

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 873**

51 Int. Cl.:

A61K 39/02 (2006.01)
C07K 14/20 (2006.01)
C07K 16/12 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)
C12N 5/07 (2010.01)
C12N 15/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 18163951 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3360568**

54 Título: **Fragmentos mutantes de OspA y métodos y usos relacionados con estos**

30 Prioridad:

06.07.2012 US 201261668627 P
14.03.2013 US 201313802991

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
04.01.2021

73 Titular/es:

VALNEVA AUSTRIA GMBH (100.0%)
Campus Vienna Biocenter 3
1030 Vienna, AT

72 Inventor/es:

COMSTEDT, PÄR;
LUNDBERG, URBAN;
MEINKE, ANDREAS;
HANNER, MARKUS;
SCHÜLER, WOLFGANG;
WIZEL, BENJAMIN;
REINISCH, CHRISTOPH;
GROHMANN, BRIGITTE y
SCHLEGL, ROBERT

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 800 873 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

Fragmentos mutantes de OspA y métodos y usos relacionados con estos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para la prevención y el tratamiento de la infección por *Borrelia*. Particularmente, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende un fragmento mutante de una proteína de superficie externa A (OspA), un ácido nucleico que codifica la misma, una composición farmacéutica (particularmente para usar como un medicamento en un método de tratamiento o prevención de una infección por *Borrelia*) que comprende el polipéptido y/o el ácido nucleico.

Antecedentes de la invención

La borreliosis de Lyme, o enfermedad de Lyme, es la enfermedad transmitida por garrapatas más reportada comúnmente en Europa y América del Norte. La enfermedad es causada por la espiroqueta de tipo gramnegativo transmitida por artrópodos, *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B. burgdorferi* s.l.), y es una infección que puede afectar múltiples órganos o tejidos, lo que resulta en trastornos cutáneos, cardíacos, musculoesqueléticos y neurológicos. En la mayoría de los países, la borreliosis de Lyme no es una enfermedad de declaración obligatoria y no se dispone de datos exactos con respecto a las tasas de incidentes anuales. En los Estados Unidos, el agente causal es *B. burgdorferi* sensu stricto (*B. burgdorferi* s.s.) y la borreliosis de Lyme se localiza en los estados del noreste, medio Atlántico y norte-centro superior. En 2010, se notificó un total de aproximadamente 30 000 casos de borreliosis de Lyme por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE.UU. En Europa, los principales agentes causantes de la borreliosis de Lyme son *B. afzelii* and *B. garinii*, así como también *B. burgdorferi* s.s. y *B. bavariensis*, que contribuyen en una menor medida en dependencia de la ubicación geográfica. La prevalencia de la borreliosis de Lyme varía considerablemente en diferentes países europeos, con una prevalencia general incrementada de oeste a este. En gran parte de Europa, el número de casos reportados de borreliosis de Lyme ha aumentado desde principios de la década de 1990 (por ejemplo, la República Checa, Estonia, Lituania; ver Borreliosis de Lyme en Europa, informe de la OMS de 2006), y la distribución geográfica de los casos también se ha expandido.

Borrelia pertenece a la familia *Spirochaetaceae*, que se subdivide en los géneros de importancia médica *Treponema*, *Leptospira* y *Borrelia*. *B. burgdorferi* s.l. es una bacteria gramnegativa en forma de espiral, vigorosamente móvil, de aproximadamente 10-20 µm de largo y 0,2-0,5 µm de ancho, que crece en condiciones microaerófilas. La pared celular de las espiroquetas consiste en una membrana citoplasmática rodeada por peptidoglicano y numerosos flagelos y después por una membrana externa débilmente asociada.

La borreliosis de Lyme generalmente ocurre en etapas caracterizadas por diferentes manifestaciones clínicas, con remisiones y exacerbaciones. La etapa 1, infección temprana, consiste en una infección localizada de la piel, seguida en días o semanas por la etapa 2, de infección diseminada, y de meses a años después por la etapa 3, de infección persistente. Sin embargo, la infección es variable; algunos pacientes solo tienen infecciones localizadas de la piel, mientras que otros muestran solo manifestaciones posteriores de la enfermedad, tal como la artritis. Los diferentes síndromes clínicos de la borreliosis de Lyme también son causados por la infección con diversas especies de *B. burgdorferi* s.l. Con mayor frecuencia *B. burgdorferi* s.s. causa manifestaciones articulares (artritis) y problemas cardíacos, *B. afzelii* causa principalmente síntomas dérmicos (eritema migratorio; EM y acrodermatitis crónica atrófica; ACA), mientras que *B. garinii* está implicada en la mayoría de los casos de neuroborreliosis.

Infección localizada: El síntoma más común de la etapa 1 de una infección es el eritema migratorio, que ocurre en el 70-80 % de las personas infectadas. A esta lesión cutánea a menudo le siguen síntomas parecidos a la gripe, tales como mialgia, artralgia, dolor de cabeza y fiebre. Estos síntomas inespecíficos ocurren en el 50 % de los pacientes con eritema migratorio.

Infección diseminada: Durante la etapa 2, las bacterias se mueven al torrente sanguíneo desde el sitio de la infección hasta los tejidos y órganos distales. Los síntomas neurológicos, cardiovasculares y artríticos que ocurren en esta etapa incluyen meningitis, neuropatía craneal y artritis inflamatoria intermitente.

Infección persistente: La etapa 3 de la infección es crónica y ocurre de meses a años después de la picadura de la garrapata. El síntoma más común en América del Norte es la artritis reumatoide, causada por una infección con *B. burgdorferi* s.s. La infección persistente del sistema nervioso central con *B. garinii* causa síntomas neurológicos más graves durante la etapa 3, y una infección persistente de la piel con *B. afzelii* produce acrodermatitis crónica atrófica.

En algunos grupos de riesgo, tales como agricultores, trabajadores forestales, excursionistas, corredores o vacacionistas, las tasas de seroprevalencia e incidencia de enfermedades han aumentado, como en niños menores de 15 años y adultos entre 39 y 59 años, sin preferencia de género. Este aumento en la incidencia de la borreliosis de Lyme se relaciona con cambios en los hábitats forestales; así como también con factores sociales. Los cambios ambientales, tales como la fragmentación de los bosques, llevaron a una brusca reducción de los depredadores de roedores tales como los zorros y las aves de rapiña, lo que a su vez condujo a un aumento en la población de ratones,

con un aumento posterior en la población de garrapatas. Más recientemente, la reforestación irregular ha aumentado el número de venados y, por lo tanto, el número de garrapatas. La expansión suburbana y el uso cada vez mayor de áreas forestales para la recreación, tal como el campismo y el excursionismo a pie, ha llevado a los humanos a un mayor contacto con el mayor número de garrapatas como vectores de *Borrelia*. Todos estos factores juntos han contribuido a una distribución más amplia de *Borrelia* y a una mayor incidencia de borreliosis de Lyme.

Los agentes antimicrobianos son el método principal de tratamiento de la infección por *Borrelia*. El antibiótico usado depende de la etapa de la enfermedad, de los síntomas y de las alergias del paciente a la medicación. La duración del curso de antibióticos depende, además, de la etapa de la enfermedad y de la gravedad de los síntomas. La borreliosis de Lyme en etapas tempranas se trata, típicamente, con tetraciclinas orales, tales como la doxiciclina, y penicilinas semisintéticas, tales como la amoxicilina o la penicilina V. Los trastornos artríticos y neurológicos se tratan con altas dosis de penicilina G intravenosa o ceftriaxona. Hasta el 30 % de los pacientes con borreliosis de Lyme no muestran los síntomas tempranos característicos de infección con *Borrelia*, lo que hace que el diagnóstico y el tratamiento sean problemáticos. El curso de antibióticos puede ser largo (hasta varios meses) y a veces ineficaz y, por lo tanto, se debate en el campo de *Borrelia*, especialmente durante la enfermedad en una etapa tardía. Incluso en el caso de un tratamiento eficaz de *Borrelia*, los pacientes pueden sufrir fatiga debilitante, dolor, o síntomas neurológicos durante años, lo que se conoce como síndrome de la enfermedad de Lyme posterior al tratamiento. En general, el uso de antibióticos puede tener consecuencias indeseables, tales como el desarrollo de resistencia por parte de los microorganismos a los que va dirigido el tratamiento. Finalmente, la terapia con antibióticos puede curar eficazmente la borreliosis de Lyme, pero no proporciona protección contra infecciones posteriores.

Una vacuna monovalente basada en OspA de serotipo 1 (LYMErix™) se aprobó y se comercializa en los EE.UU. para la prevención de la enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi* s.s. Sin embargo, la heterogeneidad en las secuencias de OspA entre diferentes serotipos en Europa y en otros lugares impide la protección eficiente con una vacuna basada en OspA a partir de solo un único serotipo.

Las moléculas de OspA quiméricas que comprenden la porción proximal de un serotipo de OspA, junto con la porción distal de otro serotipo de OspA, al mismo tiempo que conservan las propiedades de reacción antigénicas de ambos polipéptidos parentales, pueden usarse en la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Lyme o la borreliosis (documento WO2011/143617, WO2011/143623). Además, se ha informado la introducción de residuos de cisteína para la inmovilización de fragmentos de OspA y el posterior análisis de la mecánica intramolecular de las subestructuras de proteínas (Hertradi y otros, 2003, J. Mol. Biol. 333: 993-1002).

Actualmente, en el mercado no existe un medicamento preventivo para la borreliosis de Lyme y, por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de desarrollar tal medicamento que pueda proporcionar una protección eficaz contra *Borrelia* que está presente en los EE.UU., Europa y otros lugares, especialmente para el desarrollo de un medicamento que pueda proporcionar protección eficaz contra varios serotipos de *Borrelia* simultáneamente.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un polipéptido que comprende un fragmento de la proteína A de la superficie externa mutante de *Borrelia* (OspA), un ácido nucleico que codifica el mismo, un vector que comprende tal molécula de ácido nucleico, y una célula huésped que comprende tal vector como se define en las reivindicaciones. Además, la invención proporciona un proceso para producir tal polipéptido y un proceso para producir una célula que expresa tal polipéptido. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende tal polipéptido, molécula de ácido nucleico o vector (particularmente para usar como una vacuna o en un método para tratar o prevenir una infección por *Borrelia*).

Los esfuerzos para desarrollar una vacuna de subunidad para la prevención de la borreliosis de Lyme se han enfocado en gran parte en el uso de la proteína A de la superficie externa borrelial (OspA) como un antígeno. La proteína OspA se expresa por la *Borrelia* solamente cuando esta se encuentra en el intestino de la garrapata vector. Por lo tanto, los anticuerpos OspA producidos por la vacunación no combaten las infecciones en el cuerpo, sino que entran en el intestino de la garrapata cuando esta se alimenta de sangre. Allí, los anticuerpos neutralizan las espiroquetas y bloquean la migración de las bacterias desde el intestino medio a las glándulas salivales de la garrapata, la ruta a través de la cual la *Borrelia* ingresa al huésped vertebrado. Por lo tanto, los anticuerpos específicos de OspA evitan la transmisión de *Borrelia* a partir de la garrapata, como vector, al huésped humano.

La forma lipidada de OspA de *B. burgdorferi* s.s., cepa ZS7, junto con hidróxido de aluminio se desarrolló comercialmente como una vacuna contra *Borrelia* (LYMErix™) por SmithKline Beecham, ahora GlaxoSmithKline (GSK) para el mercado estadounidense. Se necesitaron tres dosis de LYMErix™ durante un período de un año para una protección óptima. Después de las dos primeras dosis, la eficacia de la vacuna contra la borreliosis de Lyme fue del 49 %, y después de la tercera dosis del 76 %. Sin embargo, poco después de que LYMErix™ estuviera disponible comercialmente, se retiró del mercado en 2002. Las razones citadas fueron cuestiones de aplicación práctica de la vacuna, por ejemplo, la necesidad de inyecciones de refuerzo cada año o cada dos años, así como también el costo relativamente alto de este enfoque preventivo en comparación con el tratamiento con antibióticos para la infección temprana. Además, existía la preocupación de que LYMErix™ pudiera desencadenar reacciones autoinmunitarias en

un subgrupo de la población debido a la homología de secuencia con una proteína humana, aunque esto nunca se confirmó. Además, esta vacuna no proporcionó protección cruzada contra otras especies de *Borrelia* clínicamente importantes.

5 Por consiguiente, en una modalidad, un objeto de la presente invención fue proporcionar una vacuna mejorada para la prevención de la borreliosis de Lyme. Preferentemente, la vacuna se produce fácilmente al mismo tiempo que es protectora, segura y más efectiva que las terapias existentes y/o proporciona protección contra más de una especie de *Borrelia*.

10 El problema subyacente a la presente invención se resuelve mediante un polipéptido que comprende un heterodímero que comprende dos fragmentos de una proteína A de la superficie externa (OspA) mutante, en donde cada fragmento mutante consiste en un dominio C-terminal de una proteína OspA de *Borrelia* y difiere del correspondiente fragmento de tipo silvestre al menos mediante la introducción de al menos un enlace disulfuro. Específicamente, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende el polipéptido con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 190; o cualquier variante funcional de dicha secuencia de aminoácidos (i) con una identidad de secuencia de al menos 80 %, con mayor preferencia al menos 85 %, incluso con mayor preferencia al menos 90 %, con la máxima preferencia al menos 95 % con respecto a la secuencia de SEQ ID NO: 190, y (ii) con una diferencia en la capacidad protectora (Δpc) entre la variante funcional y el control placebo (negativo) de al menos 50 %, específicamente al menos 60 %, preferentemente al menos 70 %, con mayor preferencia al menos 80 %, incluso con mayor preferencia 90%, incluso con mayor preferencia 95 %, con la máxima preferencia al menos 95 %.

25 Sorprendentemente, se encontró que la introducción de al menos un enlace disulfuro en un fragmento mutante aumenta la capacidad protectora del polipéptido que comprende el fragmento de OspA mutante con respecto a un polipéptido que comprende el fragmento de OspA de tipo silvestre, como se demostró en un modelo de infección *in vivo*. Como se demuestra en los Ejemplos, la introducción de al menos un enlace disulfuro en el fragmento C-terminal de OspA de *B. afzelii* aumentó su capacidad protectora con respecto al fragmento OspA de tipo silvestre sin un enlace disulfuro. Las tablas 2 y 3 proporcionan datos que demuestran la capacidad protectora de los fragmentos mutantes con un enlace disulfuro introducido ("S2D1-5") en comparación con el fragmento de OspA de tipo silvestre ("S2D0"), ya que se infectaron menos animales después de la inmunización con fragmentos mutantes de OspAs en comparación con los fragmentos de OspA de tipo silvestre. Algunos de los fragmentos mutantes de OspA evaluados proporcionaron una protección comparable a la conferida por el antígeno de control positivo, la proteína OspA de longitud completa no lipídada.

Descripción detallada de la invención

35 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende un heterodímero que comprende dos fragmentos de una proteína A de la superficie externa (OspA) mutante, en donde cada fragmento mutante consiste en un dominio C-terminal de una OspA de *Borrelia* y difiere del fragmento correspondiente de tipo silvestre al menos mediante la introducción de al menos un enlace disulfuro. Específicamente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un polipéptido con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 190; o cualquier variante funcional de dicha secuencia de aminoácidos (i) con una identidad de secuencia de al menos 80 %, con mayor preferencia al menos 85 %, incluso con mayor preferencia al menos 90 %, con la máxima preferencia al menos 95 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO: 190 y (ii) con una diferencia en la capacidad protectora (Δpc) entre la variante funcional y el control placebo (negativo) de al menos 50 %, específicamente al menos 60 %, preferentemente al menos 70 %, con mayor preferencia al menos 80 %, incluso con mayor preferencia 90 %, incluso con mayor preferencia 95 %, con la máxima preferencia al menos 95 %. La secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 190 se conoce como Lip-S5D1-S6D1 y comprende un heterodímero de una proteína de fusión de un fragmento de una OspA mutante de serotipo 5 y un fragmento de OspA mutante de serotipo 6, cada fragmento tiene un enlace disulfuro de tipo 1 (ver abajo). Pueden estar presentes uno o más fragmentos mutantes de OspAs adicionales en el polipéptido.

55 El término *B. burgdorferi* s.l. abarca al menos 13 especies de *Borrelia* (Tabla A-1). Estas especies se encuentran en diferentes regiones geográficas y viven en la naturaleza en ciclos enzoóticos que involucran garrapatas del complejo *Ixodes ricinus* (también llamado complejo *Ixodes persulcatus*) y una amplia gama de huéspedes animales. Cuatro especies de *Borrelia* son responsables de la mayoría de las infecciones en humanos: *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. bavariensis* y *B. garinii*. Otras tres especies, *B. lusitaniae*, *B. bissettii* y *B. spielmanii*, se han detectado ocasionalmente en humanos, pero su papel en la borreliosis de Lyme es incierto en la actualidad. Todavía se reportan nuevas especies de *Borrelia*.

Tabla A-1.

Especies patógenas (4)	Principal garrapata como vector	Ubicación
<i>Borrelia burgdorferi</i> (<i>Borrelia burgdorferi</i> s.s.)	<i>Ixodes scapularis</i> <i>Ixodes pacificus</i> <i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i>	Noreste/centro-norte de EE.UU. Oeste de EE.UU. Europa Asia
<i>Borrelia garinii</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i>	Europa Asia
<i>Borrelia afzelii</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i>	Europa Asia
<i>Borrelia bavariensis</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i>	Europa Asia
Especies mínimamente patógenas o no patógenas (9)	Principal garrapata como vector	Ubicación
<i>Borrelia andersonii</i>	<i>Ixodes dentatus</i>	Este de EE.UU.
<i>Borrelia bissettii</i>	<i>Ixodes spinipalpis</i> <i>Ixodes pacificus</i> <i>Ixodes ricinus</i>	Europa, Oeste de EE.UU.
<i>Borrelia valaisiana</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes columnae</i>	Europa y Asia
<i>Borrelia lusitaniae</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa
<i>Borrelia spielmanii</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa
<i>Borrelia aponica</i>	<i>Ixodes ovatus</i>	Japón
<i>Borrelia tanukii</i>	<i>Ixodes tanuki</i>	Japón
<i>Borrelia turdi</i>	<i>Ixodes turdus</i>	Japón
<i>Borrelia sinica</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	China

Como se detalló anteriormente, la proteína A de la superficie externa de *Borrelia* (OspA) es una lipoproteína inmunogénica abundante de *Borrelia* de particular interés debido a su potencial como un candidato vacunal. La OspA de *B. burgdorferi* s.l. es una lipoproteína básica que tiene una masa molecular de aproximadamente 30 kDa y está codificada en un plásmido lineal. Un aspecto importante de la proteína OspA es su lipidación N-terminal; es decir, el residuo de cisteína N-terminal está sustituido con ácidos grasos con una longitud de cadena de entre C14 y C19 con o sin dobles enlaces, una característica que potencia la inmunogenicidad de la proteína OspA. Se ha demostrado que los péptidos sintéticos poco inmunogénicos inducen respuestas de anticuerpos más fuertes cuando están lipidados; por ejemplo, cuando se acoplan covalentemente a Pam₃Cys (Bessler and Jung, Research Immunology (1992) 143:548-552), una sustitución de ácidos grasos que se encuentra en el extremo amino terminal de muchas lipoproteínas bacterianas que se sintetizan con una secuencia señal que especifica la unión de lípidos. Además, se demostró que la porción Pam₃Cys potencia las respuestas inmunitarias a OspA en ratones, parcialmente a través de su interacción con TLR-2 (Yoder, y otros, (2003) Infection and Immunity 71:3894-3900). Por lo tanto, se esperaría que la lipidación de un fragmento C-terminal de OspA potencie la inmunogenicidad y la capacidad protectora del fragmento.

El análisis de los aislados de *B. burgdorferi* s.l. obtenidos en América del Norte y Europa ha revelado que OspA tiene una variabilidad antigénica y que pueden definirse varios grupos distintos en base a la serología. Se han informado AcM anti-OspA que se unen a determinantes antigénicos N-terminales específicos. La cristalografía de rayos X y el análisis de RMN se han usado para identificar dominios hipervariables inmunológicamente importantes en OspA y se ha mapeado el epítipo LA-2 en los aminoácidos C-terminales 203-257 (Ding y otros, Mol. Biol. 302: 1153-64, 2000). Estudios anteriores demostraron que la producción de anticuerpos contra el epítipo LA-2 C-terminal se correlaciona con la inmunidad protectora después de la vacunación con OspA (Van Hoecke y otros, Vaccine (1996) 14(17-18):1620-6 y Steere y otros, N Engl J Med (1998) 339:209-215). Se demostró que los anticuerpos contra LA-2 bloquean la transmisión de *Borrelia* de la garrapata al huésped (Golde y otros, Infect Immun (1997) 65(3):882-889). Estos estudios sugirieron que la porción C-terminal de la proteína OspA puede ser suficiente para inducir inmunidad protectora. Debe notarse que la secuencia de la porción C-terminal de OspA está menos altamente conservada entre los serotipos de *Borrelia* que la porción N-terminal (ver Figura 1).

En base a la información de los estudios descritos anteriormente, junto con otros, en la presente invención se usaron formas truncadas de OspA que comprenden la porción C-terminal (también denominada en la presente descripción "fragmento de OspA" o "monómero"). Estas formas truncadas de OspA demostraron ser menos protectoras que la proteína OspA de longitud completa. Sorprendentemente, sin embargo, se encontró en el curso de la presente invención que la introducción de un enlace disulfuro en la forma truncada (también denominada en la presente

descripción "fragmento de OspA mutante" o "fragmento mutante") supera esta desventaja. Aunque no se limita a un mecanismo específico, se cree que la protección mejorada se debe a una mayor estabilidad del fragmento OspA, como se muestra en los ensayos que miden la estabilidad térmica.

Debido a su relevancia en el campo de la medicina, particularmente para los humanos, *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. bavariensis* y *B. garinii* son de particular interés. A este respecto, estas cuatro especies de *Borrelia* pueden clasificarse adicionalmente de acuerdo con sus serotipos de OspA, que se han determinado mediante análisis con anticuerpos monoclonales específicos para la proteína OspA respectiva. Los serotipos 1-7, que representan la mayoría de las infecciones humanas por *Borrelia*, junto con sus tasas de prevalencia, se muestran en la Tabla A-2 más abajo.

Tabla A-2. Designación de serotipo y prevalencia de *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. bavariensis* y *B. garinii*. La *Borrelia* aislada del líquido cefalorraquídeo humano o de la piel o de las garrapatas como vectores se clasificó en serotipos mediante el sondeo de lisados de células enteras con anticuerpos monoclonales de ratón, cada uno específico para un epítipo particular de OspA (como se describió por Wilske y otros, J. of Clin Microbiol (1993) 31(2):340-350 y presentado por Baxter Bioscience en "Climate change effect on ticks and tick-borne diseases", Brussels, 06 Feb 2009).

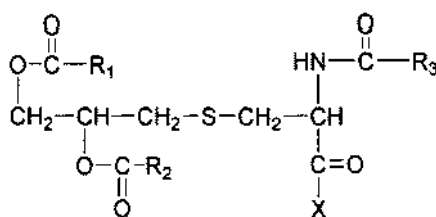
<i>Borrelia</i> sp.	Serotipo OspA definido por las evaluaciones con AcM	Prevalencia de la enfermedad humana	Cepa fuente para secuencia	Seq ID No:
<i>B. burgdorferi</i> s.s.	1	11 %	B31	20
<i>B. afzelii</i>	2	63 %	K78	19
<i>B. garinii</i>	3	1,5 %	PBr	21
<i>B. bavariensis</i>	4	4 %	PBi	22
<i>B. garinii</i>	5	6 %	PHEi	23
<i>B. garinii</i>	6	13 %	DK29	24
<i>B. garinii</i>	7	0,5 %	T25	25

La estructura de la proteína OspA de *B. burgdorferi* s.s. cepa B31 se determinó por Li y otros, (Proc Natl Acad Sci (1997) 94:3584-3589). Se compone de hojas β N-terminal (hojas β 1 a 4) y centrales (hojas β 5 a 14n [parte N-terminal]), hoja de barril 1 (hojas β 14c [parte C-terminal] a 16), hoja de barril 2 (hojas β 17 a 21) y una hélice α C-terminal. El término "dominio C-terminal de OspA" o "dominio C-terminal" o "fragmento de tipo silvestre" o "porción C-terminal" con respecto a OspA como se usa a lo largo de la presente descripción significará la secuencia de aminoácidos C-terminal de OspA, es decir, OspA que carece al menos de la hoja β N-terminal (que incluye las hojas β 1 a 4). En OspA de *B. burgdorferi* s.s. cepa B31, la hoja N-terminal consiste en los aminoácidos 17 a 70 (después de la escisión postraducciona del péptido señal de lipidación de 16 aa de longitud).

De acuerdo con la presente invención, el fragmento OspA C-terminal puede incluir, además, una secuencia señal de lipidación en el extremo N terminal, por ejemplo, la secuencia señal de lipidación de los aminoácidos 1 a 16 de OspA (SEQ ID NO: 14) u OspB (SEQ ID NO: 15) de *B. burgdorferi* s.s. cepa B31, una secuencia de señal de lipidación de *E. coli*, denominada en la presente descripción "señal de lipidación lpp" (SEQ ID NO: 16), o cualquier otra secuencia señal, por ejemplo, como se define más abajo.

