	Val	Gln	Ala	Glu	Lys	Val	Arg	Asp	Ser	Gln	Ser	Thr	Lys
	2210						2215					2220			
15	Glu	Gly	Leu	Gln	Thr	Ile	Lys	Glu	Tyr	Val	Asp	Lys	Phe	Ile	Gln
	2225						2230					2235			
	Ser	Leu	Thr	Glu	Asn	Lys	Glu	Glu	Ile	Ile	Arg	Tyr	Gly	Leu	Trp
20	2240						2245					2250			
	Gly	Val	His	Thr	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ser	Leu	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly
	2255						2260					2265			
25	His	Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe
	2270						2275					2280			
	Gly	Gly	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	His	Ile	Lys	Gln	Val	Ala	Val	Asp
30	2285						2290					2295			
	Leu	Val	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Lys	Pro	Ser	Phe	Pro	Gly	Asp
	2300						2305					2310			
35	Thr	Glu	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Arg	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Phe
	2315						2320					2325			
	Ile	Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Thr	Trp	Asn	Tyr	Asn
40	2330						2335					2340			
	Asn	Leu	Gln	Arg	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Tyr	Leu	Pro	Tyr
	2345						2350					2355			
45	Ala	Thr	Ser	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Thr	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser
	2360						2365					2370			
	Val	Val	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile
50	2375						2380					2385			
	Arg	Lys	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Ile	Ser	Ala
	2390						2395					2400			
55	Ala	Met	Glu	Ile	Leu	Asn	Gln	Asn	Pro	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser
	2405						2410					2415			
60	Val	Met	Leu	Gly	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu
	2420						2425					2430			
	Ser	Ser	Glu	Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys
65	2435						2440					2445			
	Asn	Phe	Leu	Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Asn

# ES 2 321 210 T3

	2450		2455		2460									
5	Pro Glu Lys Ile Ile Met	Ala Leu Phe Glu Ala Val	Gln Thr Ile											
	2465	2470	2475											
	Gly Asn Pro Leu Arg Leu	Ile Tyr His Leu Tyr	Gly Val Tyr Tyr											
10	2480	2485	2490											
	Lys Gly Trp Glu Ala Lys	Glu Leu Ala Glu Lys	Thr Ala Gly Arg											
	2495	2500	2505											
15	Asn Leu Phe Thr Leu Ile	Met Phe Glu Ala Phe	Glu Leu Leu Gly											
	2510	2515	2520											
	Met Asp Ser Glu Gly Lys	Ile Arg Asn Leu Ser	Gly Asn Tyr Ile											
20	2525	2530	2535											
	Leu Asp Leu Ile Phe Asn	Leu His Asn Lys Leu	Asn Lys Gly Leu											
	2540	2545	2550											
25	Lys Lys Leu Val Leu Gly	Trp Ala Pro Ala Pro	Leu Ser Cys Asp											
	2555	2560	2565											
	Trp Thr Pro Ser Asp Glu	Arg Ile Ser Leu Pro	His Asn Asn Tyr											
30	2570	2575	2580											
	Leu Arg Val Glu Thr Arg	Cys Pro Cys Gly Tyr	Glu Met Lys Ala											
	2585	2590	2595											
35	Ile Lys Asn Val Ala Gly	Lys Leu Thr Lys Val	Glu Glu Lys Gly											
	2600	2605	2610											
	Ser Phe Leu Cys Arg Asn	Arg Leu Gly Arg Gly	Pro Pro Asn Phe											
40	2615	2620	2625											
	Lys Val Thr Lys Phe Tyr	Asp Asp Asn Leu Ile	Glu Val Lys Pro											
	2630	2635	2640											
45	Val Ala Arg Leu Glu Gly	Gln Val Asp Leu Tyr	Tyr Lys Gly Val											
	2645	2650	2655											
	Thr Ala Lys Leu Asp Tyr	Asn Asn Gly Lys Val	Leu Leu Ala Thr											
50	2660	2665	2670											
	Asn Lys Trp Glu Val Asp	His Ala Phe Leu Thr	Arg Leu Val Lys											
55	2675	2680	2685											
	Lys His Thr Gly Ile Gly	Phe Lys Gly Ala Tyr	Leu Gly Asp Arg											
	2690	2695	2700											
60	Pro Asp His Gln Asp Leu	Val Asp Arg Asp Cys	Ala Thr Ile Thr											
	2705	2710	2715											
	Lys Asn Ser Val Gln Phe	Leu Lys Met Lys Lys	Gly Cys Ala Phe											
65	2720	2725	2730											
	Thr Tyr Asp Leu Thr Ile	Ser Asn Leu Val Arg	Leu Ile Glu Leu											