La lipidación de una proteína con una secuencia señal de lipidación N-terminal, tales como las presentes en un polipéptido de OspA naciente, se produce en el vector de expresión de *E. coli* por la acción gradual de las enzimas diacilgliceril transferasa, señal peptidasa II y transacilasa, respectivamente. La primera etapa es la transferencia de un diacilglicérido al grupo sulfidrilo de la cisteína de la prolipoproteína no modificada, seguido de la escisión del péptido señal por la peptidasa señal II y, finalmente, la acilación del grupo α -amino de la cisteína N-terminal de la apolipoproteína. El resultado es la colocación de un lípido y un grupo de glicerol sustituido con dos lípidos adicionales en el residuo de cisteína N-terminal del polipéptido. La secuencia señal de lipidación, que se escinde durante la lipidación, no está presente en la secuencia final del polipéptido.

De acuerdo con la presente invención, el fragmento de OspA mutante puede ser una proteína lipidada, además una lipoproteína, en donde las porciones lipídicas, junto con el grupo glicerol, también se denominan "Lip". De acuerdo con la invención, Lip comprende de uno a tres lípidos tales como alquilo C₁₄₋₂₀ y/o alquenilo C₁₄₋₂₀ unidos a un glicerol y la cisteína N-terminal del polipéptido de la invención, o preferentemente, en donde Lip es una porción de la fórmula (I) más abajo,



Fórmula (I)

en la que uno de R_1 , R_2 o R_3 es alquilo o alqueno $\text{C}_{14}\text{-C}_{20}$, y cada uno de los otros, es independientemente alquilo $\text{C}_{14}\text{-C}_{20}$ o alqueno $\text{C}_{14}\text{-C}_{20}$ y X es una secuencia de aminoácidos unida al residuo de cisteína que se muestra en la Fórmula (I). Con mayor preferencia, Lip más la cisteína N-terminal del polipéptido es N-palmitoil-S-(2RS)-2,3-bis-(palmitoiloxi)propil cisteína (denominada en la presente descripción como "Pam₃Cys") y se conecta a través del C carbonilo de la cisteína a dicha secuencia de aminoácidos de la invención. En la Fórmula (I) anterior R_1 , R_2 y R_3 podrían ser porciones palmitoil y X es una secuencia de aminoácidos unida al residuo de cisteína.

De acuerdo con la presente invención, y a menos que se defina lo contrario, el dominio C-terminal de una OspA de una cepa B31 distinta de *B. burgdorferi* s.s. se define por (i) carecer al menos de los aminoácidos 17 a 70 y/o (ii) por carecer al menos del dominio N-terminal homólogo a los aminoácidos 17 a 70 de OspA de *B. burgdorferi* s.s. B31. Además, el dominio C-terminal de OspA de acuerdo con la presente invención puede carecer, además, de porciones adicionales de la hoja central como lo definido por Li y colaboradores, (Li y otros, arriba), particularmente cadenas adicionales tales como las porciones de aminoácidos de los aminoácidos 17 a 82, 93, 105, 118 o 119, preferentemente, 17 a 129, con mayor preferencia 1 a 125, 1 a 129 o 1 a 130 de cualquier *Borrelia*, particularmente *B. burgdorferi* s.s. B31, o porciones homólogas de una proteína OspA de una *Borrelia* sp. distinta de *B. burgdorferi* s.s. B31.

En el contexto de la presente invención, el dominio C-terminal de OspA también se denomina "fragmento OspA" o "fragmento de OspA".

El "fragmento mutante" en el contexto del polipéptido de la presente invención y como se usa a lo largo de la presente descripción significará el fragmento C-terminal de OspA, como se definió anteriormente, que difiere del fragmento de tipo silvestre cuanto menos, por al menos dos cisteínas introducidas que pueden formar un enlace disulfuro. Sin estar vinculado a esa teoría, se supone que el enlace disulfuro estabiliza el fragmento en una conformación conducente a la inducción de la unión del anticuerpo. El plegamiento del fragmento C-terminal de OspA de tipo silvestre muestra una estabilidad reducida a la temperatura en comparación con la proteína de longitud completa (Koide y otros, Structure-based Design of a Second-generation Lyme Disease Vaccine Based on a C-terminal Fragment of *Borrelia burgdorferi* OspA, J. Mol. Biol. (2005) 350:290-299). Para la presente invención, la secuencia del dominio C-terminal de OspA de *B. burgdorferi* s.s. B31 se analizó *in silico* para determinar las posiciones de los enlaces disulfuro introducidos que pueden potenciar la estabilidad del plegamiento de este dominio C-terminal. Los resultados del análisis se han transferido a fragmentos de OspA homólogos de otras especies de *Borrelia* con el supuesto de que el plegamiento está conservado entre las especies.

Típicamente, el enlace disulfuro puede introducirse mediante la introducción de uno o más residuos de cisteína, en donde se forma un enlace disulfuro (puente S-S) entre los grupos tiol de dos residuos de cisteína. Solo se necesita introducir un residuo de cisteína si se forma un enlace disulfuro con un residuo de cisteína presente en el fragmento de tipo silvestre. La una, o preferentemente dos, cisteína(s) pueden introducirse mediante adición de aminoácidos o, preferentemente, sustitución.

El fragmento de OspA mutante puede comprender, además, mutaciones adicionales en relación con el tipo silvestre. Como se detalló anteriormente, la estructura y la superficie del dominio de OspA son conocidas en la técnica. Por consiguiente, el fragmento mutante puede comprender mutaciones adicionales, particularmente en sitios que no están en la superficie de la proteína y/o que no participan en la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, no afectan la capacidad antigénica. Estos pueden incluir una o más delecciones de aminoácidos, particularmente delecciones pequeñas (por ejemplo, hasta 10 aminoácidos), una o más adiciones de aminoácidos (particularmente en los extremos C- o N-terminal), una o más sustituciones de aminoácidos, particularmente una o más sustituciones conservadoras de aminoácidos. Los ejemplos de sustituciones conservadoras de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los que se enumeran más abajo:

	Ala	Ser	Leu	Ile; Val
	Arg	Lys	Lys	Arg; Gln; Asn
5	Asn	Gln; His	Met	Leu; Ile
	Asp	Glu	Phe	Met; Leu; Tyr
	Cys	Ser	Ser	Thr
	Gln	Asn	Thr	Ser
	Glu	Asp	Trp	Tyr
10	His	Asn; Gln	Tyr	Trp; Phe
	Ile	Leu, Val	Val	Ile; Leu

Las mutaciones preferidas incluyen cambios en porciones seleccionadas del fragmento, por ejemplo, en donde la secuencia con similitud de secuencia con el antígeno asociado a la función de leucocitos humanos (hLFA-1), que existe en *B. burgdorferi* s.s., se modifica, por ejemplo, se sustituye por una secuencia homóloga de una proteína OspA de otra *Borrelia* sp. La racionalidad de esta modificación es reducir el riesgo de inducir reacción cruzada inmunológica con proteínas humanas. Además, es posible la adición de una secuencia señal para la lipidación en el fragmento final o intermedio, o la adición de una proteína marcadora (*por ejemplo*, para identificación o purificación).

En algunas modalidades, el fragmento de OspA mutante tiene una secuencia de aminoácidos que tiene 60 %, preferentemente al menos 70 %, con mayor preferencia al menos 80 %, con mayor preferencia 85 %, con mayor preferencia 90 %, incluso con mayor preferencia 95 % de identidad de secuencia con el fragmento de tipo silvestre. En otra modalidad, la secuencia difiere en como máximo 10 %, como máximo 9 %, como máximo 8 %, como máximo 7 %, como máximo 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, con la máxima preferencia como máximo 1 %, debido a una adición, delección o sustitución de la secuencia.

La identidad, como se conoce en la técnica y como se usa en la presente descripción, es la relación entre dos o más secuencias de polipéptidos, como se determina mediante la comparación de las secuencias. En la técnica, identidad significa, además, el grado de relación de secuencia entre secuencias de polipéptidos o polinucleótidos, según sea el caso, como se determina por la coincidencia entre las cadenas de tales secuencias. La identidad puede calcularse fácilmente. Si bien existen varios métodos para medir la identidad entre dos polinucleótidos o dos secuencias de polipéptidos, el término es bien conocido por los expertos en la técnica (por ejemplo, *Sequence Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press, 1987). Los métodos preferidos para determinar la identidad están diseñados para proporcionar la mayor coincidencia entre las secuencias evaluadas. Los métodos para determinar la identidad están codificados en programas de computadora. Los métodos de programa de computadora preferidos para determinar la identidad entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, el paquete de programa GCG (Devereux, J. y otros, 1984), BLASTP, BLASTN, y FASTA (Altschul, S. y otros, 1990).

En contraste con el fragmento de OspA mutante, el "fragmento de tipo silvestre" en el contexto de la presente invención se refiere a un fragmento de una OspA de origen natural de *Borrelia*. El fragmento de tipo silvestre se obtiene mediante delecciones N-terminal, pero no comprende delecciones internas (excepto de secuencias señal como se detalla en la presente descripción) o mutaciones. En relación con el fragmento de OspA mutante, el fragmento de tipo silvestre consiste en una parte idéntica de la OspA (longitud idéntica y la misma cepa de OspA, etcétera) y difiere solo en las mutaciones detalladas anteriormente, particularmente en la introducción de al menos un enlace disulfuro o la sustitución de una secuencia con homología humana, por ejemplo, hLFA-1 (ver anteriormente).

De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, el polipéptido de la presente invención no comprende o consiste en el polipéptido OspA de longitud completa que tiene al menos un enlace disulfuro introducido.

En una modalidad de la presente invención, el fragmento de OspA mutante puede diferir del fragmento de tipo silvestre respectivo solo por la introducción de al menos un enlace disulfuro, preferentemente exactamente uno.

Un polipéptido es un polímero lineal único de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, en algunos casos, además, por enlaces disulfuro. De acuerdo con la presente invención, el polipéptido puede comprender una o más modificaciones postraduccionales; es decir, un grupo funcional bioquímico adjunto, tal como un acetato, fosfato, lípidos o hidratos de carbono unidos, preferentemente un lípido o lípidos unido a la cisteína N-terminal junto con un glicerol, con mayor preferencia de 1 a 3 porciones alquilo o alquienilo C₁₄-C₂₀, incluso con mayor preferencia de 1 a 3 grupos palmitoilo, con la máxima preferencia tres grupos palmitoilo (Pam₃).

De acuerdo con la presente invención, el polipéptido de la presente invención comprende los fragmentos mutantes de OspA como se define en las reivindicaciones. De acuerdo con la presente invención, este no comprende (i) la hoja N-terminal como se definió anteriormente y (ii) opcionalmente una o más cadenas adicionales de la hoja central como se definió anteriormente. Sin embargo, el polipéptido puede comprender una o más secuencias funcionales tales como una secuencia señal, *por ejemplo*, una secuencia señal de lipidación o una modificación postraduccional, tal como la lipidación.

En una modalidad adicional de la presente invención, el polipéptido de la presente invención consiste en (i) dos o más fragmentos mutantes de OspA, opcionalmente unidos por enlazadores, *por ejemplo*, como se define más abajo y (ii) opcionalmente uno o más aminoácidos heterólogos con respecto a OspA, particularmente una secuencia señal y (iii) opcionalmente una modificación postraducciona, tal como la lipidación.

El polipéptido de la presente invención tiene capacidad protectora. Como se detalla anteriormente, la introducción de un enlace disulfuro en los fragmentos mutantes de OspA aumenta la capacidad protectora del polipéptido con respecto a un polipéptido que comprende el fragmento respectivo sin el enlace o enlaces disulfuro. En algunas modalidades, la capacidad protectora se incrementa en al menos 10 %, con mayor preferencia en al menos 20 %, con mayor preferencia en al menos 30 %, con mayor preferencia en al menos 40 %, con mayor preferencia en al menos 50 %, con mayor preferencia en al menos 60 %, con mayor preferencia en al menos 70 %, con mayor preferencia en al menos 80 %, incluso con mayor preferencia en al menos 90 % con respecto a un polipéptido que comprende el fragmento respectivo sin el enlace o enlaces disulfuro.

El término capacidad protectora describe la capacidad de proteger a un sujeto contra una infección por *Borrelia*. Con respecto al polipéptido de la invención, la capacidad protectora se refiere a la capacidad del polipéptido para inducir una respuesta inmunitaria que protege a un sujeto contra una infección por *Borrelia*. La capacidad protectora puede evaluarse mediante la administración del polipéptido a un sujeto de manera que induzca una reacción inmunitaria contra el polipéptido. A partir de entonces, el sujeto puede ser retado con *Borrelia*. La reacción del sujeto a la infección se controla. Particularmente, puede determinarse la presencia de *Borrelia* en el sujeto. Por ejemplo, el polipéptido es protector si no puede detectarse *Borrelia* en el sujeto. La presencia de *Borrelia* puede determinarse mediante la detección de ácidos nucleicos específicos de *Borrelia* (*por ejemplo*, mediante PCR) o anticuerpos específicos contra *Borrelia* (*por ejemplo*, mediante ELISA o transferencia Western) o mediante la detección de la propia *Borrelia* (*por ejemplo*, mediante el cultivo de órganos o tejidos en medio de crecimiento y posteriormente se verifica la presencia de *Borrelia* mediante microscopía). En particular, la capacidad protectora ("pc"), informada como un porcentaje, para una dosis particular se define de la siguiente manera:

$$pc (\%) = [(número\ total\ de\ sujetos\ evaluados - número\ de\ sujetos\ infectados\ con\ Borrelia) / número\ total\ de\ sujetos\ evaluados] \times 100$$

Las diferencias en la capacidad protectora (Δpc) pueden determinarse, *por ejemplo*, mediante la comparación de la capacidad protectora (pc) de un fragmento de OspA mutante con un enlace o enlaces disulfuro (pc [con enlace]) con respecto a la capacidad protectora de un fragmento de OspA sin un enlace o enlaces disulfuro (pc [sin enlace]). De acuerdo con la presente invención, los polipéptidos para compararse difieren solamente en la introducción de al menos un enlace disulfuro. El cambio en la capacidad protectora (Δpc) por la introducción del enlace(s) disulfuro se determina de la siguiente manera:

$$\Delta pc = (pc [muestra] - pc [control])$$

por ejemplo, $\Delta pc = (pc [con\ enlace] - pc [sin\ enlace])$

Si Δpc es mayor que cero (> 0), suponiendo que todos los demás parámetros (*por ejemplo*, la dosis y el ensayo) son los mismos, entonces la capacidad protectora de la muestra (*por ejemplo*, el fragmento de OspA mutante con un enlace(s) disulfuro) es mejor que la capacidad protectora del control (*por ejemplo*, el fragmento de OspA sin un enlace(s) disulfuro). Por el contrario, si Δpc es menor que cero (< 0) y suponiendo que todos los demás parámetros (*por ejemplo*, la dosis y el ensayo) son los mismos, entonces la capacidad protectora de la muestra (*por ejemplo*, el fragmento de OspA mutante con un enlace(s) disulfuro) es menor que la capacidad protectora de la comparación (*por ejemplo*, el fragmento de OspA sin un enlace(s) disulfuro).

Preferentemente, el polipéptido de la presente invención se evalúa por su capacidad protectora mediante un ensayo de reto *in vivo* en donde los ratones inmunizados con el polipéptido de la invención o con un control de placebo se retan con *Borrelia* introducida en los sujetos inmunizados con una aguja hipodérmica (Método de Reto con Aguja) o mediante la introducción de una garrapata como vector (Método de Reto con Garrapata).

El Método de Reto con Aguja se realiza para la cepa de *Borrelia* conveniente (*por ejemplo*, *B. burgdorferi*, cepa N40) mediante la introducción subcutánea de *Borrelia* en una dosis entre 20 y 50 veces la Dosis Infecciosa (ID)₅₀ a ratones inmunizados con dicho primer polipéptido del primer aspecto o con un control apropiado de placebo (negativo), tal como tampón o adyuvante solo y mediante la comparación de las tasas de infección en los ratones retados. La ID₅₀ se define como la dosis en la que se infecta el 50 % de los ratones retados. La dosis de *Borrelia* se mide en número de bacterias. La dosis de reto puede variar ampliamente y depende de la cepa; *por lo tanto*, la virulencia de la cepa primero debe evaluarse mediante experimentos de reto para la determinación de la ID₅₀. Cuatro semanas después de la prueba del reto con aguja, se recolectan sangre y tejidos para los métodos de lectura con el propósito de determinar el estado de la infección. Estos métodos de lectura pueden ser, *por ejemplo*, ELISA VIsE en suero o qPCR en tejidos recolectados para la identificación de *Borrelia*, como se describe en la presente descripción, u otros métodos. El Método de Reto con Garrapata se realiza mediante la aplicación de al menos una ninfa de garrapata (*por ejemplo*, *I.*

ricinus) infectada con *Borrelia* (por ejemplo, *B. afzelii*, cepa IS1), a un ratón que se inmunizó con dicho primer polipéptido del primer aspecto; y b) mediante la aplicación de al menos una ninfa de garrapata infectada a un segundo ratón que se inmunizó con dicho segundo polipéptido del primer aspecto; y c) mediante la comparación de las tasas de infección en los dos ratones, generalmente seis semanas después del reto. Preferentemente, el ensayo o evaluación se realiza con un grupo de ratones por polipéptido a evaluar. Una prueba adecuada se describe, y además, se ilustra en los Ejemplos. La evaluación del estado de infección puede hacerse mediante el uso de un ELISA VIsE en suero o qPCR en tejidos recolectados, o mediante el uso de otros métodos adecuados.

En una modalidad preferida de la presente invención, los productos de la invención tales como, por ejemplo, los polipéptidos de la invención que comprenden los fragmentos mutantes de OspA con un enlace o enlaces disulfuro administrados 3 veces a un sujeto a una dosis de 30 µg, preferentemente 10 µg, preferentemente 5,0 µg, preferentemente 1,0 µg, preferentemente 0,3 µg o menos tienen una capacidad protectora de 50 % o más, preferentemente 60 % o más, con mayor preferencia 70 % o más, con mayor preferencia 80 % o más, con mayor preferencia 90 % o más, incluso con mayor preferencia 95 % o más, con la máxima preferencia 99 % o más. En una modalidad, la capacidad protectora se evalúa en un método de reto in vivo, preferentemente un Método de Reto con Garrapata, con mayor preferencia un Método de Reto con Aguja, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos. Se ha observado sorprendentemente que la inmunización con un fragmento de OspA mutante de un serotipo puede proporcionar protección cruzada contra otro serotipo diferente (Ejemplo 4, Tabla 4). En base a este hallazgo, podría anticiparse que la dosis de polipéptido de la presente invención podría reducirse aún más.

En una modalidad preferida, la diferencia en la capacidad protectora (Δpc) entre los polipéptidos de la invención que comprenden los fragmentos mutantes de OspA con un enlace o enlaces disulfuro y el control placebo (negativo) es al menos 50 %, específicamente al menos 60 %, preferentemente al menos 70 %, con mayor preferencia al menos 80 %, incluso con mayor preferencia 90 %, incluso con mayor preferencia 95 %, con la máxima preferencia al menos 95 %, cuando se administra 3 veces a un sujeto a una dosis de 30 µg, preferentemente 10 µg, preferentemente 5,0 µg, preferentemente 1,0 µg, preferentemente 0,3 µg o menos.

En una modalidad preferida de la presente invención, el dominio C-terminal se define como un fragmento que consiste en al menos los 150 aminoácidos C-terminales de la proteína OspA. En una modalidad, el dominio C-terminal tiene una longitud de entre 140 y 152 aminoácidos. En una modalidad adicional, el dominio C-terminal consiste en no más de los últimos 152 aminoácidos de la proteína OspA, preferentemente, los últimos 151 aminoácidos, con mayor preferencia los últimos 150 aminoácidos. En una modalidad alternativa, el dominio C-terminal consiste en no menos de los últimos 140 aminoácidos de la proteína OspA, preferentemente, los últimos 141 aminoácidos, preferentemente, los últimos 142 aminoácidos, con la máxima preferencia los últimos 143 aminoácidos. Los últimos aminoácidos de la proteína OspA se definen en la presente descripción como la secuencia de aminoácidos contigua más hacia el extremo C terminal de la proteína OspA.

En otra modalidad, el dominio C-terminal de una proteína OspA de *Borrelia* comprende, esencialmente comprende o consiste en (i) los aminoácidos desde la posición 126, 131 o 130 hasta la posición 273 de la OspA de *B. afzelii*, cepa K78 o (ii) el dominio homólogo a los aminoácidos de OspA de una cepa de *Borrelia* distinta de *B. afzelii*, cepa K78.

El polipéptido de la presente invención puede comprender o comprender esencialmente o consistir en (i) dos o más de estos fragmentos mutantes, opcionalmente unidos por enlazadores, *por ejemplo*, como se define a continuación y (ii) opcionalmente uno o más aminoácidos heterólogos con respecto a OspA, particularmente una secuencia o sitio señal para una modificación postraducciona tal como la lipidación y (iii) opcionalmente una modificación postraducciona, tal como la lipidación.

De acuerdo con la presente invención, el polipéptido de la presente invención puede comprender o comprender esencialmente o consistir en los elementos tal como se definen en la presente descripción, particularmente los dos o más fragmentos mutantes de OspA y opcionalmente uno o más elementos adicionales tales como el dominio homólogo, un péptido enlazador, una secuencia señal o un sitio para la lipidación. "Comprender esencialmente" en este contexto significa que el (los) elemento(s) pueden tener algunos cambios menores de aminoácidos con respecto a las secuencias anteriores, tales como adiciones, sustituciones o deleciones de aminoácidos, preferentemente relacionadas a lo sumo 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de los aminoácidos de los elementos como se define en la presente descripción.

De acuerdo con la presente invención, se introduce al menos un enlace disulfuro en un fragmento de OspA. Esto puede lograrse, preferentemente, mediante la introducción en el fragmento de al menos 1 o 2 cisteína(s), particularmente 2 cisteínas, para permitir la formación del al menos un enlace disulfuro. Solo se puede introducir una cisteína, si otra cisteína en el fragmento está disponible para un enlace disulfuro. Sin embargo, preferentemente, se introducen dos cisteínas. La(s) cisteína(s) se introducen por adición o sustitución de aminoácidos, preferentemente, por sustitución. En caso de adición, la cisteína se inserta en la secuencia de aminoácidos entre dos aminoácidos, mientras que en caso de sustitución, un aminoácido se sustituye con la cisteína.

La OspA puede ser de cualquier cepa de *Borrelia*, particularmente de las especificadas en la presente descripción, tales como *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. andersoni*, *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitanae*, *B. spielmanii*,

B. japonica, *B. tanukii*, *B. turdi* o *B. sinica*, *B. bavariensis*, preferentemente de *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. bavariensis* o *B. garinii*. Preferentemente, la OspA es de *B. afzelii*, particularmente la cepa K78, OspA de serotipo 2 (SEQ ID NO: 19); *B. burgdorferi* s.s., particularmente la cepa B31, OspA de serotipo 1 (SEQ ID NO: 20); *B. garinii*, particularmente la cepa PBr, OspA de serotipo 3 (SEQ ID NO: 21); *B. bavariensis*, particularmente la cepa PBi, OspA de serotipo 4 (SEQ ID NO: 22); *B. garinii*, particularmente la cepa PHei, OspA de serotipo 5 (SEQ ID NO: 23); *B. garinii*, particularmente la cepa DK29, OspA de serotipo 6 (SEQ ID NO: 24) o *B. garinii*, particularmente la cepa T25, OspA de serotipo 7 (SEQ ID NO: 25). Las secuencias de aminoácidos de estas proteínas OspA (de longitud completa) se dan más abajo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla A-3. Números de acceso de secuencias de OspA de cepas seleccionadas de especies de *Borrelia*. Abreviaturas: **Baf**=*Borrelia afzelii*, **Bbu**=*Borrelia burgdorferi* s.s., **Bga**=*Borrelia gannii*, **Bsp**=*Borrelia spielmanii*, **Bbi**=*Borrelia bissettii*, **Bva**=*Borrelia valaisiana*, **Btu**=*Borrelia turicatae*, **Bdu**=*Borrelia duttonii*, **Biu**=*Borrelia lusitanae*, **Bja**=*Borrelia japonica*, **gb**=GenBank, **emb**=EMBL, **tr**=UniProt/Tremble, **sp**=UniProt/Swissprot, **prf**=Fundación para la Investigación de Proteínas, **dbj**=Banco de datos de ADN de Japón (DDBJ), **pdb**=Banco de Datos de Proteínas, **db**=base de datos

Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version
Bbu_156a (serotipo 1)	gb ACL33776.1	Bbu_K48	emb CAA44492.1	Bga_Mng4702	gb ABF29559.1
Baf_K78 (serotipo 2)	emb CAA49828.1	Bbu_N40	gb ACS94765.1	Bga_N34	emb CAB64763.1
Bga_PBr (serotipo 3)	emb CAA56549.1	Bbu_POA3N6.1	sp P0A3N6.1	Bga_Nov1006	gb ACD02016.1
Bga_PBi (serotipo 4)	emb CAA56550.1	Bbu_PBo	emb CAA56468.1	Bga_Nov105	gb ABF29551.1
Bbu_PHei (serotipo 5)	tr Q06228	Bbu_PBre	emb CAA59742.1	Bga_Nov14506	gb ACD02013.1
Bbu_DK29 (serotipo 6)	emb CAA45010.1	Bbu_PHei	emb CAA56544.1	Bga_Nov14606	gb ACD02017.1
Bga_T25 (serotipo 7)	emb CAA56547.1	Bbu_PKa	emb CAA56467.1	Bga_Nov2005	gb ABF29553.1
Baf_ACA-1	gb ACJ73559.1	Bbu_PKo	emb CAA46550.1	Bga_Nov2006	gb ACD02018.1
Baf_K78	(secuenciado)	Bbu_Poti_B1	emb CAB64754.1	Bga_Nov3305	gb ABF29554.1
Baf_Khab_625	gb AAR96311.1	Bbu_Poti_B2	emb CAB64755.1	Bga_Nov405	gb ABF29552.1
Baf_Khab2-Sakh	gb AAP94134.1	Bbu_Poti_B3	emb CAB64756.1	Bga_Nov7006	gb ACD02014.1
Baf_Khab470	gb AA091923.1	Bbu_PTro	emb CAA56471.1	Bga_Nov9906	gb ACD02015.1
Baf_Khab505	gb AA091925.1	Bbu_PWudl	emb CAA56469.1	Bga_PBi	gb AAT93773.1
Baf_LU192	(secuenciado, parcial)	Bbu_PWudl/6	emb CAA56470.1	Bga_PBr	emb CAA56549.1
Baf_Mng3602	gb ABF29573.1	Bbu_PWudl	emb CAA56546.1	Bga_Q1HLH6	gb ABF29564.1
Baf_Mng4302	gb ABF29574.1	Bbu_Q04851.1	sp Q04851.1	Bga_T25	emb CAA56547.1
Baf_Mng6702	gb ABF29578.1	Bbu_Q04968.1	sp Q04968.1	Bga_Tlsl	emb CAA59727.1

Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version
Baf_Mng702	gb ABF29572.1	Bbu_Q09086.1	sp Q09086.1	Bga_TN	emb CAA56545.1
Baf_Nov1105	gb ABF29569.1	Bbu_Q09087.1	sp Q09087.1	Bga_Tom1003	gb ABF29564.1
Baf_Nov11506	gb ACD02019.1	Bbu_Q44738	tr Q44738	Bga_Tom1805	gb ABF29567.1
Baf_Nov3005	gb ABF29570.1	Bbu_Q44956	emb CAA56937.1	Bga_Tom203	gb ABF29562.1
Baf_P0A3N7.1	sp P0A3N7.1	Bbu_Q44962	dbj BAA06133.1	Bga_Tom2903	gb ABF29565.1
Baf_PHo	emb CAA59724.1	Bbu_Q45039	emb CAR95556.1	Bga_Tom3005	gb ABF29568.1
Baf_PKo	gb ABH02138.1	Bbu_Q45040	tr Q45040	Bga_Tom303	gb ABF29563.1
Baf_PLe	emb CAA59970.1	Bbu_S-1-10	gb AAB96354.1	Bga_Tom3101	gb ABF29557.1
Baf_PLj7	emb CAA59725.1	Bbu_T.R.O.	emb CAA46549.1	Bga_Tom3803	gb ABF29566.1
Baf_PLud	emb CAA59726.1	Bbu_T255	emb CAA59730.1	Bga_Tom5102	gb ABF29560.1
Baf_Tom1103	gb ABF29581.1	Bbu_UK	emb CAB64758.1	Bga_Tom5202	gb ABF29561.1
Baf_Tom1303	gb ABF29582.1	Bbu_VS116	emb CAB64757.1	Bga_Tom7105	gb ABF29556.1
Baf_Tom1503	gb ABF29583.1	Bbu_VS461	emb CAA82329.1	Bga_VS100	emb CAB64765.1
Baf_Tom2303	gb ABF29584.1	Bbu_WI91-23	refl_ZP_03091138.1	Bga_VS307	emb CAB64764.1
Baf_Tom2403	gb ABF29585.1	Bbu_ZQ1	emb CAA01704.1	Bga_WABSou	emb CAA59728.1
Baf_Tom2504	gb ABF29577.1	Bbu_ZS7	gb ACK74228.1	Bja_Cow611	emb CAB64759.1
Baf_Tom2803	gb ABF29586.1	Bga_BgVir-1	gb ABF29555.1	Bja_F63	emb CAB64760.1
Baf_Tom3401	gb ABF29571.1	Bga_Far04	refl_ZP_03328706.1	Bja_HO14	emb CAB64762.1
Baf_Tom3703	gb ABF29587.1	Bga_FujiP2	gb AAA92301.1	Bja_IKA2	emb CAB64761.1
Baf_Tom4703	gb ABF29588.1	Bga_IP90	emb CAJ75754.1	Blu_A8D057	gb ABR22627.1
Baf_Tom5403	gb ABF29575.1	Bga_Ip90	emb CAJ75754.1	Blu_A8D060	gb ABR22625.1
Baf_Tom603	gb ABF29579.1	Bga_JEM1	gb AAB81567.1	Blu_A8D075	gb ABR22628.1
Baf_Tom6303	gb ABF29576.1	Bga_JEM2	gb AAB81569.1	Blu_A8D079	gb ABR22629.1
Baf_Tom703	gb ABF29580.1	Bga_JEM3	gb AAB81571.1	Blu_ABR22624.1	gb ABR22624.1

Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version
Baf_XJ23	gb AAB95225.1	Bga_JEM4	dbj BAA19222.1	Blu_ABR22626.1	gb ABR22626.1
Bbu_118a	ref ZP_02720644.1	Bga_JEM5	gb AAB81573.1	Bsp_A14S	gb AAD16455.1
Bbu_156a	gb ACL33776.1	Bga_JEM6	gb AAB81575.1	Btu_Ya501	dbj BAA32513.1
Bbu_19857	emb CAA48196.1	Bga_JEM7	gb AAB81577.1	Bva_AR-2	gb AAF00571.1
Bbu_2005348A	prf 2005348A	Bga_JEM8	gb AAB81579.1	Bva_M19	gb AAF00573.1
Bbu_2005348B	prf 2005348B	Bga_Khab3155	gb AAR96310.1	Bva_M49	gb AAF00574.1
Bbu_297	emb CAA59729.1	Bga_Khab550	gb AAR96306.1	Bva_M52	gb AAF00575.1
Bbu_29805	ref ZP_03092996.1	Bga_Khab616	gb AAR96307.1	Bva_M53	gb AAF00576.1
Bbu_64b	ref ZP_03097520.1	Bga_Khab648	gb AAR96308.1	Bva_M7	gb AAF00572.1
Bbu_72a	ref ZP_02724465.1	Bga_Khab722	gb AAR96309.1	Bva_Q9RM88	emb CAB56150.1
Bbu_80a	ref ZP_03088001.1	Bga_Khab23	gb AAP94125.1	Bva_QLZSP1	gb ACA13516.1
Bbu_94a	ref ZP_02725946.1	Bga_Khab24	gb AAP94126.1	Bva_QSDS4	gb ACA13517.1
Bbu_AAB23809.1	gb AAB23809.1	Bga_Khab31	gb AAP94127.1	Bva_QSYSP3	gb ACA13518.1
Bbu_AAB23810.1	gb AAB23810.1	Bga_Khab31a	gb AAP94128.1	Bva_QSYSP4	gb ACA13519.1
Bbu_B29	gb AAA18508.1	Bga_Khab-466	gb AAP94129.1	Bva_QTMP2	gb ACA13520.1
Bbu_B31	gb AAC66260.1	Bga_Khab489	gb AAP94130.1	Bva_QX-S13	gb ACA13521.1
Bbu_Bol26	ref ZP_02531917.1	Bga_Khab5-Sakh	gb AA091932.1	Bva_UK	gb AAF00570.1
Bbu_C-1-11	gb AAB96351.1	Bga_Khab506	gb AAP94132.1	Bva_VS116	gb AAF00569.1
Bbu_CA-11.2a_1	ref ZP_03094587.1	Bga_Khab516	gb AAP94133.1	Bsp_10MT	dbj BAA32516.1
Bbu_CA-11.2a_2	ref ZP_03094587.1	Bga_Khab721	gb AAP94131.1	Bsp_5MT	dbj BAA32515.1

Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version	Organismo_Cepa	db acceso.version
Bbu_CA-11,2a_CA-112a	ref ZP_03094587.1	Bga_Khab2119	gb AA091928.1	Bsp_Am501	dbj BAA32514.1
Bbu_CAA00316.1	emb CAA00316.1	Bga_Khab2559	gb AA091929.1	Bsp_LV5	gb AAB96353.1
Bbu_CAA42842.1	emb CAA42842.1	Bga_Khab2560	gb AA091930.1	Bsp_PAnz	emb CAJ43585.1
Bbu_CAA44258.1	emb CAA44258.1	Bga_Khab2594	gb AA091931.1	Bsp_PHaP_PHaP	emb CAJ43582.1
Bbu_CAR95597.1	emb CAR95597.1	Bga_Khab430	gb AA091919.1	Bsp_PJes	emb CAJ43586.1
Bbu_DK1	gb AAA22955.1	Bga_Khab448	gb AA091920.1	Bsp_PMai	emb CAJ43584.1
Bbu_DK29	emb CAA45010.1	Bga_Khab457	gb AA091921.1	Bsp_PMew	emb CAJ43583.1
Bbu_DK6_Danés_aislado	emb CAA58601.1	Bga_Khab468	gb AA091922.1	Bsp_PSigll	emb CAJ43581.1
Bbu_G2	gb AAA88846.1	Bga_Khab492	gb AA091924.1	Bsp_SV1	ref ZP_03095680.1
Bbu_G25	emb CAA82328.1	Bga_Khab511	gb AA091926.1	Bbi_25015	gb AAB21761.1
Bbu_H.E.	emb CAA46551.1	Bga_Khab560	gb AA091927.1	Bbi_DN127	emb CAB64766.1
Bbu_HB19	gb AAC18776.1	Bga_LV4	gb AAB96352.1	Bbi_Q09087.1	gb AAB21761.1

El enlace disulfuro puede formarse entre cisteínas que se han introducido en cualquier posición del fragmento de OspA lo que permite o sustenta el plegamiento apropiado del fragmento. Las posiciones pueden seleccionarse, como se detalla anteriormente, en función de la estructura conocida de OspA. El polipéptido puede contener al menos un enlace disulfuro entre cualquiera de las posiciones 182 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 269 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 1); cualquiera de las posiciones 182 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 272 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 2); cualquiera de las posiciones 244 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 259 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 3); cualquiera de las posiciones 141 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 241 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 4); cualquiera de las posiciones 165 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 265 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 5); cualquiera de las posiciones 185 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 272 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 6); cualquiera de las posiciones 199 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 223 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 7); cualquiera de las posiciones 243 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 262 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 8); cualquiera de las posiciones 184 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 204 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 9); cualquiera de las posiciones 201 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 214 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 10); cualquiera de las posiciones 246 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 259 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 11); y/o cualquiera de las posiciones 167 +/- 3 y cualquiera de las posiciones 178 +/- 3 (enlace disulfuro tipo 12) de una *B. afzelii*, particularmente *B. afzelii* K78 serotipo 2 OspA, o los aminoácidos homólogos de una OspA de una *Borrelia sp.* distinta de *B. afzelii*, tales como *B. burgdorferi* s.s., particularmente la cepa B31, serotipo 1; *B. garinii*, particularmente la cepa PBr, serotipo 3; *B. bavariensis*, particularmente la cepa PBi, serotipo 4; *B. garinii*, particularmente la cepa PHei, serotipo 5; *B. garinii*, particularmente la cepa DK29, serotipo 6 o *B. garinii*, particularmente la cepa T25, serotipo 7.

El polipéptido puede contener al menos un enlace disulfuro entre cualquiera de las posiciones 182 y 269 (enlace disulfuro tipo 1); posiciones 182 y 272 (enlace disulfuro tipo 2); posiciones 244 y 259 (enlace disulfuro tipo 3); posiciones 141 y 241 (enlace disulfuro tipo 4); posiciones 165 y 265 (enlace disulfuro tipo 5); posiciones 185 y 272 (enlace disulfuro tipo 6); posiciones 199 y 223 (enlace disulfuro tipo 7); posiciones 243 y 262 (enlace disulfuro tipo 8); posiciones 184 y 204 (enlace disulfuro tipo 9); posiciones 201 y 214 (enlace disulfuro tipo 10); posiciones 246 y 259 (enlace disulfuro tipo 11); y/o las posiciones 167 y 178 (enlace disulfuro tipo 12) de una *B. afzelii*, particularmente *B. afzelii* K78 OspA de serotipo 2, o los aminoácidos homólogos de una OspA de una *Borrelia* distinta de *B. afzelii*, tal como *B. burgdorferi* s.s., particularmente la cepa B31, serotipo 1; *B. garinii*, particularmente la cepa PBr, serotipo 3; *B. bavariensis*, particularmente la cepa PBi, serotipo 4; *B. garinii*, particularmente la cepa PHei, serotipo 5; *B. garinii*, particularmente la cepa DK29, serotipo 6 o *B. garinii*, particularmente la cepa T25, serotipo 7.

Tabla A-4. Tipos de enlace disulfuro con nomenclatura y la posición de las sustituciones de cisteína en la proteína OspA de serotipo 2.

Tipo de enlace disulfuro	Nomenclatura	Posición de cisteínas en OspA de serotipo 2 de <i>B. afzelii</i> K78
secuencia de tipo silvestre	D0	Sin sustituciones de cisteína
1	D1	182 y 269
2	D2	182 y 272
3	D3	244 y 259
4	D4	141 y 241
5	D5	165 y 265
6	D6	185 y 272
7	D7	199 y 223
8	D8	243 y 262
9	D9	184 y 204
10	D10	201 y 214
11	D11	246 y 259
12	D12	167 y 178

Incluso, los más preferidos son los enlaces disulfuro de tipos 1 a 5, específicamente los enlaces disulfuros de tipos 1 a 4.

Se observa que:

La posición 182 +/- 3 es una abreviatura para la posición 179, 180, 181, 182, 183, 184 o 185, preferentemente 182.
 La posición 269 +/- 3 es una abreviatura para la posición 266, 267, 268, 269, 270, 271 o 272, preferentemente 269.
 La posición 272 +/- 3 es una abreviatura para la posición 269, 270, 271, 272, 273, 274 o 275, preferentemente 272.

- La posición 244 +/- 3 es una abreviatura para la posición 241, 242, 243, 244, 245, 246 o 247, preferentemente 244.
 La posición 259 +/- 3 es una abreviatura para la posición 256, 257, 258, 259, 260, 261 o 262, preferentemente 259.
 La posición 141 +/- 3 es una abreviatura para la posición 138, 139, 140, 141, 142, 143 o 144, preferentemente 141.
 La posición 241 +/- 3 es una abreviatura para la posición 238, 239, 240, 241, 242, 243 o 244, preferentemente 241.
 La posición 165 +/- 3 es una abreviatura para la posición 162, 163, 164, 165, 166, 167 o 168, preferentemente 165.
 La posición 265 +/- 3 es una abreviatura para la posición 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, preferentemente 265.
 La posición 185 +/- 3 es una abreviatura para la posición 182, 183, 184, 185, 186, 187 o 188, preferentemente 185.
 La posición 199 +/- 3 es una abreviatura para la posición 196, 197, 198, 199, 200, 201 o 202, preferentemente 199.
 La posición 223 +/- 3 es una abreviatura para la posición 220, 221, 222, 223, 224, 225 o 226, preferentemente 223.
 La posición 243 +/- 3 es una abreviatura para la posición 240, 241, 242, 243, 244, 245 o 246, preferentemente 243.
 La posición 262 +/- 3 es una abreviatura para la posición 259, 260, 261, 262, 263, 264 o 265, preferentemente 262.
 La posición 184 +/- 3 es una abreviatura para la posición 181, 182, 183, 184, 185, 186 o 187, preferentemente 184.
 La posición 204 +/- 3 es una abreviatura para la posición 201, 202, 203, 204, 205, 206 o 207, preferentemente 204.
 La posición 201 +/- 3 es una abreviatura para la posición 198, 199, 200, 201, 202, 203 o 204, preferentemente 201.
 La posición 214 +/- 3 es una abreviatura para la posición 211, 212, 213, 214, 215, 216 o 217, preferentemente 214.
 La posición 246 +/- 3 es una abreviatura para la posición 243, 244, 245, 246, 247, 248 o 249, preferentemente 246.
 La posición 167 +/- 3 es una abreviatura para la posición 164, 165, 166, 167, 168, 169 o 170, preferentemente 167.
 La posición 178 +/- 3 es una abreviatura para la posición 175, 176, 177, 178, 179, 180 o 181, preferentemente 178.
- Se describen fragmentos mutantes derivados de los aminoácidos de la posición 126, 130 o 131 hasta la posición 273 de la secuencia de tipo silvestre de OspA de serotipo 2 de *B. afzelii* cepa K78, (SEQ ID NO: 18) y difiere solo por la introducción de al menos un enlace disulfuro, particularmente en donde el al menos un enlace disulfuro está entre las posiciones 182 y 269 (enlace disulfuro tipo 1); posiciones 182 y 272 (enlace disulfuro tipo 2); posiciones 244 y 259 (enlace disulfuro tipo 3); posiciones 141 y 241 (enlace disulfuro tipo 4); posiciones 165 y 265 (enlace disulfuro tipo 5); posiciones 185 y 272 (enlace disulfuro tipo 6); posiciones 199 y 223 (enlace disulfuro tipo 7); posiciones 243 y 262 (enlace disulfuro tipo 8); posiciones 184 y 204 (enlace disulfuro tipo 9); posiciones 201 y 214 (enlace disulfuro tipo 10); posiciones 246 y 259 (enlace disulfuro tipo 11); y/o posiciones 167 y 178 (enlace disulfuro tipo 12), o los fragmentos y posiciones homólogas de una OspA de una *Borrelia* sp. distinta de *B. afzelii*, tal como *B. burgdorferi* s.s., particularmente la cepa B31, serotipo 1; *B. garinii*, particularmente la cepa PBr, serotipo 3; *B. bavariensis*, particularmente la cepa PBi, serotipo 4; *B. garinii*, particularmente la cepa PHei, serotipo 5; *B. garinii*, particularmente la cepa DK29, serotipo 6 o *B. garinii*, particularmente la cepa T25, serotipo 7.
- Los fragmentos mutantes pueden tener una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178 y una secuencia de aminoácidos que tiene 80 %, con mayor preferencia 85 %, con mayor preferencia 90 %, incluso con mayor preferencia 95 % de identidad de secuencia con al menos una de las secuencias con las SEQ ID NOs: 2 a 13, en donde las cisteínas no se sustituyen. Detalles adicionales sobre mutaciones e identidad de secuencia se dieron anteriormente.
- Como se detalló anteriormente, el polipéptido de la presente invención puede comprender secuencias señal. Se ha demostrado que la lipidación confiere propiedades adyuvantes en OspA. Por consiguiente, se prefieren las formas lipidadas del polipéptido de la invención o los polipéptidos que comprenden una señal de lipidación. En una modalidad preferida, el polipéptido de la presente invención comprende una señal de lipidación, preferentemente una señal de lipidación de una proteína de la superficie externa de *Borrelia*, OspA u OspB (SEQ ID NOs: 14 y 15, respectivamente) o con mayor preferencia una secuencia señal de lipidación lpp de *E. coli* (SEQ ID NO: 16). El fragmento de OspA de la invención que comprende una señal de lipidación es lipidado durante el procesamiento y el péptido señal de lipidación se escinde. Por lo tanto, el péptido señal ya no está presente en la proteína lipidada madura.
- Las proteínas lipidadas de acuerdo con la presente invención están marcadas con "Lip" en el extremo N terminal para indicar la adición de 3 grupos de ácidos grasos y un glicerol al polipéptido (ver Figura 4). Las señales de lipidación adecuadas como las descritas anteriormente incluyen MKKYLLGIGLILALIA (SEQ ID NO: 14), MRLLIGFALALALIG (SEQ ID NO: 15) y MKATKLVLGAVILGSTLLAG (SEQ ID NO: 16). Debido a que las porciones lipídicas y un glicerol están unidos al residuo de cisteína N-terminal que está presente en la proteína OspA de tipo silvestre de longitud completa, los fragmentos C-terminales de OspA para la lipidación pueden comprender adicionalmente un péptido que comprende un residuo de cisteína seguido de aminoácidos adicionales, denominado en la presente descripción como "Péptido de Lipidación" o "LP" (ver las Figuras 1 y 2). Por ejemplo, las secuencias tales como CSS o CKQN (SEQ ID NO: 211) inmediatamente C-terminal con respecto a la secuencia señal de lipidación proporcionan un residuo de cisteína N-terminal para la lipidación tras la escisión del péptido de señal de lipidación. Los péptidos que contienen cisteína lipidada están presentes en el polipéptido lipidado final de la invención.
- Se ha encontrado que la proteína OspA de *B. burgdorferi* s.s. comprende una secuencia con la capacidad de unirse a un receptor de células T que también tiene la capacidad de unirse al antígeno asociado a la función leucocitaria humana (hLFA-1) (además referido en la presente descripción como "secuencia similar a hLFA-1"). La similitud de esta región de OspA con hLFA-1 puede resultar en una respuesta inmunitaria con reactividad cruzada tras la administración de OspA de *B. burgdorferi* s.s. a un sujeto humano y puede inducir enfermedades autoinmunitarias, particularmente artritis autoinmunitaria, en individuos susceptibles. Por consiguiente, en una modalidad preferida, el

polipéptido de la presente invención no comprende una secuencia con capacidad de unión al receptor de células T que tiene una capacidad de unión al antígeno asociado a la función leucocitaria humana (hLFA-1), y particularmente no comprenden la secuencia de aminoácidos GYVLEGLTLAE (SEQ ID NO: 17). Para este fin, la secuencia similar a hLFA-1, particularmente la secuencia de aminoácidos GYVLEGLTLAE (SEQ ID NO: 17), puede sustituirse con una secuencia homóloga de una proteína OspA de otra *Borrelia* sp., particularmente con NFTLEGLKVAND (SEQ ID NO: 18).

El polipéptido que comprende al menos un enlace disulfuro establece esencialmente la misma capacidad protectora con dicho polipéptido contra una infección por *Borrelia* en relación con al menos una de las proteínas OspA de tipo silvestre de longitud completa derivadas de al menos una cepa de *Borrelia*, particularmente *B. afzelii* K78, OspA de serotipo 2 (SEQ ID NO: 19); *B. burgdorferi* s.s., particularmente la cepa B31, serotipo 1 (SEQ ID NO: 20); *B. garinii*, particularmente la cepa PBr, serotipo 3 (SEQ ID NO: 21); *B. bavariensis*, particularmente la cepa PBI, serotipo 4 (SEQ ID NO: 22); *B. garinii*, particularmente la cepa PHei, serotipo 5 (SEQ ID NO: 23); *B. garinii*, particularmente la cepa DK29, serotipo 6 (SEQ ID NO: 24) o *B. garinii*, particularmente la cepa T25, serotipo 7 (SEQ ID NO: 25).

Para proporcionar protección cruzada contra diferentes especies de *Borrelia* o serotipos de OspA, es conveniente el desarrollo de una vacuna multivalente. Como se detalló anteriormente, el polipéptido del primer aspecto comprende al menos dos fragmentos mutantes de dos serotipos de *Borrelia* diferentes como se definió anteriormente. Además, se describen polipéptidos que comprenden al menos dos fragmentos mutantes de OspA que se seleccionan del grupo que consiste en

- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 2;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 3;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 4;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 5;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 6;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 7;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 8;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 9;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 10;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 11;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 1 y fragmento con enlace disulfuro tipo 12;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 3;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 4;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 5;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 6;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 7;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 8;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 9;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 10;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 11;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 2 y fragmento con enlace disulfuro tipo 12;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 4;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 5;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 6;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 7;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 8;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 9;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 10;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 11;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 3 y fragmento con enlace disulfuro tipo 12;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 5;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 6;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 7;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 8;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 9;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 10;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 11;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 4 y fragmento con enlace disulfuro tipo 12;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 5 y fragmento con enlace disulfuro tipo 6;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 5 y fragmento con enlace disulfuro tipo 7;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 5 y fragmento con enlace disulfuro tipo 8;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 5 y fragmento con enlace disulfuro tipo 9;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 5 y fragmento con enlace disulfuro tipo 10;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 5 y fragmento con enlace disulfuro tipo 11;
- fragmento con enlace disulfuro tipo 5 y fragmento con enlace disulfuro tipo 12;

secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, con mayor preferencia 85 %, con mayor preferencia 90 %, incluso con mayor preferencia 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 12, en donde las cisteínas no se sustituyen; y/o

- el fragmento con el enlace disulfuro tipo 12 tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, con mayor preferencia 85 %, con mayor preferencia 90 %, incluso con mayor preferencia 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 13, en donde las cisteínas no se sustituyen.

Por favor, note que más detalles sobre mutaciones e identidad de secuencia se dieron anteriormente.

Tabla A-5. Nomenclatura y SEQ ID NO. de heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA, no lipidada y lipidada, descritos en la presente invención.