# ES 2 321 210 T3

		2735					2740					2745				
5	Val	His	Lys	Asn	Asn	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Ile	Pro	Thr	Val	Thr	
		2750					2755					2760				
	Val	Thr	Thr	Trp	Leu	Ala	Tyr	Ser	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Leu	Gly	
		2765					2770					2775				
10	Thr	Ile	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Ile	Pro	Glu	Pro	Pro	
		2780					2785					2790				
	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Gln	Pro	Thr	Val	Arg	Leu	Val	Thr	Thr	Glu	
		2795					2800					2805				
	Thr	Ala	Ile	Thr	Ile	Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Val	Met	Thr	Thr	Gly	
20		2810					2815					2820				
	Ile	Thr	Pro	Val	Val	Glu	Met	Lys	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Asp	His	
		2825					2830					2835				
25	Gln	Ser	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Gly	Leu	Lys	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro	
		2840					2845					2850				
	Gly	Pro	Gly	Val	Asn	Pro	Asn	His	Leu	Ala	Glu	Val	Ile	Asp	Glu	
30		2855					2860					2865				
	Lys	Asp	Asp	Arg	Pro	Phe	Val	Leu	Ile	Ile	Gly	Asn	Lys	Gly	Ser	
		2870					2875					2880				
35	Thr	Ser	Asn	Arg	Ala	Arg	Thr	Ala	Lys	Asn	Ile	Arg	Leu	Tyr	Lys	
		2885					2890					2895				
	Gly	Asn	Asn	Pro	Arg	Glu	Ile	Arg	Asp	Leu	Met	Ser	Gln	Gly	Arg	
40		2900					2905					2910				
	Ile	Leu	Thr	Val	Ala	Leu	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Glu	Leu	Lys	Glu	
		2915					2920					2925				
45	Leu	Val	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Asn	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu	
		2930					2935					2940				
50	Ala	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Ile	Lys	Arg	Lys	Thr	Thr	Thr	Ala	
		2945					2950					2955				
	Met	Ile	Arg	Arg	Leu	Ile	Glu	Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Pro	
55		2960					2965					2970				
	Asp	Trp	Phe	Gln	Ala	Glu	Glu	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Lys	Ile	
		2975					2980					2985				
60	Gln	Asn	Asp	Leu	Tyr	His	Leu	Ile	Gly	Ser	Val	Asp	Ser	Ile	Lys	
		2990					2995					3000				
	Ser	Lys	Ala	Lys	Glu	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Ile	Val	
65		3005					3010					3015				
	Lys	Glu	Val	Gly	Ala	Arg	Thr	Tyr	Thr	Met	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	

# ES 2 321 210 T3

	3020					3025					3030				
5	Ser	Thr	Gln	Val	Thr	Lys	Lys	Gln	Met	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe
	3035					3040					3045				
	Glu	Glu	Leu	Leu	Leu	Lys	Cys	Pro	Pro	Cys	Ser	Lys	Ile	Ser	Lys
	3050					3055					3060				
10	Gly	His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Glu
	3065					3070					3075				
15	Pro	Leu	Gly	Cys	Gly	Val	Tyr	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg
	3080					3085					3090				
20	Leu	Lys	Ile	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Leu
	3095					3100					3105				
	Val	Glu	Val	Glu	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Ala	Lys	Glu	Ser	Ile	Ile
	3110					3115					3120				
25	Arg	Glu	His	Asn	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	Lys	Val	Arg	His	Glu	Gly
	3125					3130					3135				
30	Asn	Leu	Arg	Thr	Lys	Ser	Met	Ile	Asn	Pro	Gly	Lys	Ile	Ser	Asp
	3140					3145					3150				
	Gln	Leu	Cys	Arg	Asp	Gly	His	Lys	Arg	Asn	Ile	Tyr	Asn	Lys	Ile
	3155					3160					3165				
35	Ile	Gly	Ser	Thr	Met	Ala	Ser	Ala	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu
	3170					3175					3180				
40	Pro	Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala
	3185					3190					3195				
	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu
	3200					3205					3210				
45	Leu	His	Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro
	3215					3220					3225				
50	Glu	Leu	Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu
	3230					3235					3240				
	Ala	Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys
	3245					3250					3255				
55	Asn	Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln
	3260					3265					3270				
60	Leu	Ile	Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu
	3275					3280					3285				
65	Thr	Ala	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp
	3290					3295					3300				
	Glu	Ala	Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln

# ES 2 321 210 T3

	3305		3310		3315									
5	Tyr Pro Asp Ala Lys Val	Arg Leu Ala Ile Thr	Lys Val Met Tyr											
	3320	3325	3330											
	Lys Trp Val Lys Gln Lys	Pro Val Val Ile Pro	Gly Tyr Glu Gly											
	3335	3340	3345											
10	Lys Thr Pro Leu Phe Asp	Ile Phe Asn Lys Val	Lys Lys Glu Trp											
	3350	3355	3360											
15	Asp Ser Phe Gln Asp Pro	Val Ala Val Ser Phe	Asp Thr Lys Ala											
	3365	3370	3375											
	Trp Asp Thr Gln Val Thr	Ser Arg Asp Leu Met	Leu Ile Lys Asp											
20	3380	3385	3390											
	Ile Gln Lys Tyr Tyr Phe	Lys Arg Ser Ile His	Lys Phe Leu Asp											
	3395	3400	3405											
25	Thr Ile Thr Glu His Met	Val Glu Val Pro Val	Ile Thr Ala Asp											
	3410	3415	3420											
	Gly Glu Val Tyr Ile Arg	Asn Gly Gln Arg Gly	Ser Gly Gln Pro											
30	3425	3430	3435											
	Asp Thr Ser Ala Gly Asn	Ser Met Leu Asn Val	Leu Thr Met Ile											
	3440	3445	3450											
35	Tyr Ala Phe Cys Lys Ser	Thr Gly Ile Pro Tyr	Arg Gly Phe Ser											
	3455	3460	3465											
	Arg Val Ala Arg Ile His	Val Cys Gly Asp Asp	Gly Phe Leu Ile											
40	3470	3475	3480											
	Thr Glu Arg Gly Leu Gly	Leu Lys Phe Ser Glu	Lys Gly Met Gln											
	3485	3490	3495											
45	Ile Leu His Glu Ala Gly	Lys Pro Gln Lys Ile	Thr Glu Gly Asp											
	3500	3505	3510											
	Lys Met Lys Val Ala Tyr	Arg Phe Glu Asp Ile	Glu Phe Cys Ser											
50	3515	3520	3525											
	His Thr Pro Val Pro Val	Arg Trp Ala Asp Asn	Thr Ser Ser Tyr											
	3530	3535	3540											
55	Met Ala Gly Arg Ser Thr	Ala Thr Ile Leu Ala	Lys Met Ala Thr											
	3545	3550	3555											
60	Arg Leu Asp Ser Ser Gly	Glu Arg Gly Ser Thr	Ala Tyr Glu Lys											
	3560	3565	3570											
	Ala Val Ala Phe Ser Phe	Leu Leu Met Tyr Ser	Trp Asn Pro Val											
	3575	3580	3585											
65	Val Arg Arg Ile Cys Leu	Leu Val Leu Ser Gln	Phe Pro Glu Ile											

# ES 2 321 210 T3

	3590		3595		3600
5	Ser Pro 3605	Ser Lys Asn Thr	Ile 3610	Tyr Tyr Tyr Gln	Gly 3615 Asp Pro Ile
	Ala Ala 3620	Tyr Arg Glu Val	Ile 3625	Gly Lys Gln Leu	Cys 3630 Glu Leu Lys
10	Arg Thr 3635	Gly Phe Glu Lys	Leu 3640	Ala Gly Leu Asn	Leu 3645 Ser Met Thr
15	Thr Leu 3650	Gly Ile Trp Thr	Lys 3655	His Thr Ser Lys	Arg 3660 Leu Ile Gln
	Ala Cys 3665	Val Glu Ile Gly	Lys 3670	Arg Glu Gly Thr	Trp 3675 Leu Val Asn
20	Ala Asp 3680	Arg Leu Ile Ala	Gly 3685	Lys Thr Gly Lys	Phe 3690 Tyr Ile Pro
25	Ser Thr 3695	Gly Val Thr Leu	Leu 3700	Gly Lys His Tyr	Glu 3705 Glu Ile Asn
	Leu Lys 3710	Gln Lys Ala Ala	Gln 3715	Pro Pro Ile Glu	Gly 3720 Val Asp Arg
30	Tyr Lys 3725	Leu Gly Pro Ile	Val 3730	Asn Val Ile Leu	Arg 3735 Arg Leu Arg
35	Val Met 3740	Leu Met Thr Val	Ala 3745	Ser Gly Ser Trp	

40

45

50

55

60

65