Heterodímero de fragmento de OspA mutante*	SEQ ID NO:	Heterodímero de fragmento OspA mutante lipidada*	SEQ ID NO:
S1D4-S2D4	43	Lip-S1D4-S2D4	185
S1D1-S2D1	47	Lip-S1D1-S2D1	186
S3D4-S4D4	51	Lip-S3D4-S4D4	187
S3D1-S4D1	55	Lip-S3D1-S4D1	188
S5D4-S6D4	59	Lip-S5D4-S6D4	189
S5D1-S6D1	63	Lip-S5D1-S6D1	190
S2D4-S1D4	67	Lip-S2D4-S1D4	191
S2D1-S1D1	71	Lip-S2D1-S1D1	192
S4D4-S3D4	75	Lip-S4D4-S3D4	193
S4D1-S3D1	79	Lip-S4D1-S3D1	194
S6D4-S5D4	83	Lip-S6D4-S5D4	195
S6D1-S5D1	87	Lip-S6D1-S5D1	196
S1D4-S2D1	91	Lip-S1D4-S2D1	197
S1D1-S2D4	95	Lip-S1D1-S2D4	198
S3D4-S4D1	99	Lip-S3D4-S4D1	199
S3D1-S4D4	103	Lip-S3D1-S4D4	200
S5D4-S6D1	107	Lip-S5D4-S6D1	201
S5D1-S6D4	111	Lip-S5D1-S6D4	202
S2D4-S1D1	115	Lip-S2D4-S1D1	203
S2D1-S1D4	119	Lip-S2D1-S1D4	204
S4D4-S3D1	123	Lip-S4D4-S3D1	205
S4D1-S3D4	127	Lip-S4D1-S3D4	206
S6D4-S5D1	131	Lip-S6D4-S5D1	207
S6D1-S5D4	135	Lip-S6D1-S5D4	208

*S=Serotipo (1-6) (ver Tabla A-2); D=Tipo de enlace disulfuro (ver Tabla A-4); Lip=lipidación: la adición de glicerol y residuos de ácidos grasos en el extremo N-terminal.

El polipéptido de acuerdo con el primer aspecto puede comprender al menos dos o tres fragmentos mutantes que están conectados a través de uno o más enlazadores. Un enlazador es una secuencia de aminoácidos bastante corta empleada para conectar dos fragmentos. Debe diseñarse para evitar cualquier impacto negativo en los fragmentos, su interacción en los sujetos a tratar o vacunar o sobre su capacidad protectora. Se prefieren enlazadores cortos de como máximo 21 aminoácidos, particularmente como máximo 15 aminoácidos, específicamente como máximo 12 u 8 aminoácidos. Con mayor preferencia, el uno o más enlazadores están compuestos por aminoácidos pequeños para

reducir o minimizar las interacciones con los fragmentos, tales como glicina, serina y alanina. Los ejemplos o enlazadores preferidos incluyen enlazadores que comprenden o consisten en poliG, tales como (G)₈ (SEQ ID NO: 36) (G)₁₂ (SEQ ID NO: 37), GAGA (SEQ ID NO: 38), (GAGA)₂ (SEQ ID NO: 39), (GAGA)₃ (SEQ ID NO: 40), (GGGS)₂ (SEQ ID NO: 41), o (GGGS)₃ (SEQ ID NO: 42). Un enlazador más preferido es el enlazador peptídico "LN1", una fusión de dos regiones de bucle separadas de la mitad N-terminal de OspA de *B. burgdorferi* s.s., cepa B31 (aa 65-74 y aa 42-53, con un intercambio de aminoácido en la posición 53 de D53S) que tiene la siguiente secuencia: GTSDKNNGSGSKEKNKDGKYS (SEQ ID NO: 184).

En otra modalidad preferida, el polipéptido de acuerdo con el primer aspecto comprende un polipéptido con un tamaño total de como máximo 500 aminoácidos, que comprende dos o tres fragmentos mutantes diferentes como se define en el primer aspecto; o un polipéptido que consiste esencialmente en dos o tres fragmentos mutantes diferentes, uno o dos enlazadores y, opcionalmente, una cisteína N-terminal; y/o un polipéptido que consiste esencialmente en dos o tres fragmentos mutantes diferentes, una extensión N-terminal del fragmento que consiste como máximo en 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12 u 11 aminoácidos, preferentemente, como máximo 10, 9, 8, 7 o 6 aminoácidos, aún con mayor preferencia como máximo 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos, en donde la extensión N-terminal se ubica directamente N-terminalmente del fragmento en la OspA de *Borrelia* respectiva y, opcionalmente, una cisteína N-terminal. La cisteína N-terminal puede estar seguida opcionalmente por un enlazador peptídico corto de 1-10 aminoácidos de longitud, y preferentemente toma la forma de un péptido CSS N-terminal o péptido CKQN (SEQ ID NO: 211).

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un ácido nucleico que codifica el polipéptido de acuerdo con el primer aspecto.

La invención proporciona, además, un ácido nucleico que codifica un polipéptido de la invención. Para los fines de la invención, el término "ácido(s) nucleico(s)" generalmente se refiere a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado que incluye regiones/formas monocatenarias y bicatenarias.

El término "ácido nucleico que codifica un polipéptido" como se usa en la presente descripción abarca polinucleótidos que incluyen una secuencia que codifica un péptido o polipéptido de la invención. El término abarca, además, polinucleótidos que incluyen una única región continua o regiones discontinuas que codifican el péptido o polipéptido (por ejemplo, polinucleótidos interrumpidos por un fago integrado, una secuencia de inserción integrada, una secuencia de vector integrada, una secuencia de transposón integrada o debido a la edición de ARN o reorganización del ADN genómico) junto con regiones adicionales, que además pueden contener secuencias codificantes y/o no codificantes.

Los expertos en la técnica apreciarán que, como resultado de la degeneración del código genético, hay muchas secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se describe en la presente descripción. Algunos de estos polinucleótidos tienen una similitud mínima con la secuencia de nucleótidos de cualquier gen nativo (es decir, de origen natural). No obstante, la presente invención contempla específicamente polinucleótidos que varían debido a diferencias en el uso de codones, por ejemplo, polinucleótidos que están optimizados para la selección de codones humanos y/o primates y/o *E. coli*.

Las secuencias que codifican un polipéptido deseado pueden sintetizarse, en su totalidad o en parte, mediante el uso de métodos químicos bien conocidos en la técnica (ver Caruthers, M. H. y otros, Nucl. Acids Res. Symp. Ser. pp. 215-223 (1980), Horn y otros, Nucl. Acids Res. Symp. Ser. pp. 225-232 (1980)). Alternativamente, la propia proteína puede producirse mediante el uso de métodos químicos para sintetizar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido, o una porción de este. Por ejemplo, la síntesis de péptidos puede realizarse mediante el uso de diversas técnicas de fase sólida (Roberge y otros, Science 269:202-204 (1995)) y puede lograrse una síntesis automatizada, por ejemplo, mediante el uso del sintetizador de péptidos ASI 431 A (Perkin Elmer, Palo Alto, California).

Además, las secuencias de polinucleótidos de la presente invención pueden manipularse mediante el uso de métodos generalmente conocidos en la técnica para alterar las secuencias que codifican polipéptidos por una diversidad de razones, que incluyen, pero no se limitan a, alteraciones que modifican la clonación, el procesamiento y/o la expresión del producto génico. Por ejemplo, la combinación aleatoria de ADN mediante fragmentación aleatoria y la reagrupación por PCR de fragmentos de genes y oligonucleótidos sintéticos pueden usarse para diseñar las secuencias de nucleótidos. Además, la mutagénesis dirigida a un sitio puede usarse para insertar nuevos sitios de restricción, alterar los patrones de glicosilación, cambiar la preferencia del codón, producir variantes de empalme, o introducir mutaciones, y así sucesivamente.

En un aspecto adicional de la invención, la presente invención se refiere a un vector que comprende un ácido nucleico de la invención unido a un promotor inducible de manera que cuando se induce el promotor se expresa un polipéptido codificado por el ácido nucleico. En una modalidad preferida, el vector es pET28b(+).

Otro aspecto de la invención comprende dicho vector en donde el promotor inducible se activa mediante la adición de una cantidad suficiente de IPTG (isopropil β-D-1-tiogalactopiranosido), preferentemente, al medio de crecimiento.

Opcionalmente, esto es a una concentración de entre 0,1 y 10 mM, 0,1 y 5 mM, 0,1 y 2,5 mM, 0,2 y 10 mM, 0,2 y 5 mM, 0,2 y 2,5 mM, 0,4 y 10 mM, 1 y 10 mM, 1 y 5 mM, 2,5 y 10 mM, 2,5 y 5 mM, 5 y 10 mM. Alternativamente, el promotor puede ser inducido por un cambio de temperatura o pH.

La molécula de ácido nucleico como se usa en la presente descripción generalmente se refiere a cualquier molécula de ácido ribonucleico o molécula de ácido desoxirribonucleico, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. Por lo tanto, por ejemplo, la molécula de ácido nucleico como se usa en la presente descripción se refiere al menos a ADN monocatenario y bicatenario, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarias o, más típicamente, bicatenarias, o una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias. Como se usa en la presente descripción, el término molécula de ácido nucleico incluye moléculas de ADN o ARN como se describió anteriormente que contienen una o más bases modificadas. Por lo tanto, las moléculas de ADN o ARN con cadenas principales modificadas para estabilidad o por otras razones son "moléculas de ácido nucleico" como el término que se destina en la presente descripción. Además, las especies de ADN o ARN que comprenden bases inusuales, tales como la inosina, o bases modificadas, tales como las bases tritiladas, por nombrar solo dos ejemplos, son también moléculas de ácido nucleico como se define en la presente descripción. Se apreciará que se han realizado una gran diversidad de modificaciones en las moléculas de ADN y ARN que sirven para muchos propósitos útiles conocidos por los expertos en la técnica. El término molécula de ácido nucleico como se usa en la presente descripción abarca tales formas modificadas química, enzimática o metabólicamente de moléculas de ácido nucleico, así como también las formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, que incluye células simples y complejas, entre otras. El término molécula de ácido nucleico abarca, además, moléculas cortas de ácido nucleico a menudo denominadas oligonucleótidos. Los términos "polinucleótido" y "ácido nucleico" o "molécula de ácido nucleico" se usan indistintamente en la presente descripción.

Los ácidos nucleicos de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse químicamente. Alternativamente, los ácidos nucleicos pueden aislarse de *Borrelia* y modificarse mediante los métodos conocidos por un experto en la técnica. Lo mismo se aplica a los polipéptidos de acuerdo con la presente invención.

Además, el ácido nucleico de la presente invención puede unirse funcionalmente, mediante el uso de técnicas estándar tales como la clonación, a cualquier secuencia deseada, ya sea una secuencia reguladora de *Borrelia* o una secuencia reguladora heteróloga, secuencia líder heteróloga, secuencia marcadora heteróloga o una secuencia de codificación heteróloga para crear un gen de fusión.

Las moléculas de ácido nucleico de la presente invención pueden estar en forma de ARN, tales como ARNm o ARNc, o en forma de ADN, que incluye, por ejemplo, ADNc y ADN genómico que se obtiene por clonación o se produce por técnicas de síntesis química o por una combinación de estos. El ADN puede ser de triple cadena, de doble cadena o de cadena sencilla. El ADN monocatenario puede ser la cadena codificante, también conocida como la cadena sentido, o puede ser la cadena no codificante, también conocida como la cadena antisentido. El ácido nucleico de la presente invención puede estar comprendido en un vector o en una célula. El vector puede comprender el ácido nucleico mencionado anteriormente de tal manera que el vector sea replicable y pueda expresar la proteína codificada por la secuencia de nucleótidos en una célula huésped.

Para la producción recombinante de los polipéptidos de la invención, las células huésped pueden modificarse genéticamente para incorporar sistemas de expresión o porciones de estos, o el ácido nucleico de la invención. La introducción de un ácido nucleico en la célula huésped puede realizarse mediante los métodos descritos en muchos manuales de laboratorio estándar tales como Davis, y otros, BASIC METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, (1986) y Sambrook, y otros, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2da Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989), tales como transfección con fosfato de calcio, transfección mediada por DEAE-dextrano, transvección, microinyección, transfección mediada por lípidos catiónicos, electroporación, conjugación, transducción, carga de raspado, introducción balística e infección.

Los ejemplos representativos de huéspedes apropiados incluyen células bacterianas gram negativas, tales como células de *E. coli*, *Acinetobacter*, *Actinobacillus*, *Bordetella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Cyanobacteria*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Francisella*, *Helicobacter*, *hemophilus*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia*. En una modalidad, la célula huésped es una célula de *Escherichia coli*. En una modalidad preferida, la célula huésped es una célula *E. coli* BL21 (DE3) o una célula *E. coli* BL21 Star™ (DE3).

Alternativamente, además pueden usarse células bacterianas gram positivas. Puede usarse una gran diversidad de sistemas de expresión para producir los polipéptidos de la invención. En una modalidad, el vector se deriva de plásmidos bacterianos. Generalmente, cualquier sistema o vector adecuado para mantener, propagar o expresar polinucleótidos y/o expresar un polipéptido en un huésped puede usarse para la expresión a este respecto. La secuencia de ADN apropiada puede insertarse en el sistema de expresión mediante cualquiera de una diversidad de técnicas bien conocidas y rutinarias, tales como, por ejemplo, las establecidas en Sambrook y otros, MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, (arriba).

En una modalidad de la presente invención, las células crecen bajo presión selectiva, tal como en presencia de

antibióticos, preferentemente kanamicina. En otra modalidad, las células se cultivan en ausencia de antibióticos.

Puede usarse una gran diversidad de vectores de expresión para expresar los polipéptidos de acuerdo con la presente invención. Generalmente, cualquier vector adecuado para mantener, propagar o expresar ácidos nucleicos para expresar un polipéptido en un huésped puede usarse para la expresión a este respecto. De acuerdo con este aspecto de la invención, el vector puede ser, por ejemplo, un vector plasmídico, un vector de fago monocatenario o bicatenario o un vector viral de ARN o ADN monocatenario o bicatenario. Los plásmidos iniciales descritos en la presente descripción están disponibles comercialmente, disponibles públicamente, o pueden construirse a partir de plásmidos disponibles mediante la aplicación rutinaria de procedimientos publicados y bien conocidos. En determinados aspectos, entre los vectores preferidos están aquellos para la expresión de moléculas de ácido nucleico y los polipéptidos de acuerdo con la presente invención. Las construcciones de ácido nucleico en las células huésped pueden usarse de manera convencional para producir el producto génico codificado por la secuencia recombinante. Alternativamente, los polipéptidos de acuerdo con la presente invención pueden producirse sintéticamente mediante sintetizadores de péptidos convencionales.

Además, la presente invención se refiere a una célula huésped que comprende este vector. Los ejemplos representativos de células huésped apropiadas incluyen bacterias, tales como estreptococos, estafilococos, *E. coli*, *Streptomyces* y *Bacillus subtilis*; hongos, tales como levadura y *Aspergillus*; células de insectos tales como células *Drosophila* S2 y *Spodoptera* Sf9; células de mamífero tales como CHO, COS, HeLa, C127, 3T3, BHK, 293 o células de melanoma de Bowes; y células vegetales. Los sistemas de traducción libre de células pueden emplearse, además, para producir tales proteínas mediante el uso de ARN derivado de la construcción de ADN de la presente invención.

Para expresar la secuencia de aminoácidos deseada prácticamente mediante la introducción del vector de acuerdo con la presente invención en una célula huésped, el vector puede contener, además de la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, otras secuencias para controlar la expresión (por ejemplo, secuencias promotoras, secuencias terminadoras y secuencias potenciadoras) y marcadores genéticos para la selección de los microorganismos, células de insectos, células animales de cultivo, o similares (*por ejemplo*, genes de resistencia a neomicina y genes de resistencia a kanamicina). Además, el vector puede contener la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención en una forma repetida (*por ejemplo*, en tándem). El vector puede construirse en base a procedimientos y métodos que se usan convencionalmente en el campo de la ingeniería genética.

Las células huésped pueden cultivarse en un medio apropiado, y la proteína de acuerdo con la presente invención puede obtenerse del producto de cultivo. La proteína de acuerdo con la presente invención puede recuperarse del medio de cultivo y purificarse de la manera convencional.

El problema subyacente a la presente invención se resuelve, además, mediante un método para producir un polipéptido como se definió anteriormente, caracterizado por las siguientes etapas:

- a) introducir un vector que codifica el polipéptido en una célula huésped,
- b) hacer crecer la célula huésped en condiciones que permitan la expresión de dicho polipéptido,
- c) Homogeneizar dicha célula huésped, y
- d) someter el homogeneizado de la célula huésped a etapas de purificación.

Alternativamente, el polipéptido como se definió anteriormente puede producirse mediante un método caracterizado por las siguientes etapas:

- a) introducir un ácido nucleico que codifica un polipéptido en un vector,
- b) introducir dicho vector en una célula huésped,
- c) cultivar dicha célula huésped en condiciones que permitan la expresión del polipéptido,
- d) homogeneizar dicha célula huésped,
- e) enriquecer el polipéptido en la fase lipídica por separación de fases, y
- f) purificar posteriormente sobre una columna de filtración en gel.

Además, se describe un método para producir un polipéptido como se definió anteriormente, caracterizado por las siguientes etapas:

- a) introducir un ácido nucleico que codifica un polipéptido en un vector,
- b) introducir dicho vector en una célula huésped,
- c) cultivar dicha célula huésped en condiciones que permitan la expresión del polipéptido,
- d) homogeneizar dicha célula huésped,
- e) enriquecer el polipéptido en la fase lipídica por separación de fases,
- f) purificar sobre una columna de filtración en gel, y
- g) opcionalmente, procesar adicionalmente sobre una columna de intercambio de tampón.

Un anticuerpo, o al menos una parte eficaz de este, que se une específicamente a al menos una parte selectiva de un polipéptido, como se define anteriormente, se describe en la presente descripción.

El anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal.

La parte eficaz puede comprender un fragmento Fab, un fragmento F(ab), un fragmento F(ab)N, un fragmento F(ab)₂ o un fragmento F_v.

El anticuerpo puede ser un anticuerpo quimérico.

El anticuerpo puede ser un anticuerpo humanizado.

Los anticuerpos pueden unirse específicamente a la porción del fragmento OspA mutante de los polipéptidos de la invención, pero no a los polipéptidos del fragmento OspA de tipo silvestre correspondientes. El anticuerpo puede unirse específicamente al enlace disulfuro del fragmento OspA mutante.

El término "especificidad" se refiere al número de diferentes tipos de antígenos o determinantes antigénicos a los que puede unirse una molécula de unión a antígeno particular o una proteína de unión a antígeno (tal como un Nanocuerpo o un polipéptido de la invención). La especificidad de una proteína de unión a antígeno puede determinarse en base a la afinidad y/o avidez. La afinidad, representada por la constante de equilibrio para la disociación de un antígeno con una proteína de unión a antígeno (K_D), es una medida de la fuerza de unión entre un determinante antigénico y un sitio de unión a antígeno en la proteína de unión a antígeno: en cuanto menor sea el valor de K_D , mayor será la fuerza de unión entre un determinante antigénico y la molécula de unión a antígeno (alternativamente, la afinidad puede expresarse, además, como la constante de afinidad (K_A), que es $1/K_D$).

Como quedará claro para el experto (por ejemplo, sobre la base de la descripción adicional en la presente descripción), la afinidad puede determinarse de una manera conocida per se, en dependencia del antígeno específico de interés. La avidez es la medida de la fuerza de unión entre una molécula de unión a antígeno (tal como un anticuerpo de la invención o una parte eficaz de este) y el antígeno pertinente. La avidez se relaciona tanto con la afinidad entre un determinante antigénico y su sitio de unión al antígeno en la molécula de unión al antígeno y el número de sitios de unión pertinentes presentes en la molécula de unión al antígeno. Típicamente, las proteínas de unión a antígeno (tales como un anticuerpo de la invención o una parte eficaz de este) se unirán a su antígeno con una constante de disociación (K_D) de 10^{-5} a 10^{-12} moles/litro o menor, y preferentemente 10^{-7} a 10^{-12} moles/litro o menor y con mayor preferencia 10^{-8} a 10^{-12} moles/litro (es decir, con una constante de asociación (K_A) de 10^5 a 10^{12} litro/mol o más, y preferentemente 10^7 a 10^{12} litro/mol o más y con mayor preferencia 10^8 a 10^{12} litro/mol). Cualquier valor de K_D mayor que 10^4 mol/litro (o cualquier valor de K_A menor que 10^4 M⁻¹) litros/mol generalmente se considera que indica una unión no específica. Preferentemente, una secuencia de inmunoglobulina monovalente de la invención se unirá al antígeno deseado con una afinidad menor que 500 nM, preferentemente menor que 200 nM, con mayor preferencia menor que 10 nM, tal como menor que 500 pM. La unión específica de una proteína de unión a antígeno a un antígeno o determinante antigénico puede determinarse de cualquier manera adecuada conocida per se, que incluye, por ejemplo, análisis de Scatchard y/o ensayos de unión competitiva, tales como radioinmunoensayos (RIA), inmunoensayos enzimáticos (EIA) y ensayos de competición en sándwich, y diferentes variantes de estos conocidas per se en la técnica, así como también las otras técnicas mencionadas en la presente descripción.

La constante de disociación puede ser la constante de disociación real o aparente, como quedará claro para el experto. Los métodos para determinar la constante de disociación serán claros para el experto y, por ejemplo, incluyen las técnicas mencionadas en la presente descripción. A este respecto, quedará claro, además, que no puede ser posible medir constantes de disociación de más de 10^{-4} moles/litro o 10^{-3} moles/litro (por ejemplo, de 10^{-2} moles/litro). Opcionalmente, como también quedará claro para el experto, la constante de disociación (real o aparente) puede calcularse sobre la base de la constante de asociación (real o aparente) (K_A), mediante la relación [$K_D = 1/K_A$].

La afinidad denota la fuerza o estabilidad de una interacción molecular. La afinidad se da comúnmente como la K_D , o constante de disociación, que tiene unidades de mol/litro (o M). La afinidad puede expresarse, además, como una constante de asociación, K_A , que equivale a $1/K_D$ y tiene unidades de (mol/litro) (o M⁻¹). En la presente descripción, la estabilidad de la interacción entre dos moléculas (tales como una secuencia de aminoácidos, Nanocuerpo o polipéptido de la invención y su diana prevista) se expresará principalmente en términos del valor de K_D de su interacción; para el experto en la técnica es claro que, en vista de la relación $K_A = 1/K_D$, especificar la fuerza de la interacción molecular por su valor de K_D puede usarse, además, para calcular el valor de K_A correspondiente. El valor de K_D caracteriza la fuerza de una interacción molecular también en un sentido termodinámico, ya que se relaciona con la energía libre (DG) de unión por la bien conocida relación $DG = RT \cdot \ln(K_D)$ (equivalentemente $DG = -RT \cdot \ln(K_A)$), donde R es igual a la constante del gas, T es igual a la temperatura absoluta e ln es el logaritmo natural.

La K_D para las interacciones biológicas que se consideran significativas (por ejemplo, específicas) están típicamente en el intervalo de 10^{-10} M (0,1 nM) a 10^{-5} M (10 000 nM). Cuanto más fuerte es una interacción, menor es su K_D .

La K_D del anticuerpo puede estar entre 10^{-12} M y 10^{-5} M, preferentemente menos de 10^{-6} , preferentemente menos de 10^{-7} , preferentemente menos de 10^{-8} M, preferentemente menos de 10^{-9} M, con mayor preferencia menos de 10^{-10} M, incluso con mayor preferencia menos de 10^{-11} M, con la máxima preferencia menos de 10^{-12} M.

La K_D puede expresarse, además, como la relación de la constante de tasa de disociación de un complejo, denotada como k_{off} , a la tasa de su asociación, denotada k_{on} (de manera que $K_D = k_{off}/k_{on}$ y $K_A = k_{on}/k_{off}$). La tasa de disociación k_{off} tiene unidades s^{-1} (donde s es la notación de la unidad del SI para el segundo). La tasa de asociación k_{on} tiene unidades $M^{-1} s^{-1}$. La tasa de asociación puede variar entre $10^2 M^{-1} s^{-1}$ a aproximadamente $10^7 M^{-1} s^{-1}$, acercándose a la constante de la tasa de asociación limitada por difusión para las interacciones bimoleculares. La tasa de disociación se relaciona con la vida media de una interacción molecular dada por la relación $t_{1/2} = \ln(2)/k_{off}$. La tasa de disociación puede variar entre $10^{-6} s^{-1}$ (complejo casi irreversible con $t_{1/2}$ de múltiples días) a $1 s^{-1}$ ($t_{1/2} = 0,69 s$).

La afinidad de una interacción molecular entre dos moléculas puede medirse a través de diferentes técnicas conocidas per se, tales como la bien conocida técnica de biosensores de resonancia de plasmón superficial (SPR) (ver, por ejemplo, Ober y otros, Intern. Immunology, 13, 1551-1559, 2001) donde una molécula se inmoviliza en el chip biosensor y la otra molécula se pasa sobre la molécula inmovilizada en condiciones de flujo que producen mediciones de k_{on} , k_{off} y, por lo tanto, valores de K_D (o K_A). Esto puede realizarse, por ejemplo, mediante el uso de los bien conocidos instrumentos BIACORE.

Además, será claro para el experto que la medida de K_D puede corresponder a la K_D aparente si el proceso de medición de alguna manera influye en la afinidad de unión intrínseca de las moléculas implicadas, por ejemplo, por los artefactos relacionados con el recubrimiento sobre el biosensor de una molécula. Además, una K_D aparente puede medirse si una molécula contiene más de un sitio de reconocimiento para la otra molécula. En tal situación, la afinidad medida puede verse afectada por la avidéz de la interacción por las dos moléculas.

Otro enfoque que puede usarse para evaluar la afinidad es el procedimiento ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) de 2 etapas de Friguet y otros, (J. Immunol. Methods, 77, 305-19, 1985). Este método establece una medición del equilibrio de unión de la fase de solución y evita posibles artefactos relacionados con la adsorción de una de las moléculas en un soporte tal como el plástico.

Sin embargo, la medición precisa de K_D puede ser bastante laboriosa; por lo tanto, los valores de K_D aparentes se determinan a menudo con el fin de evaluar la fuerza de unión de dos moléculas. Debe señalarse que, mientras todas las mediciones se realizan de una manera coherente (por ejemplo, con el mantenimiento de las condiciones de ensayo sin cambios), las mediciones aparentes de K_D pueden usarse como una aproximación de la verdadera K_D y por lo tanto en la presente descripción K_D y K_D aparente deben tratarse con igual importancia o relevancia.

Finalmente, debe notarse que en muchas situaciones el científico experimentado puede juzgar que es conveniente determinar la afinidad de unión en relación con alguna molécula de referencia. Por ejemplo, para evaluar la fuerza de unión entre las moléculas A y B, puede usarse, por ejemplo, una molécula de referencia C que se conoce que se une a B y que está marcada adecuadamente con un grupo fluoróforo o cromóforo u otra porción química, tal como la biotina, para facilitar la detección en un ELISA o citometría de flujo u otro formato (el fluoróforo para la detección de fluorescencia, el cromóforo para la detección de absorción de luz, la biotina para la detección de ELISA mediada por estreptavidina). Típicamente, la molécula de referencia C se mantiene a una concentración fija y la concentración de A varía para una concentración o cantidad dada de B. Como resultado, se obtiene un valor de Concentración inhibitoria (IC_{50}) correspondiente a la concentración de A, a la cual la señal medida para C en ausencia de A se reduce a la mitad. Siempre que se conozca K_{Dref} , la K_D de la molécula de referencia, así como también la concentración total C_{ref} de la molécula de referencia, la K_D aparente para la interacción A-B puede obtenerse de la siguiente fórmula: $K_D = IC_{50}/(1 + C_{ref}/K_{Dref})$. Tenga en cuenta que si $C_{ref} \ll K_{Dref}$, $K_D \approx IC_{50}$. Siempre que la medición de la IC_{50} se realice de manera consistente (por ejemplo, manteniendo C_{ref} fijo) para los ligandos que se comparan, la IC_{50} puede evaluar la fuerza o la estabilidad de una interacción molecular y esta medición se considera equivalente a la K_D o a la K_D aparente a lo largo de este texto.

Además, se describe una línea celular de hibridoma, que produce un anticuerpo como se definió anteriormente.

El anticuerpo como se definió anteriormente puede producirse mediante un método caracterizado por las siguientes etapas:

- a) iniciar una respuesta inmunitaria en un animal no humano mediante la administración de un polipéptido como se definió anteriormente a dicho animal,
- b) eliminar un anticuerpo que contiene fluido corporal de dicho animal, y
- c) producir el anticuerpo sometiendo dicho anticuerpo que contiene fluido corporal a etapas de purificación adicionales.

O mediante el seguimiento de las siguientes etapas:

- a) iniciar una respuesta inmunitaria en un animal no humano mediante la administración de un polipéptido como se definió anteriormente a dicho animal,
- b) eliminar el bazo o las células del bazo de dicho animal,
- c) producir células de hibridoma de dicho bazo o células de bazo,
- d) seleccionar y clonar células de hibridoma específicas para dicho polipéptido,

- e) producir el anticuerpo mediante el cultivo de dichas células de hibridoma clonadas, y
- f) opcionalmente, realizar más etapas de purificación.

Además, se describe una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo como se especificó anteriormente.

La descripción describe un anticuerpo como se definió anteriormente o una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo como se definió anteriormente para el tratamiento o prevención de una infección con especies de *Borrelia*, con mayor preferencia especies de *Borrelia* patógenas como se describe en la presente descripción, con mayor preferencia que comprende *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. bavariensis* y *B. garinii*.

El problema subyacente a la presente invención se resuelve en otro aspecto mediante el uso de un anticuerpo como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir infecciones con especies de *Borrelia*, con mayor preferencia especies de *Borrelia* patógenas como se describió en la presente descripción, con mayor preferencia que comprende *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. bavariensis* y *B. garinii*.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de acuerdo con el primer aspecto y/o el ácido nucleico de acuerdo con el segundo aspecto. La composición farmacéutica puede contener opcionalmente cualquier vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente, como sustancias tampón, estabilizadores u otros ingredientes activos, específicamente ingredientes conocidos en relación con composiciones farmacéuticas y/o producción de vacunas. Preferentemente, la composición farmacéutica se usa como un medicamento, particularmente como una vacuna o para prevenir o tratar una infección causada por especies de *Borrelia*, con mayor preferencia especies de *Borrelia* patógenas como se describió en la presente descripción, con mayor preferencia que comprende *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. bavariensis* y *B. garinii*, y/u otros patógenos contra los cuales los antígenos se incluyeron en la vacuna.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende, además, un adyuvante. La elección de un adyuvante adecuado para mezclar con toxinas bacterianas o conjugados preparados mediante el uso de los procesos de la invención está dentro del conocimiento de la persona experta en la técnica. Los adyuvantes adecuados incluyen una sal de aluminio tal como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, pero también pueden ser otras sales metálicas tales como las de calcio, magnesio, hierro o zinc, o puede ser una suspensión insoluble de tirosina acilada, o azúcares acilados, sacáridos derivados catiónica o aniónicamente o polifosfacenos. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica está adyuvada con hidróxido de aluminio.

En una modalidad adicional, la composición farmacéutica comprende, además, una sustancia inmunoestimuladora, preferentemente, seleccionada del grupo que consiste en polímeros policatiónicos, específicamente péptidos policatiónicos, oligodesoxinucleótidos inmunoestimuladores (ODN), específicamente oligo(dIdC)₁₃ (SEQ ID NO: 32), péptidos que contienen al menos dos motivos Lys-LeuLys, específicamente el péptido KLKLLLLLKLK (SEQ ID NO: 33), compuestos neuroactivos, específicamente la hormona de crecimiento humano, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, adyuvantes completos o incompletos de Freund, o combinaciones de estos. Preferentemente, la sustancia inmunoestimuladora es una combinación de cualquiera de un polímero policatiónico y desoxinucleótidos inmunoestimuladores o de un péptido que contiene al menos dos motivos LysLeuLys y desoxinucleótidos inmunoestimuladores, preferentemente, una combinación de KLKLLLLLKLK (SEQ ID NO: 33) y oligo(dIdC)₁₃ (SEQ ID NO: 32). Con mayor preferencia, dicho péptido policatiónico es poliarginina.

En una modalidad adicional, la composición farmacéutica comprende fosfato de sodio, cloruro de sodio, L-metionina, sacarosa y Tween-20 a un pH de 6,7 +/- 0,2. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende, además, hidróxido de aluminio, preferentemente, a una concentración de 0,15 %.

En una modalidad, la formulación comprende fosfato de sodio entre 5 mM y 50 mM, cloruro de sodio entre 100 y 200 mM, L-Metionina entre 5 mM y 25 mM, sacarosa entre 2,5 % y 10 %, Tween 20 entre 0,01 % y 0,1 % e hidróxido de aluminio entre 0,1 % y 0,2 % (p/v). Con mayor preferencia, la formulación comprende fosfato de sodio 10 mM, cloruro de sodio 150 mM, L-metionina 10 mM, sacarosa al 5 %, Tween 20 al 0,05 % e hidróxido de aluminio al 0,15 % (p/v) a pH 6,7 ± 0,2. Incluso con mayor preferencia, la formulación comprende al menos uno, al menos dos, al menos tres heterodímeros de OspA mutantes (uno de los cuales es el polipéptido de acuerdo con la invención).

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende 3 heterodímeros (uno de los cuales es el polipéptido de la invención), preferentemente Lip-S1D1-S2D1 (SEQ ID NO: 186), Lip-S4D1-S3D1 (SEQ ID NO: 194) y Lip-S5D1-S6D1 (SEQ ID NO: 190). Preferentemente, los tres heterodímeros se mezclan en una relación molar de 1:2:1, 1:3:1, 1:1:2, 1:1:3, 1:2:2, 1:2:3, 1:3:2, 1:3:3, 2:1:1, 2:1:2, 2:1:3, 2:2:3, 2:2:1, 2:3:1, 2:3:2, 2:3:3, 3:1:1, 3:1:2, 3:1:3, 3:2:1, 3:2:2, 3:2:3, 3:3:1, 3:3:2, con la máxima preferencia 1:1:1.

En una modalidad adicional, la composición farmacéutica comprende dos heterodímeros (uno de los cuales es el polipéptido de la invención), preferentemente, Lip-S1D1-S2D1 (SEQ ID NO: 186) y Lip-S5D1-S6D1 (SEQ ID NO: 190), Lip-S1D1-S2D1 (SEQ ID NO: 186) y Lip-S4D1-S3D1 (SEQ ID NO: 194) o Lip-S4D1-S3D1 (SEQ ID NO: 194) y Lip-S5D1-S6D1 (SEQ ID NO: 190) en una relación molar de 1:2, 1:3, 2:1, 3:1, 2:3, 3:2, preferentemente 1:1.

En una modalidad, la composición farmacéutica o vacuna de la invención comprende, además, al menos un antígeno adicional (denominado en la presente descripción genéricamente como "vacuna combinada"). En una modalidad preferida, el al menos un antígeno adicional se deriva de una especie de *Borrelia* que causa la borreliosis de Lyme. En diversos aspectos, el al menos un antígeno adicional se deriva de otro patógeno, preferentemente, un patógeno transmitido por garrapatas. En otro aspecto, el patógeno causa fiebre manchada de las Montañas Rocosas, ehrlichiosis granulocítica Humana (HGE), fiebre de Sennetsu, Ehrlichiosis Monocítica Humana (HME), Anaplasmosis, fiebre de Boutonneuse, Rickettsiosis por *Rickettsia parkeri*, Enfermedad de Erupción Asociada a Garrapatas del Sur (STARI), Fiebre manchada Helvética, Rickettsiosis 364D, Fiebre manchada africana, Fiebre recurrente, Tularemia, Fiebre por garrapatas de Colorado, Encefalitis transmitida por garrapatas (TBE, también conocida como FSME), Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, Fiebre Q, Fiebre hemorrágica de Omsk, Enfermedad del bosque de Kyasanur, Encefalitis de Powassan, Enfermedad del virus Heartland o babesiosis. En otro aspecto, la enfermedad es la Encefalitis Japonesa.

En una modalidad adicional, el al menos un antígeno adicional se deriva de un patógeno transmitido por vectores, preferentemente, transmitido por garrapatas, seleccionado del grupo que comprende *Borrelia hermsii*, *Borrelia parkeri*, *Borrelia duttoni*, *Borrelia miyamotoi*, *Borrelia turicatae*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia australis*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia helvetica*, *Francisella tularensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia sennetsu*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Coxiella burnetii* and *Borrelia lonestari*, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (virus TBEV aka FSME), virus de la fiebre por garrapatas del Colorado (CTFV), virus de la Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV), virus de la fiebre hemorrágica de Omsk (OHFV), virus de la Encefalitis Japonesa (JEV) y *Babesia* spp.

En otro aspecto, una vacuna combinada de la invención comprende cualquier composición de vacuna discutida en la presente descripción en combinación con al menos una segunda composición de vacuna. En algunos aspectos, la segunda composición de vacuna protege contra una enfermedad transmitida por vectores, preferentemente, una enfermedad transmitida por garrapatas. En diversos aspectos, la segunda composición de la vacuna tiene un calendario de vacunación estacional compatible con la inmunización contra la infección por *Borrelia* o la borreliosis de Lyme. En otros aspectos, las vacunas combinadas son útiles en la prevención de múltiples enfermedades para usar en ubicaciones geográficas donde estas enfermedades son prevalentes.

En un aspecto, la segunda composición de vacuna es una vacuna seleccionada del grupo que consiste en una vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas, una vacuna contra la encefalitis japonesa y una vacuna contra la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas. En un aspecto preferido, la composición de la vacuna es FSME-IMMUN® (Baxter), Encepur® (Novartis Vaccines), EnceVir® (Microgen NPO) o TBE Moscow Vaccine® (Instituto Chumakov de Poliomieltis y Encefalitis Virales de la Academia Rusa de Ciencias Médicas). En otro aspecto preferido, la composición de la vacuna es IXIARO®/JESPECT® (Valneva SE), JEEV® (Biological E, Ltd.) o IMOJEV® (Sanofi Pasteur).

Se proporciona además una vacuna que comprende la composición farmacéutica, esta vacuna puede comprender, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad preferida, el excipiente es L-metionina.

La invención incluye, además, composiciones inmunogénicas. En algunos aspectos, una composición inmunogénica de la invención comprende cualquiera de las composiciones discutidas en la presente descripción y un vehículo aceptable farmacéuticamente. En diversos aspectos, la composición inmunogénica tiene la propiedad de inducir la producción de un anticuerpo que se une específicamente a una proteína de la proteína A de la superficie externa (OspA). En determinados aspectos, la composición inmunogénica tiene la propiedad de inducir la producción de un anticuerpo que se une específicamente a *Borrelia*. En aspectos particulares, la composición inmunogénica tiene la propiedad de inducir la producción de un anticuerpo que neutraliza a *Borrelia*. En algunos aspectos, el anticuerpo es producido por un animal. En aspectos adicionales, el animal es un mamífero. Incluso en aspectos adicionales, el mamífero es humano.

Las preparaciones de vacuna que contienen composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para proteger a un mamífero susceptible a la infección por *Borrelia* o tratar a un mamífero con una infección por *Borrelia*, mediante la administración de dicha vacuna por vía sistémica o a través de las mucosas. Estas administraciones pueden incluir inyección por vía intramuscular, intraperitoneal, intradérmica o subcutánea; o mediante administración a la mucosa de los tractos oral/alimentario, respiratorio o genitourinario. Aunque la vacuna de la invención puede administrarse como una dosis única, los componentes de esta pueden administrarse, además, conjuntamente al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Se proporciona un kit de vacuna, que comprende un vial que contiene una composición farmacéutica de la invención, opcionalmente en forma liofilizada, y que comprende, además, un vial que contiene un adyuvante como se describe en la presente descripción. Se prevé que en este aspecto de la invención, el adyuvante se usará para reconstituir la composición inmunogénica liofilizada. En otro aspecto, la composición farmacéutica de la invención puede mezclarse previamente en un vial, preferentemente, en una jeringa.

La descripción proporciona un método para prevenir o tratar la infección por *Borrelia* que comprende administrar al huésped una dosis inmunoprotectora de la composición farmacéutica o vacuna o kit de la invención. Se proporciona un método para prevenir o tratar episodios primarios y/o recurrentes de infección por *Borrelia* que comprende

administrar al huésped una dosis inmunoprotectora de la composición farmacéutica o vacuna o kit de la invención. Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica de la invención para usar en el tratamiento o prevención de la enfermedad Borrelial. En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o prevención de la infección por *Borrelia*.

Además, se describe el uso de la composición farmacéutica o vacuna o kit de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la infección por *Borrelia*. En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica de la invención para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la infección por *Borrelia*.

La descripción proporciona métodos para inducir una respuesta inmunológica en un sujeto. En diversos aspectos, tales métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto cualquiera de las composiciones inmunogénicas o composiciones de vacuna discutidas en la presente descripción, en una cantidad eficaz para inducir una respuesta inmunológica. En determinados aspectos, la respuesta inmunológica comprende la producción de un anticuerpo anti-OspA.

La descripción proporciona métodos para prevenir o tratar una infección por *Borrelia* o la borreliosis de Lyme en un sujeto. En diversos aspectos, tales métodos comprenden la etapa de administrar cualquiera de las composiciones de vacuna discutidas en la presente descripción o cualquiera de las vacunas combinadas discutidas en la presente descripción al sujeto en una cantidad eficaz para prevenir o tratar la infección por *Borrelia* o la borreliosis de Lyme.

La descripción proporciona el uso de polipéptidos, ácidos nucleicos, anticuerpos, composiciones farmacéuticas o vacunas de la invención para la preparación de medicamentos. Además, otros aspectos relacionados se proporcionan en la presente invención.

Los términos "que comprende", "comprenden" y "comprende" en la presente descripción están destinados por los inventores a ser sustituibles opcionalmente con los términos "que consiste en", "consisten en" y "consisten de", respectivamente, en cada caso. El término "comprende" significa "incluye". Por lo tanto, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprende", y se entenderá que variaciones tales como "que comprende" y "comprender" implican la inclusión de un compuesto o composición establecida (por ejemplo, ácido nucleico, polipéptido, anticuerpo) o etapa, o grupo de compuestos o etapas, pero no con exclusión de otros compuestos, composición, etapas, o grupos de estos. La abreviatura "e.g.", se deriva del latín *ejempli gratia*, y se usa aquí para indicar un ejemplo no limitante. Por lo tanto, la abreviatura "e.g." es sinónimo del término "por ejemplo".

Las modalidades de la presente invención relacionadas con las "composiciones de vacuna" de la invención son aplicables, además, a las modalidades relacionadas con las "composiciones farmacéuticas" de la invención, y viceversa.

A menos que se explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Pueden encontrarse definiciones de términos comunes en biología molecular en Benjamin Lewin, *Genes V*, publicado por Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew y otros, (eds.), *The Encyclopedia of Molecular Biology*, publicado por Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); y Robert A. Meyers (ed.), *Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference*, publicado por VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1 -56081 -569-8).

Los términos singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De manera similar, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "pluralidad" se refiere a dos o más. Debe entenderse, además, que todos los tamaños de bases o tamaños de aminoácidos, y todos los valores de peso molecular o masa molecular, dados para ácidos nucleicos o polipéptidos son aproximados, y se proporcionan para su descripción. Adicionalmente, las limitaciones numéricas dadas con respecto a las concentraciones o niveles de una sustancia, tal como un antígeno, pueden ser aproximadas.

Un vehículo o excipiente preferible para los polipéptidos de acuerdo con la presente invención en sus diversas modalidades, o una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención es un compuesto inmunoestimulador tal como un adyuvante para estimular aún más la respuesta inmunitaria con respecto al polipéptido de acuerdo con la presente invención o una molécula de ácido nucleico que codifica este.

Los adyuvantes que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a:

A. Composiciones que contienen minerales.

Las composiciones adecuadas que contienen minerales para usar como adyuvantes en la invención incluyen sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio. La invención incluye sales minerales tales como hidróxidos (por ejemplo, oxihidróxidos), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos, ortofosfatos), sulfatos, etcétera, o mezclas de diferentes compuestos minerales, con los compuestos tomando cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalino,

amorfo, etcétera), y prefiriéndose la adsorción. Las composiciones que contienen minerales pueden formularse, además, como una partícula de sal metálica.

Un adyuvante útil de fosfato de aluminio es el hidroxifosfato de aluminio amorfo con una relación molar PO_4/Al entre 0,84 y 0,92. Otro adyuvante útil a base de aluminio es ASO_4 , una combinación de hidróxido de aluminio + monofosforil lípido A (MPL).

B. Emulsiones de Aceite

Las composiciones adecuadas de emulsión de aceite para usar como adyuvantes en la invención incluyen emulsiones de escualeno en agua, tales como MF59 (escualeno 5 %, Tween 80 0,5 % y Span 85 0,5 %, formulado en partículas submicrométricas mediante el uso de un micro-fluidizador), ASO_3 (escualeno, DL- α -tocoferol y Tween 80) y AF03 (escualeno, Montane® 80 y Eumulgon® B1 PH). Además, pueden usarse el adyuvante completo de Freund (CFA) y el adyuvante incompleto de Freund (IFA).

Las emulsiones útiles de aceite en agua incluyen, típicamente, al menos un aceite y al menos un tensioactivo, siendo el (los) aceite(s) y el (los) tensioactivo(s) biodegradable (metabolizable) y biocompatible. Las gotas de aceite en la emulsión generalmente tienen menos de 1 μm de diámetro, y estos tamaños pequeños se logran con un microfluidizador para proporcionar emulsiones estables. Se prefieren las gotas con un tamaño inferior a 220 nm, ya que pueden someterse a esterilización por filtración.

La emulsión puede comprender aceites tales como los de un animal (tal como pescado) o una fuente vegetal. Las fuentes de aceites vegetales incluyen nueces, semillas y granos. El aceite de maní, el aceite de soja, el aceite de coco, y el aceite de oliva, los más comúnmente disponibles, ejemplifican los aceites de nueces. Puede usarse el aceite de jojoba, por ejemplo, que se obtiene del grano de jojoba. Los aceites de semilla incluyen aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de sésamo y similares. En el grupo de granos, el aceite de maíz es el más fácilmente disponible, pero, además, pueden usarse el aceite de otros granos de cereales tales como trigo, avena, centeno, arroz, teff, triticale y similares. Los ésteres de ácido graso de 6-10 carbonos del glicerol y 1,2-propanodiol, aunque no se encuentran naturalmente en los aceites de semillas, pueden prepararse mediante hidrólisis, separación y esterificación de los materiales de partida apropiados de los aceites de nueces y de semillas. Las grasas y aceites de la leche de mamíferos son metabolizables y, por lo tanto, pueden usarse en la práctica de esta invención. Los procedimientos para la separación, purificación, saponificación y otros medios necesarios para obtener aceites puros de origen animal son bien conocidos en la técnica. La mayoría de los peces contienen aceites metabolizables que pueden recuperarse fácilmente. Por ejemplo, el aceite de hígado de bacalao, los aceites de hígado de tiburón, y el aceite de ballena tal como el espermaceti ejemplifican numerosos de los aceites de pescado que pueden usarse en la presente descripción. Una serie de aceites de cadena ramificada se sintetizan bioquímicamente en unidades de isopreno de 5 carbonos y generalmente se denominan terpenoides. El aceite de hígado de tiburón contiene un terpenoide ramificado, insaturado, conocido como escualeno, 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno, que es particularmente preferido en la presente descripción. El escualano, el análogo saturado del escualeno, es, además, un aceite preferido. Los aceites de pescado, que incluyen escualeno y escualano, están fácilmente disponibles de fuentes comerciales o pueden obtenerse mediante métodos conocidos en la técnica. Otros aceites preferidos son los tocoferoles (ver más abajo). Pueden usarse mezclas de aceites.

Los tensioactivos pueden clasificarse por su 'HLB' (equilibrio hidrófilo/lipófilo). Los tensioactivos preferidos de la invención tienen un HLB de al menos 10, preferentemente, al menos 15, y con mayor preferencia al menos 16. La invención puede usarse con tensioactivos que incluyen, pero no se limitan a: los tensioactivos de ésteres de sorbitán de polioxietileno (comúnmente denominados como los Tweens), específicamente polisorbato 20 y polisorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (EO), óxido de propileno (PO) y/u óxido de butileno (BO), vendidos bajo el nombre comercial DOWF AX™, tales como copolímeros de bloque EO/PO lineales; octoxinoles, que pueden variar en el número de grupos etoxi (oxi-1,2-etanodiilo) repetidos, con octoxinol-9 (Triton X-100, o t-octilfenoxipolietoxietanol) de particular interés; (octilfenoxi) polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolípidos tales como fosfatidilcolina (lecitina); etoxilatos de nonilfenol, tales como las series Tergitol™ NP; éteres grasos de polioxietileno derivados de alcoholes de laurilo, cetilo, estearilo y oleilo (conocidos como tensioactivos Brij), tales como monolauril éter de trietilenglicol (Brij 30); y ésteres de sorbitán (comúnmente conocidos como los SPAN), tales como el trioleato de sorbitán (Span 85) y el monolaurato de sorbitán. Se prefieren los tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos preferidos para incluir en la emulsión son Tween 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), Span 85 (trioleato de sorbitán), lecitina y Triton X-100.

Pueden usarse mezclas de tensioactivos, por ejemplo, mezclas Tween 80/Span 85. Además, es adecuada una combinación de un éster de sorbitán de polioxietileno tal como monooleato de sorbitán de polioxietileno (Tween 80) y un octoxinol tal como t-octilfenoxipolietoxietanol (Triton X-100). Otra combinación útil comprende laureth 9 plus un éster de polioxietilensorbitán y/o un octoxinol.

Las cantidades preferidas de tensioactivos (% en peso) son: ésteres de sorbitán de polioxietileno (tales como Tween 80) 0,01 a 1 %, en particular aproximadamente 0,1 %; octil o nonilfenoxi polioxietanoles (tales como Triton X-100, u

otros detergentes en las series Triton) 0,001 a 0,1 %, en particular 0,005 a 0,02 %; éteres de polioxietileno (tales como Laureth 9) 0,1 a 20 %, preferentemente, 0,1 a 10 % y en particular 0,1 a 1 % o aproximadamente, 0,5 %.

Preferentemente, sustancialmente todas (por ejemplo, al menos 90 % en número) de las gotas de aceite tienen un diámetro de menos de 1 µm, por ejemplo <750 nm, <500 nm, <400 nm, <300 nm, <250 nm, <220 nm, <200 nm o menor. Una emulsión submicrométrica útil específica consiste en escualeno, Tween 80, y Span 85. La composición de la emulsión en volumen puede ser aproximadamente 5 % de escualeno, aproximadamente 0,5 % de polisorbato 80 y aproximadamente 0,5 % de Span 85. En términos de peso, estas relaciones se convierten en 4,3 % de escualeno, 0,5 % de polisorbato 80 y 0,48 % de Span 85. La emulsión MF59 incluye ventajosamente iones citrato, por ejemplo, tampón citrato sódico 10 mM.

C. Formulaciones de saponina

Las formulaciones de saponina pueden usarse, además, como adyuvantes en la invención. Las saponinas son un grupo heterogéneo de glucósidos de esteroides y glucósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, hojas, tallos, raíces e incluso en las flores de una amplia gama de especies de plantas. La saponina de la corteza del árbol *Quillaia saponaria* Molina se ha estudiado ampliamente como adyuvante. Además, la saponina puede obtenerse comercialmente de *Smilax ornata* (sarsapilla), *Gypsophylla paniculata* (brideal veil), y *Saponaria officinalis* (raíz de jabón). Las formulaciones adyuvantes de saponina incluyen formulaciones purificadas, tales como QS21, así como también formulaciones lípidas, tales como ISCOM. QS21 se comercializa como Stimulon™.

Las composiciones de saponina se han purificado mediante el uso de HPLC y RP-HPLC. Mediante el uso de estas técnicas se han identificado fracciones purificadas específicas, que incluye QS7, QS 17, QS 18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. Preferentemente, la saponina es QS21. Las formulaciones de saponina pueden comprender, además, un esteroide, tal como el colesterol.

Pueden usarse combinaciones de saponinas y colesterol para formar partículas únicas llamadas complejos inmunoestimuladores (ISCOM). Los ISCOM típicamente además incluyen un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. Cualquier saponina conocida puede usarse en ISCOM. Preferentemente, el ISCOM incluye uno o más de QS7, QS 17, QS 18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. Opcionalmente, los ISCOM pueden estar desprovistos de detergente adicional.

D. Virosoomas y partículas similares a virus.

Los virosoomas y las partículas similares a virus (VLP) pueden usarse, además, como adyuvantes en la invención. Estas estructuras generalmente contienen una o más proteínas de un virus opcionalmente combinado o formulado con un fosfolípido. Generalmente no son patógenos, no se replican y generalmente no contienen nada del genoma viral nativo. Las proteínas virales pueden producirse de forma recombinante o aislarse de virus completos. Estas proteínas virales adecuadas para su uso en virosoomas o VLP incluyen proteínas derivadas del virus de la influenza (tales como HA o NA), el virus de la hepatitis B (tales como las proteínas centrales o de la cápside), el virus de la hepatitis E, el virus del sarampión, el virus Sindbis, el Rotavirus, el virus de la enfermedad boca mano pie, Retrovirus, virus Norwalk, virus del Papiloma Humano, VIH, fagos de ARN, fago Qβ (tal como las proteínas de recubrimiento), fago GA, fago fr, fago AP205, y Ty (tales como la proteína Pi del retrotransposón Ty).

E. Derivados bacterianos o microbianos.

Los adyuvantes adecuados para usar en la invención incluyen derivados bacterianos o microbianos tales como derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados de lípidos A, oligonucleótidos inmunoestimuladores y toxinas de ribosilación de ADP y derivados desintoxicantes de estos.

Los derivados no tóxicos de LPS incluyen monofosforil lípido A (MPL) y MPL 3-O-deacilado (3dMPL). 3dMPL es una mezcla de 3 monofosforil lípido A de-O-acilado con 4, 5 o 6 cadenas aciladas. Tales "partículas pequeñas" de 3dMPL son lo suficientemente pequeñas como para esterilizarse mediante filtración a través de una membrana de 0,22 µm. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen los miméticos de monofosforil lípido A, tales como derivados de fosfato de aminoalquil glucosaminida, por ejemplo, RC-529 y el dímero de fosfolípido sintético, E6020.

Los derivados del lípido A incluyen derivados del lípido A de *Escherichia coli* tal como OM-174. Los oligonucleótidos inmunoestimuladores adecuados para usar como adyuvantes en la invención incluyen secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia de dinucleótidos que contiene una citosina no metilada unida por un enlace fosfato a una guanina). Además, se ha demostrado que los ARN bicatenarios y los oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli (dG) son inmunoestimuladores.

Los CpG pueden incluir modificaciones/análogos de nucleótidos tales como modificaciones de fosforotioato y pueden ser bicatenarios o monocatenarios. La secuencia de CpG puede dirigirse al TLR9, tal como el motivo GTCGTT o TTCGTT. La secuencia CpG puede ser específica para inducir una respuesta inmunitaria de tipo Th1, tal como un CpG-A ODN, o puede ser más específica para inducir una respuesta de células B, tal como un CpG-B ODN.

Preferentemente, el CpG es un CpG-A ODN.

Preferentemente, el oligonucleótido CpG se construye de manera que el extremo 5' sea accesible para el reconocimiento del receptor. Opcionalmente, pueden unirse dos secuencias de oligonucleótidos CpG en sus extremos 3' para formar "inmunómeros". Un adyuvante particularmente útil basado en oligonucleótidos inmunoestimuladores se conoce como IC31®. Por lo tanto, un adyuvante usado con la invención puede comprender una mezcla de (i) un oligonucleótido (por ejemplo, entre 15-40 nucleótidos) que incluye al menos uno (y preferentemente múltiples) motivos Cpl (es decir, una citosina unida a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero policatiónico, tal como un oligopéptido (por ejemplo, entre 5-20 aminoácidos) que incluye al menos una (y preferentemente múltiples) secuencias del tripéptido Lys-Arg-Lys. El oligonucleótido puede ser un desoxinucleótido que comprende la secuencia de 26-mer 5'-(dIdC)₁₃-3' (SEQ ID NO: 32). El polímero policatiónico puede ser un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de 11 mer KLKLLLLLKLK (SEQ ID NO: 33).

Los compuestos policatiónicos derivados de fuentes naturales incluyen HIV-REV o HIV-TAT (péptidos catiónicos derivados, péptidos de antenapedia, quitosano u otros derivados de quitina) u otros péptidos derivados de estos péptidos o proteínas mediante producción bioquímica o recombinante. Otros compuestos policatiónicos preferidos son catelina o sustancias relacionadas o derivadas de catelina. Por ejemplo, la catelina de ratón es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos NH₂-RLAGLL-RKGGEKIGEKLLKIGQKIKNFFQKLVPQPE-COOH (SEQ ID NO: 31). Las sustancias derivadas de catelina o relacionadas contienen la totalidad o partes de la secuencia de catelina con al menos 15-20 residuos de aminoácidos. Las derivaciones pueden incluir la sustitución o modificación de los aminoácidos naturales por aminoácidos que no se encuentran entre los 20 aminoácidos estándar. Además, pueden introducirse residuos catiónicos adicionales en tales moléculas de catelina. Se prefiere que estas moléculas de catelina se combinen con el antígeno. Sorprendentemente, estas moléculas de catelina han resultado ser también eficaces como adyuvantes para un antígeno sin la adición de adyuvantes adicionales. Por lo tanto, es posible usar tales moléculas de catelina como adyuvantes eficaces en formulaciones de vacunas con o sin sustancias inmunoactivadoras adicionales.

Las toxinas bacterianas de ribosilación de ADP y los derivados desintoxicantes de estas pueden usarse como adyuvantes en la invención. Preferentemente, la proteína se deriva de *E. coli* (enterotoxina lábil al calor "LT" de *E. coli*), *Vibrio cholerae* (toxina del cólera "CT") o *Bordetella pertussis* (toxina de Pertussis). Se conoce el uso de toxinas de ribosilación de ADP desintoxicantes como adyuvantes de la mucosa y como adyuvantes parenterales. La toxina o toxoide está preferentemente en forma de una holotoxina, que comprende las subunidades A y B. Preferentemente, la subunidad A contiene una mutación desintoxicante; preferentemente la subunidad B no está mutada. Preferentemente, el adyuvante es un mutante LT desintoxicante tal como LT-K63, LT-R72, LT-G192 o dmLT. Un mutante CT útil es CT-E29H.

F. Inmunomoduladores humanos

Los inmunomoduladores humanos adecuados para usar como adyuvantes en la invención incluyen citocinas tales como las interleucinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, etcétera), los interferones (por ejemplo, interferón γ), factor estimulante de colonias de macrófagos y factor de necrosis tumoral. Un inmunomodulador preferido es IL-12.

G. Bioadhesivos y Mucoadhesivos.

Los bioadhesivos y mucoadhesivos pueden usarse, además, como adyuvantes en la invención. Los bioadhesivos adecuados incluyen microesferas o mucoadhesivos de ácido hialurónico esterificados tales como derivados reticulados de ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. El quitosano y sus derivados pueden usarse, además, como adyuvantes en la invención.

H. Micropartículas

Las micropartículas pueden usarse, además, como adyuvantes en la invención. Micropartículas (es decir, una partícula de ~100 nm a ~150 μ m de diámetro, con mayor preferencia de ~200 nm a ~30 μ m de diámetro, y con la máxima preferencia de ~500 nm a ~10 μ m de diámetro) formadas a partir de materiales que son biodegradables y no tóxicos (por ejemplo, un poli(α -hidroxiácido), un ácido polihidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, un poli(lactida-co-glicólido), etcétera), en donde se prefiere el poli(lactida-co-glicólido), opcionalmente tratado para tener una superficie cargada negativamente (por ejemplo, con SDS) o una superficie cargada positivamente (por ejemplo, con un detergente catiónico, tal como CTAB).

I. Liposomas

Se conocen ejemplos de formulaciones de liposomas adecuadas para usar como adyuvantes.

J. Formulaciones de éter de polioxietileno y de éster de polioxietileno

Los adyuvantes adecuados para usar en la invención incluyen éteres de polioxietileno y ésteres de polioxietileno. Tales formulaciones incluyen, además, tensioactivos de éster de polioxietileno sorbitán en combinación con un octoxinol, así como también polioxietileno alquil éteres o tensioactivos de éster en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol. Los éteres de polioxietileno preferidos se seleccionan del siguiente grupo:

- 5 polioxietileno-9-lauril éter (laureth 9), polioxietileno-9-esteoril éter, polioxietileno-8-esteoril éter, polioxietileno-4-lauril éter, polioxietileno-35-lauril éter, y polioxietileno-23-lauril éter.

K. Péptidos de Muramil

- 10 Los ejemplos de péptidos de muramil adecuados para usar como adyuvantes en la invención incluyen N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), y N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-5n-glicerol-3 -hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

L. Compuestos de imidazoquinolona.

- 15 Los ejemplos de compuestos de imidazoquinolona adecuados para usar como adyuvantes en la invención incluyen Imiquimod y sus homólogos (*por ejemplo*, "Resiquimod 3M").

- 20 La invención puede comprender, además, combinaciones de aspectos de uno o más de los adyuvantes identificados anteriormente.

- 25 Preferentemente, el compuesto inmunoestimulador en la preparación farmacéutica de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo de sustancias policatiónicas, específicamente péptidos policatiónicos, moléculas de ácidos nucleicos inmunoestimuladoras, preferentemente desoxinucleótidos inmunoestimuladores, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite, MF59, sales de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, compuestos neuroactivos, específicamente hormona de crecimiento humano, o combinaciones de estos.

- 30 Se prefiere particularmente el uso de un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio, y los antígenos generalmente se adsorben en estas sales.

- 35 Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una composición farmacéutica que comprende al menos cualquiera de los siguientes compuestos o combinaciones de estos: las moléculas de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención, los polipéptidos de acuerdo con la presente invención en sus diversas modalidades, el vector de acuerdo con la presente invención, las células de acuerdo con la presente invención y el anticuerpo de acuerdo con la presente invención. En relación con esto, cualquiera de estos compuestos puede emplearse en combinación con un vehículo o portador estéril o no estéril para usar con células, tejidos u organismos, tales como un vehículo farmacéutico adecuado para la administración a un sujeto. Tales vehículos pueden incluir, pero no se limitan a, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de estos. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

- 40 En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un estabilizador. El término "estabilizador" se refiere a una sustancia o excipiente de vacuna que protege la composición inmunogénica de la vacuna de condiciones adversas, tales como las que ocurren durante el calentamiento o la congelación, y/o prolonga la estabilidad o la vida útil de la composición inmunogénica en una condición o estado estable e inmunogénico. Los ejemplos de estabilizadores incluyen, pero no se limitan a, azúcares, tales como sacarosa, lactosa y manosa; alcoholes de azúcar, tales como manitol; aminoácidos, tales como glicina o ácido glutámico; y proteínas, tales como la albúmina sérica humana o la gelatina.

- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de cualquier manera eficaz y conveniente que incluye, por ejemplo, la administración por vía tópica, oral, anal, vaginal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intranasal, intratraqueal o intradérmica, entre otras. En una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas se administran por vía subcutánea o intramuscular, con la máxima preferencia intramuscularmente.

- 50 En terapia o como profiláctico, el agente activo de la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un individuo como una composición inyectable, por ejemplo, como una dispersión acuosa estéril, preferentemente isotónica.

- 55 Alternativamente, la composición, preferentemente la composición farmacéutica, puede formularse para aplicación tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas, lociones, ungüentos para los ojos, gotas para los ojos, gotas para los oídos, enjuagues bucales, apósitos y suturas impregnados y aerosoles, y puede contener los aditivos convencionales apropiados, que incluyen, por ejemplo, conservantes, solventes para ayudar a la penetración de drogas y emolientes en ungüentos y cremas. Tales formulaciones tópicas pueden contener, además, vehículos convencionales compatibles, por ejemplo, bases de crema o pomada, y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden constituir de aproximadamente 1 % a aproximadamente 98 % en peso de la formulación; más usualmente constituirán hasta aproximadamente el 80 % en peso de la formulación.

Además de la terapia descrita anteriormente, las composiciones de esta invención pueden usarse generalmente como un agente de tratamiento de heridas para evitar la adhesión de bacterias a proteínas de la matriz expuestas en el tejido de la herida y para uso profiláctico en el tratamiento dental como una alternativa o junto con, profilaxis antibiótica.

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica es una composición de vacuna. Preferentemente, tal composición de vacuna está convenientemente en forma inyectable. Pueden emplearse adyuvantes convencionales para mejorar la respuesta inmunitaria. Una dosis unitaria adecuada para la vacunación con un antígeno proteico es para adultos entre 0,02 µg y 3 µg de antígeno por kg de peso corporal y para niños entre 0,2 µg y 10 µg de antígeno por kg de peso corporal, y tales dosis se administran preferentemente, de 1 a 3 veces a intervalos de 2 a 24 semanas.

En el intervalo de dosis indicado, no se esperan efectos toxicológicos adversos con los compuestos de la invención, lo que imposibilitaría su administración a individuos adecuados.

La descripción describe kits que comprenden una o más formulaciones farmacéuticas para la administración a un sujeto envasadas de una manera que facilita su uso para la administración a los sujetos. En una modalidad preferida, los kits comprenden la formulación en un volumen final de 2 mL, con mayor preferencia en un volumen final de 1 mL.

Los kits pueden usarse para producir una unidad de administración de dosis única. Los kits, en diversos aspectos, contienen cada uno un primer recipiente que tiene una proteína desecada y un segundo recipiente que tiene una formulación acuosa. Además, se incluyen dentro del alcance de esta invención los kits que contienen jeringas prellenadas de una o múltiples cámaras (por ejemplo, jeringas líquidas y jeringas con contenido liofilizado).

En otra modalidad, dicho kit incluye la formulación farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición que comprende una proteína o péptido terapéutico), empaquetada en un recipiente tal como una botella o recipiente sellado, con una etiqueta pegada al recipiente o incluida en el paquete que describe el uso del compuesto o composición en la práctica del método. En una modalidad, la formulación farmacéutica se envasa en el recipiente de manera que la cantidad de espacio de cabeza en el recipiente (por ejemplo, la cantidad de aire entre la formulación líquida y la parte superior del recipiente) es muy pequeña. Preferentemente, la cantidad de espacio de cabeza es insignificante (es decir, casi ninguno).

En un aspecto, el kit contiene un primer recipiente que tiene una composición terapéutica de proteína o péptido y un segundo recipiente que tiene una solución de reconstitución aceptable fisiológicamente para la composición. En un aspecto, la formulación farmacéutica se envasa en una forma de dosificación unitaria. El kit incluye, opcionalmente, además un dispositivo adecuado para administrar la formulación farmacéutica de acuerdo con una ruta específica de administración. En algunos aspectos, el kit contiene una etiqueta que describe el uso de las formulaciones farmacéuticas.

La composición farmacéutica puede contener una gama de antígenos diferentes. Los ejemplos de antígenos son organismos completamente muertos o atenuados, subfracciones de estos organismos, proteínas, o, en su forma más simple, péptidos. El sistema inmunitario, además, puede reconocer los antígenos en forma de proteínas o péptidos glicosilados y además pueden ser o contener polisacáridos o lípidos. Pueden usarse péptidos cortos, ya que las células T citotóxicas (CTL) reconocen antígenos en forma de péptidos cortos, generalmente de 8-11 aminoácidos de longitud, junto con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Las células B pueden reconocer epítopos lineales tan cortos como de 4 a 5 aminoácidos, así como también estructuras tridimensionales (epítopos conformacionales).

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica del tercer aspecto comprende adicionalmente un antígeno reactivo en suero hiperinmune contra una proteína de *Borrelia* o un fragmento activo o variante de esta, tal como, *por ejemplo*, los antígenos, fragmentos y variantes como se describe en el documento WO 2008/031133. De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto puede usarse como un medicamento, particularmente como una vacuna, particularmente en relación con una enfermedad o afección de enfermedad que es causada por, vinculada o asociada con *Borrelia*.

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse como un medicamento, particularmente como una vacuna, particularmente en relación con una enfermedad o afección de enfermedad causada por, vinculada o asociada con *Borrelia*, con mayor preferencia cualquier especie patógena de *Borrelia* y con mayor preferencia en un método de uso para tratar o prevenir una infección por *Borrelia*, particularmente una infección por *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. andersoni*, *B. bavariensis*, *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi* or *B. sinica* infection, preferentemente una infección por *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii* o *B. garinii*.

En relación con esto, debe observarse que las diversas especies de *Borrelia*, que incluye *B. burgdorferi* s.l., comprenden varias especies y cepas, que incluye las descritas en la presente descripción. Una enfermedad relacionada, causada o asociada con la infección bacteriana que debe prevenirse y/o tratarse de acuerdo con la presente invención incluye la borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme). Aspectos adicionales, síntomas, etapas y subgrupos de borreliosis de Lyme, así como también grupos específicos de pacientes que padecen de tal enfermedad, como además se describe en la presente descripción, se incluyen en la parte introductoria. Más específicamente, la

borreliosis de Lyme generalmente ocurre en etapas, con remisión y exacerbaciones con diferentes manifestaciones clínicas en cada etapa. La etapa 1 de infección temprana consiste en una infección localizada de la piel, seguida en días o semanas por la etapa 2, de infección diseminada, y meses a años después por la etapa 3, de infección persistente. Sin embargo, la infección es variable; algunos pacientes solo tienen infecciones localizadas de la piel, mientras que otros muestran solo manifestaciones posteriores de la enfermedad, tal como la artritis.

Además, se describe un método para tratar o prevenir una infección por *Borrelia* en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de una composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto.

El término "sujeto" se usa a lo largo de la descripción para describir un animal, preferentemente un mamífero, con mayor preferencia un ser humano, a quien se proporciona un tratamiento o un método de acuerdo con la presente invención. Para el tratamiento de esas infecciones, afecciones o estados de enfermedad que son específicos para un animal específico, tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a ese animal específico. Preferentemente, el sujeto es un humano; sin embargo, el uso médico de la composición puede incluir, además, animales tales como aves de corral, que incluye pollo, pavo, pato o ganso, ganado tal como caballos, vacas u ovejas, o animales de compañía tales como perros o gatos.

El término "cantidad con eficacia" se usa en toda la descripción para describir una cantidad de la presente composición farmacéutica que puede usarse para inducir un resultado deseado cuando se usa en el método de la presente invención. En numerosos aspectos de la presente invención, el término cantidad con eficacia se usa junto con el tratamiento o prevención. En otros aspectos, el término cantidad con eficacia simplemente se refiere a una cantidad de un agente que produce un resultado que se considera beneficioso o útil, que se incluye en los métodos de acuerdo con la presente invención donde se busca el tratamiento o la prevención de una infección por *Borrelia*.

El término cantidad con eficacia, con respecto a los compuestos y composiciones descritos actualmente se usa en toda la descripción para describir esa cantidad del compuesto de acuerdo con la presente invención que se administra a un paciente mamífero, específicamente a un paciente humano, que padece una enfermedad asociada a *Borrelia*, para reducir o inhibir una infección por *Borrelia*.

El método de inmunización de un sujeto comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de una composición farmacéutica del tercer aspecto de la presente invención.

El método comprende inducir una respuesta inmunológica en un individuo mediante terapia génica o de otro modo, mediante la administración de un polipéptido o ácido nucleico de acuerdo con la presente invención *in vivo* para estimular una respuesta inmunológica para producir anticuerpos o una respuesta celular mediada por células T, ya sea de células T productoras de citocinas o de células T citotóxicas, para proteger a dicho individuo de la enfermedad, aún si esa enfermedad ya está establecida, o no, dentro del individuo.

Los productos de la presente invención, particularmente los polipéptidos y los ácidos nucleicos, se proporcionan preferentemente en forma aislada, y pueden purificarse para lograr la homogeneidad. El término "aislado" como se usa en la presente descripción significa separado "por la mano del hombre" de su estado natural; es decir, si ocurre en la naturaleza, se ha cambiado o eliminado de su entorno original, o ambos. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico de origen natural o un polipéptido presente de forma natural en un organismo vivo en su estado natural no está "aislada", pero la misma molécula de ácido nucleico o polipéptido separado de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislada", como el término se emplea en la presente descripción. Como parte de o después del aislamiento, tales moléculas de ácido nucleico pueden unirse a otras moléculas de ácido nucleico, tales como moléculas de ADN, para mutagénesis, para formar fusión de genes, y para propagación o expresión en un huésped, por ejemplo. Las moléculas de ácido nucleico aisladas, solas o unidas a otras moléculas de ácido nucleico, tales como los vectores, pueden introducirse en las células huésped, en cultivo o en organismos completos. Introducidas en las células huésped en cultivo o en organismos completos, tales moléculas de ADN aún pudieran aislarse, como se usa el término en la presente descripción, porque no estarían en su forma o entorno natural. De manera similar, las moléculas de ácido nucleico y los polipéptidos pueden aparecer en una composición, tal como formulaciones de medios, soluciones para la introducción de moléculas de ácido nucleico o polipéptidos, por ejemplo, en células, composiciones o soluciones para reacciones químicas o enzimáticas, por ejemplo, que no son composiciones de origen natural y, en ellas, permanecen moléculas de ácido nucleico o polipéptidos aislados dentro del significado de ese término tal como se emplea en la presente descripción.

La invención no se limita a la metodología, protocolos y reactivos particulares descritos en la presente descripción porque pueden variar. Además, la terminología usada en la presente descripción tiene el propósito de describir modalidades particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen una referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Del mismo modo, las palabras "comprende", "contiene" y "abarca" deben interpretarse de manera inclusiva en lugar de exclusivamente.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos y cualquier acrónimo usado en la presente

descripción tienen los mismos significados que comúnmente entiende un experto en la técnica en el campo de la invención. Aunque cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción puede usarse en la práctica de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen en la presente descripción.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante las siguientes Figuras, Tablas, Ejemplos y el listado de Secuencias, de las cuales pueden tomarse características, modalidades y ventajas adicionales. Como tal, las modificaciones específicas discutidas no deben interpretarse como limitaciones en el alcance de la invención. Será evidente para el experto en la técnica que pueden hacerse varios equivalentes, cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención, y por lo tanto debe entenderse que tales modalidades equivalentes deben incluirse en la presente descripción.

En relación con la presente invención

La Figura 1 muestra el alineamiento de aminoácidos de OspA de los serotipos 1-6 de *Borrelia*.

La Figura 2 muestra esquemáticamente la producción de heterodímeros de fragmentos mutantes de OspAs de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 representa esquemáticamente los componentes polipeptídicos de una posible composición farmacéutica de la presente invención que comprende tres heterodímeros diferentes de OspA mutante, una "vacuna combinada".

La Figura 4 muestra la estructura química de Pam₃Cys, un ejemplo de una cisteína sustituida con ácido graso, tal como se encontraría en el extremo N-terminal de polipéptidos lipidados de la presente invención.

La Figura 5 muestra la unión de anticuerpos de ratones inmunizados con polipéptidos heterodímeros del fragmento de OspA mutante a la superficie celular de *Borrelia* de serotipos de OspA 1-6.

La Tabla 1 muestra la estabilidad térmica del plegamiento de fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro de tipo D1 a D5 (para la nomenclatura, ver Tabla A-4) en comparación con el fragmento de OspA de tipo silvestre de serotipo 2 sin enlaces disulfuro (D0).

La Tabla 2 muestra la protección de ratones contra la infección por *B. afzelii* (cepa IS1) mediante el Método de Reto con Garrapata después de la inmunización con fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro de tipo D1 a D5 (para la nomenclatura, ver Tabla A-4), que incluye los grupos de control de ratones inmunizados con PBS, OspA de longitud completa o el fragmento de OspA de tipo silvestre de serotipo 2 (S2D0-His).

La Tabla 3 muestra la protección de ratones contra la infección por *B. afzelii* (cepa IS1) mediante el Método de Reto con Garrapata después de la inmunización con fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 lipidados con enlace disulfuro de tipo D1, D3 y D4 (Lip-S2D1-His, Lip-S2D3-His y Lip-S2D4-His), que incluye los grupos de control de ratones inmunizados con PBS o proteína OspA de longitud completa.

La Tabla 4 muestra la capacidad protectora de los heterodímeros de OspA mutante de la invención en modelos de reto *in vivo* con *Borrelia*. Los ratones se inmunizaron con Lip-S1D1-S2D1-His, Lip-S4D1-S3D1-His, Lip-S4D1-S3D1 o Lip-S5D1-S6D1-His y se retaron con *Borrelia* del serotipo indicado de OspA mediante el Método de Reto con Aguja o con Garrapata, como se indica. El grupo de control en cada experimento se inmunizó con adyuvante Al(OH)₃ solo.

La Tabla 5 muestra la capacidad protectora de la vacuna combinada de la invención contra el reto *in vivo* con *Borrelia* del serotipo 1 de OspA (cepa N40 en el Método de Reto con Aguja) y *Borrelia* del serotipo 2 de OspA (cepa IS1 en Método de Reto con Garrapata). Los ratones se inmunizaron con los tres antígenos LipS1D1-S2D1, Lip-S4D1-S3D1 y Lip-S5D1-S6D1 juntos en una proporción 1:1:1 (vacuna combinada) o con los antígenos de control indicados y se retaron con *Borrelia* a través del Método de Reto con Aguja o con Garrapata, como se indica. El grupo de control en cada experimento se inmunizó con adyuvante Al(OH)₃ solo.

Las figuras y tablas a las que puede hacerse referencia en la descripción se describen más abajo con más detalle.

Figura 1 Alineamiento de la secuencia de aminoácidos de OspA de serotipos uno a seis. La alineación ilustra que la porción N-terminal de la proteína asociada a la membrana tiene una secuencia de aminoácidos más altamente conservada que la porción C-terminal, más expuesta.

Figura 2 Producción de un heterodímero de OspA mutante de la invención que comprende los fragmentos C-terminal de OspA mutante a partir de dos serotipos diferentes de OspA de *Borrelia* sp. (A) Representación esquemática de un ácido nucleico que codifica un heterodímero OspA mutante lipidados. Los componentes, de 5' a 3', comprenden las

secuencias de codificación para una secuencia señal de lipidación (señal Lip), un pequeño péptido que contiene cisteína para la lipidación N-terminal (péptido de lipidación = LP), un fragmento C-terminal de OspA mutante con dos cisteínas no nativas, un péptido enlazador corto (LN1), seguido de un segundo fragmento C-terminal de OspA mutante con dos cisteínas no nativas. **(B)** El polipéptido heterodímero de OspA mutante intermedio comprende el producto naciente directamente después de la traducción de la construcción de ácido nucleico. Desde el extremo N terminal al C terminal, este polipéptido consiste en una secuencia señal de lipidación (señal Lip), un péptido que contiene cisteína para la lipidación (LP), un fragmento de OspA mutante con un enlace disulfuro no nativo, un péptido enlazador corto (LN1), seguido de un segundo fragmento de OspA mutante con un enlace disulfuro no nativo. **(C)** El polipéptido heterodímero de OspA mutante lipidada final después de la modificación postraducciona. El heterodímero, desde el extremo N terminal al C terminal, consiste en un péptido corto que contiene cisteína con la cisteína N-terminal lipidada (indicada por "Lip"), un fragmento de OspA mutante estabilizado por un enlace disulfuro, un péptido enlazador (LN1), y un segundo fragmento de OspA mutante estabilizado por un enlace disulfuro. La secuencia señal de lipidación se escinde durante la modificación postraducciona del polipéptido como se muestra.

Figura 3 Un ejemplo de una composición farmacéutica preferida de acuerdo con la presente invención. Tres heterodímeros de OspA mutantes, cada uno de los cuales comprende fragmentos de OspA mutados de dos serotipos de OspA de *Borrelia* diferentes, están presentes en la composición, y juntos proporcionan antígenos de OspA de seis serotipos diferentes de OspA de *Borrelia*. Tal composición farmacéutica permite la inmunización simultánea contra seis serotipos de *Borrelia*.

Figura 4 Ilustración de la estructura química de Pam₃Cys, un ejemplo de una sustitución de ácidos grasos de la cisteína N-terminal de la proteína OspA de tipo silvestre de longitud completa, así como también monómeros y heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA lipidada de la invención. Durante la modificación postraducciona de una proteína o polipéptidos de OspA de longitud completa de la invención, la secuencia señal de lipidación N-terminal se escinde y los ácidos grasos, más comúnmente tres restos palmitoilo ("Pam₃"), se unen enzimáticamente de manera covalente al residuo de cisteína N-terminal (el átomo de azufre, "S", se indica con una flecha). Los residuos restantes de la cadena polipeptídica, que están ubicados C-terminalmente del residuo Pam₃Cys, se representan por "Xn". (Modified from Bouchon, y otros, (1997) Analytical Biochemistry 246: 52-61.)

Figura 5 Unión de anticuerpos de ratones inmunizados a la superficie celular de las espiroquetas de *Borrelia*. Los ratones se inmunizaron tres veces con 1 mg de cada uno de los antígenos indicados: proteínas OspA lipidadas y etiquetadas con His de longitud completa de los serotipos de OspA 1-6; Lip-S1D1-S2D1, Lip-S4D1-S3D1 o Lip-S5D1-S6D1 solo, o Lip-S1D1-S2D1, Lip-S4D1-S3D1 y Lip-S5D1-S6D1 juntos en una relación 1:1:1 ("vacuna combinada") a intervalos de dos semanas y se recolectaron los sueros una semana después de la última dosis. Se analizaron varias diluciones de los sueros para determinar la unión a la superficie celular de *Borrelia* mediante tinción celular y citometría de flujo. Los valores de intensidad fluorescente observados cuando se tiñeron con sueros recolectados de ratones de control inmunizados con adyuvante de Al(OH)₃ solo se restaron para tener en cuenta la unión no específica. (Las *Borrelia* usadas fueron: *B. burgdorferi*, OspA de serotipo 1, cepa N40; *B. afzelii*, OspA de serotipo 2, cepa "C"; *B. garinii*, OspA de serotipo 3, cepa "D"; *B. bavariensis*, OspA de serotipo 4, cepa Fin; *B. garinii*, OspA de serotipo 5, cepa "E"; *B. garinii*, OspA de serotipo 6, cepa "B".)

Tabla 1. Estabilidad térmica de fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 de *B. afzelii* K78, etiquetada con His, no lipidada, con diferente ubicación de los enlaces disulfuro. Los fragmentos mutantes de OspA del serotipo 2 con diferentes tipos de enlaces de cisteína (ver Tabla A-4) se solubilizaron en Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM (pH 8,0) y se evaluó la estabilidad térmica en comparación con el fragmento de OspA de serotipo 2 de tipo silvestre (S2D0). La presencia de un enlace disulfuro resultó en un aumento de la temperatura de fusión en comparación con el fragmento de OspA de serotipo 2 de tipo silvestre.

Fragmento de OspA mutante del serotipo 2	SEQ ID NO:	Temperatura de fusión (°C)
S2D0-His*	1	47,6
S2D1-His	2	70,4
S2D2-His	3	54,6
S2D3-His	4	58,6
S2D4-His	5	58,4
S2D5-His	6	53,8
*ver las Tablas A-4 y A-5 para la nomenclatura.		

Tabla 2. Capacidad protectora de dosis decrecientes de fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 marcada con His no lipídada contra la infección por *B. afzelii* (serotipo 2) por el Método de Reto con Garrapata. Se evaluaron cinco fragmentos de OspA de serotipo 2 mutante etiquetadas con His, no lipídadas, para determinar su capacidad protectora a dos dosis diferentes (30 µg y 5 µg) y se compararon con el fragmento de OspA de serotipo 2 de tipo silvestre. Los grupos de ratones inmunizados con adyuvante de Al(OH)₃ solo o con OspA de serotipo 2 de longitud completa no lipídada sirvieron como controles negativos y positivos, respectivamente. Todos los antígenos se etiquetaron con His y no estaban lipídados. Los datos presentados combinan los resultados de diversos experimentos realizados en condiciones idénticas.

Inmunógeno	Reto con Garrapata (OspA de serotipo 2: <i>B.afzelii</i> , cepa IS1)	3 x 30 µg (11 experimentos)	3 x 5 µg (4 experimentos)
		Infectado/total	Infectado/total
Al(OH) ₃ adyuvante solo	Garrapata (OspA-ST2)	58/62	20/23
OspA K78-His de longitud completa (SEQ ID NO: 209)	Garrapata (OspA-ST2)	1/72	1/25
S2D0-His (SEQ ID NO: 1)	Garrapata (OspA-ST2)	15/20	8/16
S2D1-His (SEQ ID NO: 2)	Garrapata (OspA-ST2)	1/26	1/25
S2D2-His (SEQ ID NO: 3)	Garrapata (OspA-ST2)	0/26	4/26
S2D3-His (SEQ ID NO: 4)	Garrapata (OspA-ST2)	0/34	1/21
S2D4-His (SEQ ID NO: 5)	Garrapata (OspA-ST2)	2/30	4/27
S2D5-His (SEQ ID NO: 6)	Garrapata (OspA-ST2)	5/35	2/11

Tabla 3. Capacidad protectora de dosis decrecientes de fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 etiquetada con His, lipídada contra la infección por *B. afzelii* mediante el Método de Reto con Garrapata. Se evaluaron tres fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 marcada con His, lipídada, con diferentes tipos de enlaces disulfuro para determinar la capacidad protectora en tres dosis diferentes (3,0 µg, 1,0 µg y 0,3 µg). Los grupos de ratones inmunizados con adyuvante de Al(OH)₃ solo o con OspA de serotipo 2 de longitud completa no lipídada sirvieron como controles negativos y positivos, respectivamente. Los datos presentados combinan los resultados de diversos experimentos realizados en condiciones idénticas.

Inmunógeno	Reto con garrapata (OspA de serotipo 2: <i>B.afzelii</i> , cepa IS1)	3 x 3,0 µg (5 experimentos)	3 x 1,0 µg (5 experimentos)	3 x 0,3 µg (4 experimentos)
		Infectado/total	Infectado/total	Infectado/total
Al(OH) ₃ adyuvante solo (control para todas las dosis)	Garrapata (OspA-ST2)	58/59	-	-
OspA K78-His de longitud completa (SEQ ID NO: 209)	Garrapata (OspA-ST2)	0/14	0/21	1/20
Lip-S2D1-His (SEQ ID NO: 141)	Garrapata (OspA-ST2)	0/17	5/31	1/29
Lip-S2D3-His (SEQ ID NO: 143)	Garrapata (OspA-ST2)	1/15	1/12	5/19
Lip-S2D4-His (SEQ ID NO: 144)	Garrapata (OspA-ST2)	0/8	0/25	0/34

Tabla 4. Capacidad protectora de los heterodímeros de OspA mutante de la invención contra el reto de *Borrelia in vivo* a través de los Métodos de Reto con Aguja o Garrapata. Se inmunizaron grupos de ratones tres veces a intervalos de dos semanas con las dosis indicadas de heterodímero de OspA o el adyuvante Al(OH)₃ solo. Los inmunógenos usados fueron Lip-S1D1-S2D1-His (retado con *Borrelia* OspA-ST1, Experimentos 1-3), Lip-S1D1-S2D1-His, Lip-S4D1-S3D1-His y Lip-S5D1-S6D1-His, por separado (retado con *Borrelia* OspA-ST2, Experimentos 4-6), Lip-S4D1-S3D1 (retado con *Borrelia* OspA-ST4, Experimentos 7 y 8) y Lip-S5D1-S6D1-His (retado con *Borrelia* OspA-ST5, Experimentos 9 y 10; retado con *Borrelia* OspA-ST6, Experimentos 11 y 12). Los ratones inmunizados se retaron dos semanas después de la última inmunización a través de los Modelos de Reto con Aguja o con Garrapata, como se indica.

Inmunógeno	Dosis	Reto con Aguja (OspA-serotipo 1: <i>B. burgdorferi</i> s.s., cepa N40)	Infectado/Total		
			Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3
Lip-S1D1-S2D1-His (SEQ ID NO: 49)	3 x 5,0 µg	Aguja (OspA-ST1)	0/10***	0/9***	4/10**
Al(OH) ₃ adyuvante solo	-	Aguja (OspA-ST1)	10/10	8/10	10/10
Inmunógeno	Dosis	Reto con Garrapata (OspA-serotipo 2: <i>B. afzelii</i> , cepa IS1)	Exp. 4	Exp. 5	Exp. 6
Lip-S1D1-S2D1-His (SEQ ID NO: 49)	3 x 2,0 µg	Garrapata (OspA-ST2)	0/10***	0/9***	0/6***
Lip-S4D1-S3D1-His (SEQ ID NO: 81)	3 x 2,0 µg	Garrapata (OspA-ST2)	0/9***	2/7*	0/6***
Lip-S5D1-S6D1-His (SEQ ID NO: 65)	3 x 2,0 µg	Garrapata (OspA-ST2)	0/7***	0/9***	0/6***
Al(OH) ₃ adyuvante solo	-	Garrapata (OspA-ST2)	9/9	8/8	7/7
Inmunógeno	Dosis	Reto con Aguja (OspA-serotipo 4: <i>B. bavariensis</i> , cepa Scf)	Exp. 7	Exp. 8	
Lip-S4D1-S3D1 (Seq ID No: 194)	3 x 5,0 µg	Aguja (OspA-ST4)	2/10**	1/10***	-
Al(OH) ₃ adyuvante solo	-	Aguja (OspA-ST4)	9/10	9/10	-
Inmunógeno	Dosis	Reto con Aguja (OspA-serotipo 5: <i>B. garinii</i>)	Exp. 9	Exp. 10	
Lip-S5D1-S6D1-His (SEQ ID NO: 65)	3 x 5,0 µg	Aguja (OspA-ST5)	1/10	2/10	-
Al(OH) ₃ adyuvante solo	-	Aguja (ST5)	6/10	6/10	-
Inmunógeno	Dosis	Reto con Aguja (OspA-serotipo 6: <i>B. garinii</i>)	Exp. 11	Exp. 12	
Lip-S5D1-S6D1-His (SEQ ID NO: 65)	3 x 5,0 µg	Aguja (OspA-ST6)	2/10**	2/10***	-
Al(OH) ₃ adyuvante solo	-	Aguja (OspA-ST6)	9/10	10/10	-

Valor de p; Prueba exacta de Fisher, dos colas. *significativo (<0,05), **altamente significativo (<0,01), ***extremadamente significativo (<0,001)

Tabla 5. Capacidad protectora de la vacuna combinada de heterodímero de OspA mutante de la invención contra el reto con *Borrelia* con OspA de serotipo 1 y de serotipo 2. Se inmunizaron grupos de ratones tres veces con las dosis indicadas de inmunógeno o adyuvante de Al(OH)₃ solo a intervalos de dos semanas. Los inmunógenos usados fueron una combinación 1:1:1 de los heterodímeros de OspA mutantes LipS1D1-S2D1, Lip-S4D1-S3D1 y Lip-S5D1-S6D1 (vacuna combinada), Lip-S1D1-S2D1, Lip-OspA1-His y OspA Quimérica ST1/ST2. Los ratones inmunizados se retaron dos semanas después de la última inmunización mediante el Método Reto con Garrapata (ST2, Experimentos 13 y 14) o el Método de Reto con Aguja (ST1, Experimentos 15 y 16).

Inmunógeno	Dosis	Reto con garrapata (OspA-serotipo 2: <i>B. afzelii</i> , cepa IS1)	Infectado/Total	
			Exp. 13	Exp. 14
Lip-S1D1-S2D1 (Seq ID No: 186)	3 x 5,0 µg	Garrapata (OspA-ST2)	0/6***	0/7**
Vacuna combinada: Lip-S1D1-S2D1 (Seq ID No: 186) Lip-S4D1-S3D1 (Seq ID No: 194) Lip-S5D1-S6D1 (Seq ID No: 190)	3 x 5,0 µg 3 x 5,0 µg 3 x 5,0 µg	Garrapata (OspA-ST2)	0/9***	0/6**
Al(OH) ₃ adyuvante solo	-	Garrapata (OspA-ST2)	7/7	6/7
Inmunógeno	Dosis	Reto con Aguja (OspA-serotipo 1: <i>B. burgdorferi</i> s.s., cepa ZS7)	Exp. 15	Exp. 16
Lip-S1D1-S2D1 (Seq ID No: 186)	3 x 1,0 µg	Aguja (OspA-ST1)	0/10***	0/10***
Lip-OspA1-His (Seq ID No: 210)	3 x 1,0 µg	Aguja (OspA-ST1)	0/10***	0/10***
OspA Quimérica ST1/ST2 (Seq ID No: 212)	3 x 1,0 µg	Aguja (OspA-ST1)	0/10***	0/10***
Inmunógeno	Dosis	Reto con Aguja (OspA-serotipo 1: <i>B. burgdorferi</i> s.s., cepa ZS7)	Exp. 15	Exp. 16
Vacuna combinada: Lip-S1D1-S2D1 (Seq ID No: 186) Lip-S4D1-S3D1 (Seq ID No: 194) Lip-S5D1-S6D1 (Seq ID No: 190)	3 x 1,0 µg 3 x 1,0 µg 3 x 1,0 µg	Aguja (OspA-ST1)	0/10***	0/10***
Al(OH) ₃ adyuvante solo	-	Aguja (OspA-ST1)	10/10	10/10
Valor de p; Prueba exacta de Fisher, dos colas. *significativo (<0,05), **altamente significativo (<0,01), ***extremadamente significativo (<0,001)				

Ejemplos

Ejemplo 1. Evaluación de la estabilidad térmica de fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2

Procedimientos experimentales

Estabilidad térmica

Las temperaturas de fusión (T_m) de los monómeros de fragmento de OspA mutante serotipo 2 no lipídica se determinaron mediante el ensayo de desplazamiento térmico basado en fluorescencia descrito por Pantoliano, y otros, (J. Biomol Screen 6:429-440 (2001)). La tinción del gel de proteínas con el colorante fluorescente SYPRO® Orange (suministrado como un concentrado 5000x en DMSO por Sigma, EE.UU.) se usó para controlar el estado de

plegamiento de las proteínas. En cada pocillo, se combinaron 7,5 µL de SYPRO® Orange (diluido 1:1000 de la solución madre) y 17,5 µL de una solución de proteína (1 µg o 2 µg) en tampón. Las muestras de proteínas se calentaron de 25 °C a 95 °C a una velocidad de 0,2 °C/10 segundos en el Sistema de Detección en Tiempo Real CFX96 (Bio-Rad, EE.UU.) y se monitorearon los cambios fluorescentes. La intensidad de fluorescencia se midió con longitudes de onda de excitación y emisión de 490 y 575 nm, respectivamente. La T_m se determinó mediante el uso del programa Bio-Rad CFX Manager 2.0. Los valores de T_m de los fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 etiquetada con His, no lipídada, se midieron en cuatro sistemas de tampones diferentes: Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM (pH 9,0); Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM (pH 8,0); PBS (pH 7,4); y HEPES 25 mM, NaCl 150 mM (pH 6,5), mediante el uso del fragmento de OspA de tipo silvestre de serotipo 2 no lipídada (S2D0) como control.

Resultados

En todos los casos, los fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 con un enlace de cisteína introducido tuvieron mayor T_m que el fragmento de OspA de tipo silvestre de serotipo 2 (S2D0) (ver la Tabla 1). La T_m se evaluó en cuatro sistemas de tampones diferentes con resultados similares (los datos para las proteínas disueltas en Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM (pH 8,0) se muestran en la Tabla 1), lo que indica que la estabilidad de las proteínas es similar en un amplio intervalo de pH. Este resultado da crédito a la hipótesis de que el enlace disulfuro introducido estabiliza el fragmento de OspA.

Ejemplo 2 Evaluación de la capacidad protectora de los monómeros de fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 etiquetada con His, no lipídada, en el Método de Reto con Garrapata (ST2, *B. afzelii*)

Procedimientos experimentales

Clonación y expresión de proteínas recombinantes.

El fragmento de OspA de tipo silvestre de serotipo 2, así como también los fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 con enlaces de cisteína de tipos 1-5 (SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente), se optimizaron por codones para la expresión en *E. coli* por GenScript, EE.UU. Los fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 no lipídada se etiquetaron con His en el extremo C-terminal para fines de purificación. Los fragmentos génicos se clonaron en el vector pET28b(+) (Novagen, EE.UU.), un vector que contiene un casete de resistencia a Kanamicina, así como también un promotor T7. Los monómeros se expresaron en células BL21 Star™ (DE3) (Invitrogen, EE.UU.) a 37 °C mediante la adición de IPTG. Las células se recolectaron después de 4 horas por centrifugación y el pellet se almacenó a -70 °C durante hasta 12 meses antes del procesamiento adicional.

Purificación de monómeros de proteínas de fragmentos de OspA de tipo silvestre y mutante etiquetadas con His, no lipídadas

Las células se destruyeron mecánicamente mediante homogeneización a alta presión y la fracción soluble que contenía los fragmentos de OspA etiquetada con His se aplicó a una columna de Ni-sefariosa (Ni Sepharose™ 6 Fast Flow; GE Healthcare, Reino Unido) y los fragmentos de OspA etiquetada con His se eluyeron en un gradiente de imidazol (0-250 mM). Las fracciones agrupadas se purificaron adicionalmente sobre una columna de filtración en gel (Superdex 200, GE Healthcare) seguido de una columna de intercambio de tampón (Sephadex G-25, GE Healthcare). Los picos de fragmentos de OspA etiquetada con His se agruparon sobre la base de la columna de exclusión de tamaño analítico y de la cromatografía de fase inversa. Después de la filtración estéril, las proteínas purificadas se almacenaron a -20 °C hasta la formulación.

Inmunización de ratones

Se usaron ratones hembra C3H/HeN (*H-2^k*) para todos los estudios (Harlan, Italia). Antes de cada reto, se sangraron grupos de cinco ratones de 8 semanas de edad a través de la vena de la cola y se prepararon y agruparon los sueros preinmune. Se evaluaron cinco proteínas del fragmento de OspA mutante de serotipo 2 no lipídada (S2D1-5, SEQ ID NOs: 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente), en quince experimentos separados. Se administraron tres inmunizaciones subcutáneas (s.c.) de 100 µL a intervalos de dos semanas. Las dosis usadas fueron 30 y 5 µg de la proteína respectiva, evaluadas en los experimentos 11 y 4, respectivamente. Todas las formulaciones incluían hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) a una concentración final de 0,15 %. Una semana después de la tercera inmunización, se recolectó sangre y se prepararon sueros hiperinmunes. En cada experimento, se incluyó un grupo inyectado con PBS formulado con Al(OH)₃ como control negativo y se inmunizó un grupo de ratones con S2D0, el fragmento de OspA C-terminal de tipo silvestre de la cepa K78 de *B. afzelii* (SEQ ID NO: 1). Otro grupo inmunizado con una proteína OspA de tipo silvestre de longitud completa no lipídada de *B. afzelii*, cepa K78 (SEQ ID NO: 209), también formulada con 0,15 % de Al(OH)₃, se incluyó como control positivo en cada estudio con animales. Todos los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con la ley austriaca (BGB1 Nr. 501/1989) y se aprobaron por "Magistratsabteilung 58".

Reto con garrapata de ratones inmunizados y recolección de sueros y tejidos (denominado en la presente descripción, además, como "Método de Reto con garrapata")

El reto con garrapata de los ratones inmunizados se realizó dos semanas después de la última inmunización. Para retar a los ratones inmunizados con *B. afzelii*, se eliminó el vello de la parte posterior de cada ratón con Crema Veet® (Reckitt Benckiser, Reino Unido) y se pegó un pequeño recipiente ventilado a la piel con súper pegamento (Pattex, Alemania). Posteriormente, se aplicaron una o dos ninfas de *I. ricinus* infectadas con *B. afzelii*, cepa IS1, por ratón, se les permitió unirse y alimentarse hasta el agotamiento. El estado de alimentación se controló diariamente para cada garrapata individual y solo se incluyeron en la lectura final los ratones en los que se recolectó al menos una garrapata completamente alimentada. No se hizo distinción entre ratones donde se recolectaron una o dos garrapatas completamente alimentadas.

Seis semanas después de la aplicación de la garrapata, se recolectó sangre por sangrado orbital y se prepararon sueros finales y se usaron para el análisis ELISA VIsE con el propósito de determinar el estado de la infección. Después los ratones se sacrificaron por dislocación cervical y se recolectó una oreja de cada ratón, se extrajo el ADN y se sometió a un análisis de PCR anidado para identificar *Borrelia* en el tejido.

Lectura de infección

Solo los ratones donde las garrapatas aplicadas se alimentaron hasta el final y pudieron recolectarse se incluyeron en la lectura final del experimento. Los ratones se sacrificaron 6 semanas después de la aplicación de la garrapata y se recolectaron los órganos; así como también los sueros finales. La lectura final de la infección se basó en dos análisis diferentes (PCR anidado dirigido al espaciador intergénico 16S-23S y ELISA VIsE (IR6) como se describe en detalle más abajo).

PCR anidado dirigido al espaciador intergénico 16S-23S

Una oreja de cada ratón se sometió a extracción y purificación de ADN mediante el uso del kit DNeasy Sangre y Tejido (Qiagen, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, con la siguiente modificación. Cada oreja se digirió durante la noche a 60 °C en Proteinasa K recombinante, grado PCR (Roche, 14-22 mg/mL). El ADN se eluyó en 50 µL de agua estéril desionizada y se almacenó a -20 °C hasta su posterior análisis. Como un control negativo, se incluyó una columna de purificación vacía en cada extracción y purificación de ADN y el eluato se sometió a PCR anidado.

Todos los extractos de ADN se seleccionaron para detectar la presencia de ADN de *Borrelia* mediante un procedimiento de PCR anidado, que comprende 40 ciclos de 94 °C durante 30 s, 56 °C durante 30 s y 72 °C durante 60 s mediante el uso de los cebadores; Directo 5'-GTATGTTTAGTGAGGGGGTG-3' (SEQ ID NO: 26) e Inverso 5'-GGATCATAGCTCAGGTGGTTAG-3' (SEQ ID NO: 27). Del volumen de reacción de 10 µL, se usó 1 µL como molde para la reacción de PCR anidado. La etapa de PCR anidado comprendió 25 ciclos de 94 °C durante 30 s, 60 °C durante 30 s y 72 °C durante 60 s mediante el uso de los cebadores; Directo anidado 5'-AGGGGGGTGAAGTCGTAACAAG-3' (SEQ ID NO: 28) e Inverso anidado 5'-GTCTGATAAACCTGAGGTCGGA-3' (SEQ ID NO: 29). Del volumen de reacción final, se separaron 5 µL en un gel de agarosa al 1 % que contenía bromuro de etidio y se visualizaron las bandas a la luz ultravioleta.

En cada análisis de PCR, se usó ADN purificado de un cultivo *in vitro* de *B. afzelii* cepa K78 como molde de control positivo. Además, se usó PBS en lugar de ADN extraído como control negativo. Se separaron cinco microlitros del producto final en un gel de agarosa al 1 % que contenía bromuro de etidio y se visualizaron las bandas a la luz ultravioleta.

ELISA con la Región Invariable 6 (IR6) de la secuencia de la proteína E similar a la proteína principal variable (VIsE)

Se usó para el análisis un péptido biotinilado de 25 mer (MKKDDQIAAMVLRGMAKDGQFALK) (SEQ ID NO: 30) derivado de la secuencia de *B. garinii* de la cepa IP90 (Liang FT, y otros, (1999) J Immunol. 163:5566-73). Las placas ELISA de 96 pocillos recubiertas previamente con estreptavidina (Nunc, Dinamarca) se recubrieron con péptido biotinilado 100 µL/pocillo (1 µg/mL) en PBS suplementado con Tween 20 al 0,1 % (PBS/0,1 T). Las placas se incubaron durante la noche a 4 °C. Después de recubrir con el péptido, las placas se lavaron una vez con PBS/0,1 T. Después se bloquearon las placas durante una hora a temperatura ambiente (RT) con 100 µL/pocillo de PBS + BSA al 2 %, antes de volver a lavarlas con PBS/0,1 T. La reactividad de los sueros posterior al reto con respecto al péptido se evaluó a diluciones 1:200, 1:400 y 1:800 en PBS + BSA al 1 %. Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente antes de lavarse tres veces con PBS/0,1 T. Después, cada pocillo recibió 50 µL de IgG policlonal anti-ratón generada en conejo 1,3 µg/mL conjugada con HRP (Dako, Dinamarca) en PBS + BSA al 1 %. Las placas se incubaron después durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de tres lavados con PBS/0,1 T, se añadió ABTS (50 µL/pocillo) como sustrato (Sigma-Aldrich, EE.UU.) y se dejó que se desarrollara el color durante 30 minutos. La absorbancia se midió a 405 nm. Todos los sueros se evaluaron por duplicado; los controles negativos incluyeron PBS en lugar de sueros, así como también las placas no recubiertas con el péptido. Como controles positivos se usaron sueros de ratones que mostraron ser positivos en cultivo para infección por *B. afzelii*.

Resultados

Niveles de protección en el método de reto con garrapata

Se observaron altos niveles de protección para los cinco fragmentos de OspA de *B. afzelii* estabilizados en las dos dosis evaluadas (30 µg y 5 µg, ver Tabla 2). Las altas tasas de infección en el grupo de control de PBS indican que las garrapatas se infectaron con alta frecuencia. Además, el control positivo, OspA de longitud completa no lipídada de la cepa K78 de *B. afzelii*, fue muy protector. Juntos, estos grupos de control indican la alta fiabilidad de la lectura experimental.

Los resultados de protección de los experimentos que evalúan las dosis de 30 µg (11 experimentos en total) y dosis de 5 µg (4 experimentos en total) se resumen en la Tabla 2. Los dos métodos empleados para verificar la infección, particularmente, ELISA VIsE y PCR anidado, dieron resultados prácticamente idénticos (datos no mostrados), lo que demuestra la solidez de estos métodos de lectura para evaluar la infección en el Método de Reto con Garrapata.

Ejemplo 3 Evaluación de la capacidad protectora de los monómeros de fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 etiquetada con His, lipídada, frente al reto *in vivo* con *Borrelia* mediante el Método de Reto con Garrapata (ST2, *B. afzelii*)

Procedimientos experimentales

Clonación y expresión de fragmentos de proteínas de OspA mutante etiquetada con His, lipídada

Los fragmentos mutantes de OspA de serotipo 2 con los enlaces de cisteína tipos 1, 3 y 4 (SEQ ID NO: 141, 143 y 144, respectivamente) se modificaron mediante la adición de una secuencia señal de lipídación derivada de OspA (SEQ ID NO: 14) y se direccionaron directamente al extremo C-terminal por un péptido CKQN (SEQ ID NO: 211) para proporcionar una cisteína N-terminal para la lipídación. Todos los fragmentos mutantes de OspA se etiquetaron con histidina C-terminal para fines de purificación. Los fragmentos génicos se clonaron en el vector pET28b(+) (Novagen), un vector que contiene un casete de resistencia a Kanamicina, así como también un promotor T7. Los monómeros lipídados se expresaron en células BL21 Star™ (DE3) (Invitrogen) y después de la inducción por IPTG, la temperatura de crecimiento de las células se redujo de 37 °C a 25 °C para promover el procesamiento postraducciona eficiente de las proteínas. Las células se recolectaron después de 4 horas por centrifugación y el pellet se almacenó a -70 °C durante hasta 12 meses antes del procesamiento posterior.

Purificación de proteínas monoméricas de fragmentos mutantes de OspA y de tipo silvestre etiquetadas con His, lipídadas

Las células se destruyeron mecánicamente mediante homogeneización a alta presión y los polipéptidos monómeros de fragmentos de OspA etiquetada con His, lipídada, se enriquecieron en la fase lipídica por separación de fases, mediante el uso de Triton X-114 como detergente. Posteriormente, la fase de detergente diluido (20 a 30 veces) se aplicó a una columna de Ni-sefarosa (Ni Sepharose™ 6 Fast Flow; GE Healthcare) y los fragmentos de OspA etiquetada con His, lipídada, se eluyeron mediante elución con gradiente de imidazol (0-250 mM). Las fracciones agrupadas se purificaron adicionalmente sobre una columna de filtración en gel (Superdex 200, GE Healthcare) seguido de una columna de intercambio de tampón (Sephadex G-25, GE Healthcare). Los picos de fragmentos de OspA etiquetada con His, lipídada, se agruparon sobre la base de la columna de exclusión de tamaño analítico y la cromatografía de fase inversa. Después de la filtración estéril, las proteínas purificadas se almacenaron a -20 °C hasta la formulación.

Inmunización de ratones

Se expresaron y purificaron tres proteínas OspA mutantes lipídadas (Lip-S2D1-His, Lip-S2D3-His y Lip-S2D4-His) como se describió anteriormente. Los estudios de protección *in vivo* se realizaron como se describió en el Ejemplo 2 mediante el uso del adyuvante solo Al(OH)₃ y OspA de serotipo 2 de longitud completa no lipídada como controles negativos y positivos, respectivamente. Todos los inmunógenos se formularon con 0,15 % de Al(OH)₃. Los ratones se inyectaron por vía subcutánea tres veces a intervalos de dos semanas con formulaciones que contenían 3,0 µg, 1,0 mg o 0,3 µg de antígeno y se retaron con garrapatas infectadas con *B. afzelii* (cepa IS1) dos semanas después de la última inmunización. Los ratones se sacrificaron seis semanas después del reto con garrapatas y se evaluó la infección.

Resultados

Niveles de protección en el método de reto con garrapata

Los tres fragmentos mutantes de OspA lipídada confirieron niveles muy altos de protección contra el reto de *B. afzelii* incluso a la dosis más baja evaluada (Tabla 3). Las tasas de infección en los ratones inmunizados solo con adyuvante Al(OH)₃ fueron altas, lo que indica que las garrapatas se infectaron con una frecuencia alta. El antígeno de control positivo, OspA de longitud completa no lipídada de la cepa K78 de *B. afzelii*, también fue muy protector. Juntos, estos grupos de control indican la alta fiabilidad del método de infección y, por lo tanto, dan una alta credibilidad a los resultados observados después de la inmunización con los fragmentos mutantes de OspA lipídada.

Ejemplo 4. Evaluación de la capacidad protectora de los heterodímeros de OspA mutante de la invención frente al reto con *Borrelia in vivo* mediante los Métodos de Reto con Aguja o Garrapata

Procedimientos experimentales

Clonación y expresión de heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA etiquetada con His, lipídada

Los monómeros de fragmento de OspA mutante de *B. burgdorferi* s.s. cepa B31, *B. afzelii* cepa K78, *B. garinii* cepa PBr, *B. bavariensis* cepa PBI, *B. garinii* cepa PHEi y *B. garinii* cepa DK29 se optimizaron por codones para la expresión en *E. coli* mediante GenScript, EE.UU. El epítipo similar a hLFA-1 (aa 164-174, SEQ ID NO: 17) de la OspA de la cepa B31 de *B. burgdorferi* s.s. se sustituyó por una secuencia NFTLEGKVAND no similar a hLFA-1 de *B. afzelii* cepa K78 (SEQ ID NO: 18). La secuencia señal de lipidación añadida a los heterodímeros del fragmento de OspA mutante se obtuvo de la lipoproteína de la membrana externa principal de *E. coli*, Lpp, y se direccionó directamente al extremo C-terminal mediante un péptido CSS para proporcionar una cisteína N-terminal para la lipidación. Los heterodímeros del fragmento de OspA mutante se generaron mediante la fusión de diferentes monómeros del fragmento de OspA mutante como se describió anteriormente a través de una secuencia enlazadora de 21 aminoácidos, que se origina en dos regiones de bucle separadas de la mitad N-terminal de OspA de la cepa B31 de *B. burgdorferi* s.s. ("LN1"; aa 65-74 y aa 42-53 con un intercambio de aminoácidos de D53S, SEQ ID NO: 184). Los heterodímeros se construyeron con una etiqueta His con el propósito de purificación. Los fragmentos génicos se clonaron en el vector pET28b(+) (Novagen), un vector que contiene un casete de resistencia a Kanamicina, así como también un promotor T7. Las lipoproteínas de los heterodímeros estabilizados se expresaron en células BL21 Star™ (DE3) (Invitrogen) y después de la inducción por IPTG, la temperatura de crecimiento de las células se redujo de 37 °C a 25 °C para promover un procesamiento postraducciona eficiente de las proteínas. Las células se recolectaron después de 4 horas por centrifugación y el pellet se almacenó a -70 °C durante hasta 12 meses antes del procesamiento posterior.

Purificación de heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA etiquetada con His, lipídada

Las células se destruyeron mecánicamente mediante homogeneización a alta presión y los heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA etiquetada con His, lipídada, se enriquecieron en la fase lipídica por separación de fases, mediante el uso de Triton X-114 como detergente. Posteriormente, la fase de detergente diluido (20 a 30 veces) se aplicó a una columna de Ni-sefarosa (Ni Sepharose™ 6 Fast Flow; GE Healthcare) y los heterodímeros de OspA etiquetada con His, lipídada, se eluyeron mediante elución de gradiente de imidazol (0-250 mM). Las fracciones agrupadas se purificaron adicionalmente sobre una columna de filtración en gel (Superdex 200, GE Healthcare) seguido de una columna de intercambio de tampón (Sephadex G-25, GE Healthcare). Los picos del heterodímero de OspA mutante etiquetada con His, lipídada, se agruparon sobre la base de la columna de exclusión de tamaño analítico y la cromatografía de fase inversa. Después de la filtración estéril, los heterodímeros purificados se almacenaron a -20 °C hasta la formulación.

Clonación y expresión de heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA no etiquetada con His, lipídada

Las construcciones hechas como se describió anteriormente se usaron para la generación de construcciones sin una etiqueta His por la introducción de un codón de parada mediante amplificación por PCR. Los fragmentos génicos se clonaron en el vector pET28b(+) (Merck Millipore), un vector que contiene un casete de resistencia a la kanamicina, así como también un promotor T7. Las lipoproteínas de los heterodímeros estabilizados se expresaron en células BL21 Star™ (DE3) (Invitrogen) y después de la inducción por IPTG, la temperatura de crecimiento de las células se redujo de 37 °C a 25 °C para promover un procesamiento postraducciona eficiente de las proteínas. Las células se recolectaron después de 4 horas por centrifugación y el pellet se almacenó a -70 °C durante hasta 12 meses antes del procesamiento posterior.

Purificación de heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA no etiquetada con His, lipídada

Las células se destruyeron mecánicamente mediante homogeneización a alta presión y los heterodímeros del fragmento de OspA mutante lipídada se enriquecieron en la fase lipídica por separación de fases, mediante el uso de Triton X-114 como detergente. Posteriormente, la fase de detergente diluido se sometió a cromatografía de intercambio aniónico operada en modo no vinculante. El flujo resultante se cargó en una columna de hidroxipatita (Bio-Rad) y las proteínas lipidadas se eluyeron de la columna mediante un gradiente lineal de sal. El eluato se sometió a purificación adicional sobre una columna DEAE-Sefarosa (GE Healthcare) en modo no vinculante seguido de una columna de filtración en gel (Superdex 200, GE Healthcare) para el intercambio de tampón. Los picos del heterodímero de OspA mutante lipídada se agruparon sobre la base de la columna de exclusión de tamaño analítico y SDS-PAGE. Después de la filtración estéril, los heterodímeros purificados se almacenaron a -20 °C hasta la formulación.

Inmunización de ratones

Se usaron ratones hembra C3H/HeN (Janvier, Francia) para todos los estudios. Antes de cada reto, se sangraron grupos de diez ratones de 8 semanas de edad a través de la vena facial y se prepararon y agruparon sueros preinmune. Se administraron tres inmunizaciones subcutáneas (s.c.) de 100 µl cada una a intervalos de dos semanas. Cada dosis

contenía la cantidad de inmunógeno indicada en la Tabla 4 (dosis), formulada con hidróxido de aluminio $\text{Al}(\text{OH})_3$ a una concentración final de 0,15 %. Una semana después de la tercera inmunización, se recolectó sangre de la vena facial y se prepararon sueros hiperinmunes. En cada experimento, se incluyó un grupo inmunizado con $\text{Al}(\text{OH})_3$ solo como un control negativo. Todos los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con la ley austriaca (BGB1 Nr. 501/1989) y se aprobaron por "Magistratsabteilung 58".

Reto con garrapata de ratones inmunizados y recolección de sueros y tejidos (denominado en la presente descripción, además, como "Método de Reto con garrapata")

Para retar a los ratones inmunizados con *B. afzelii*, se retiró el pelo de la parte posterior de cada ratón con Crema Veet® (Reckitt Benckiser) y se pegó un pequeño recipiente ventilado a la piel con superpegamento (Pattex). Posteriormente, se aplicaron una o dos ninfas de *I. ricinus* infectadas con *B. afzelii*, cepa IS1, por ratón, se les permitió unirse y alimentarse hasta que se hincharon completamente y se cayeron. El estado de alimentación se controló diariamente para cada garrapata individual y solo los ratones de los que se recogió al menos una garrapata completamente alimentada se incluyeron en la lectura final.

Reto con Aguja de ratones inmunizados con *Borrelia* cultivada in vitro

Dos semanas después de la última inmunización, los ratones se retaron s.c. con *Borrelia* diluido en 100 µL de medio de crecimiento *Borrelia* (BSK II). Las dosis de reto dependieron de la cepa, la virulencia de las cepas individuales se evaluó mediante experimentos de reto para la determinación de ID_{50} . Las dosis empleadas para los experimentos de reto con aguja oscilaron entre 20 y 50 veces la ID_{50} .

Sacrificio de ratones y recolección de material.

Cuatro semanas después del reto con aguja con la *Borrelia* spp. indicada o seis semanas después del reto con garrapata con *B. afzelii*, los ratones se sacrificaron por dislocación cervical. La sangre se recolectó mediante sangrado orbital y se prepararon sueros finales y se usaron para ELISA VlsE para determinar el estado de infección. Además, se recolectó una oreja de cada ratón y se extrajo el ADN y se sometió a PCR cuantitativo (qPCR) para la identificación de *Borrelia*. La lectura final de la infección se basó en dos análisis diferentes (ELISA VlsE y qPCR dirigido a *recA*).

ELISA con la región 6 invariable (IR6) de VlsE

Para el análisis se usó un péptido biotinilado de 25 mer (MKKDDQIAAAMVLRGMAKDGQFALK) derivado de la secuencia de la cepa IP90 de *B. garinii* (Liang FT, Alvarez AL, Gu Y, Nowling JM, Ramamoorthy R, Philipp MT. An immunodominant conserved region within the variable domain of VlsE, the variable surface antigen of *Borrelia burgdorferi*. J Immunol. 1999; 163: 5566-73). Las placas de ELISA de 96 pocillos recubiertas previamente con estreptavidina (Nunc) se recubrieron con péptido de 100 µL/pocillo (1 µg/mL) en PBS suplementado con Tween al 0,1 % (PBS/0,1 T). Las placas se incubaron durante la noche a 4 °C. Después de recubrir con el péptido, las placas se lavaron una vez con PBS/0,1 T. Después se bloquearon las placas durante una hora a temperatura ambiente (RT) con 100 µL/pocillo de PBS + BSA al 2 %, antes de volver a lavarlas con PBS/0,1 T. La reactividad de los sueros posterior al reto con respecto al péptido se evaluó a diluciones 1:200, 1:400 y 1:800 en PBS + BSA al 1 %. Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente antes de lavarse tres veces con PBS/0,1 T. Cada pocillo recibió 50 µL de IgG policlonal anti-ratón generada en conejo de 1,3 µg/mL conjugada con HRP (Dako) en PBS + BSA al 1 %. Las placas se incubaron después durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de tres lavados con PBS/0,1 T, se añadió ABTS (50 mL/pocillo) como sustrato (Sigma-Aldrich) y se dejó que se desarrollara el color durante 30 minutos. La absorbancia se midió a 405 nm. Todos los sueros se evaluaron por duplicado. Los controles negativos incluyeron PBS en lugar de sueros, así como también placas no recubiertas con el péptido. Como controles positivos se usaron sueros de ratones que mostraron ser positivos en cultivo para infección por *B. afzelii*.

qPCR dirigido a *recA*

Los cebadores de oligonucleótidos se diseñaron para el gen *recA* de manera que pudieran usarse en qPCR para la identificación de todas las especies de *Borrelia* relevantes que causan borreliosis de Lyme (directo: CATGCTCTTGATCCTGTTTA, inverso: CCCATTCTCCATCTATCTC). El fragmento *recA* se clonó de *B. burgdorferi* s.s. de la cepa N40 en pET28b(+), para usarse como estándar en cada reacción. El ADN cromosómico extraído de las orejas de los ratones se diluyó 1:8 en agua para reducir los efectos de la matriz observados con el ADN sin diluir. Para cada experimento se preparó una mezcla maestra que consiste en SSoAdvanced™ SYBR® Green Supermix 10 µL, 0,3 µL de cada cebador (10 µM), y 7,4 µL agua Dieciocho µL de la mezcla maestra se mezclaron con 2 µL del ADN diluido extraído de la vejiga o del oído, en placas de microtitulación y el ADN se amplificó mediante el uso de un sistema de detección de PCR en tiempo real CFX96 (Bio-Rad, EE.UU.). El ADN se desnaturizó durante 3 minutos a 95 °C, seguido de 50 ciclos de 15 segundos a 95 °C y 30 segundos a 55 °C. Después de la amplificación, el ADN se preparó para el análisis de la curva de fusión mediante desnaturalización durante 30 segundos a 95 °C seguido de 2 minutos a 55 °C. El análisis de la curva de fusión se realizó mediante incubación de 5 segundos a 55 °C, con un aumento de 0,5 °C por ciclo, y 5 segundos a 95 °C. En cada placa, se incluyeron cuatro controles sin molde (NTC), así como también una curva estándar por duplicado con números de copia de molde que van de 10 a 10 000.

Resultados

Los heterodímeros del fragmento de OspA mutante lipidada se evaluaron para determinar su capacidad protectora en doce experimentos separados. Los ratones se retaron con *B. burgdorferi* s.s., cepa N40, OspA de serotipo 1 (ST1, reto con aguja) o *B. afzelii* cepa IS1, OspA de serotipo 2 (ST2, reto con garrapatas) en tres experimentos cada uno o *B. bavariensis*, cepa Scf, OspA de serotipo 4 (ST4, reto con aguja), *B. garinii*, cepa "A", OspA de serotipo 5 (ST5, reto con aguja) o *B. garinii*, cepa "B", OspA de serotipo 6 (ST6, reto con aguja) en dos experimentos cada uno. En todos los experimentos, un grupo de ratones inmunizados con adyuvante de Al(OH)₃ solo sirvió como grupo de control negativo. Para el reto con garrapatas, se aplicaron 1-2 garrapatas por ratón y solo los ratones a partir de los cuales al menos se alimentó una garrapata hasta que se hinchó completamente, se incluyeron en la lectura final. Sin embargo, no se hizo distinción entre ratones de los que se recolectaron una o dos garrapatas completamente alimentadas. Los datos de protección de los doce experimentos se resumen en la Tabla 4.

El heterodímero de OspA etiquetada con His, lipidada (Lip-S1D1-S2D1-His) mostró una alta protección estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher, dos colas) en los seis experimentos contra ambos, en los retos con OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2, en comparación con el grupo control negativo. Sorprendentemente, la inmunización con Lip-S4D1-S3D1-His y Lip-S5D1-S6D1-His también confirió una alta capacidad protectora contra el reto de OspA de serotipo 2 (Experimentos 4-6), lo que indica que puede haber un efecto de protección cruzada de la inmunización con otros serotipos de los fragmentos mutantes de OspA. Además, la inmunización con Lip-S4D1-S3D1 confirió una protección estadísticamente significativa contra el reto con aguja con *Borrelia* con OspA de serotipo 4 (Experimentos 7 y 8). Finalmente, la inmunización con LipS5D1-S6D1-His confirió protección contra el reto con aguja con ambas, OspA de serotipo 5 (Experimentos 9 y 10) y OspA de serotipo 6 (Experimentos 11 y 12). El estado infeccioso de cada ratón se determinó mediante el uso de ELISA VlsE en combinación con qPCR de *recA*. Se consideró que un ratón estaba infectado cuando al menos un método dio un resultado positivo.

En conclusión, la inmunización con polipéptidos heterodímeros del fragmento de OspA mutante de la invención confiere protección contra todos los serotipos de *Borrelia* evaluados y además, puede proporcionar protección cruzada en algunos casos.

El heterodímero de OspA etiquetada con His, lipidada (Lip-S1D1-S2D1-His) mostró una alta protección estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher, dos colas) en los seis experimentos contra ambos, en los retos con OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2, en comparación con el grupo control negativo. Sorprendentemente, la inmunización con Lip-S4D1-S3D1-His y Lip-S5D1-S6D1-His también confirió una alta capacidad protectora contra el reto de OspA de serotipo 2 (Experimentos 4-6), lo que indica que puede haber un efecto de protección cruzada de la inmunización con otros serotipos de los fragmentos mutantes de OspA. Además, la inmunización con Lip-S4D1-S3D1 confirió una protección estadísticamente significativa contra el reto con aguja con *Borrelia* con OspA de serotipo 4 (Experimentos 7 y 8). Finalmente, la inmunización con LipS5D1-S6D1-His confirió protección contra el reto con aguja con ambas, OspA de serotipo 5 (Experimentos 9 y 10) y OspA de serotipo 6 (Experimentos 11 y 12). El estado infeccioso de cada ratón se determinó mediante el uso de ELISA VlsE en combinación con qPCR de *recA*. Se consideró que un ratón estaba infectado cuando al menos un método dio un resultado positivo.

En conclusión, la inmunización con polipéptidos heterodímeros del fragmento de OspA mutante de la invención confiere protección contra todos los serotipos de *Borrelia* evaluados y además, puede proporcionar protección cruzada en algunos casos.

Ejemplo 5. Evaluación de la capacidad protectora de una vacuna combinada 1:1:1 de los heterodímeros de OspA mutante de la invención contra el reto con *Borrelia* *in vivo* con OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2 a través de los Métodos de Reto con Aguja o Reto con Garrapata

Procedimientos experimentales

Inmunización de ratones

Se usaron ratones hembra C3H/HeN (Janvier, Francia) para todos los estudios. Antes de cada reto, se sangraron grupos de diez ratones de 8 semanas de edad a través de la vena facial y se prepararon y agruparon sueros preinmune. Se administraron tres inmunizaciones s.c. de 100 µL cada una a intervalos de dos semanas. Se inmunizaron grupos de ratones con la vacuna combinada que consiste en 1 mg de Lip-S1D1-S2D1, Lip-S4D1-S3D1 y Lip-S5D1-S6D1. Se incluyeron otros tres antígenos basados en OspA en los experimentos de reto: Lip-OspA1-His (OspA de serotipo 1 de longitud completa, lipidada y etiquetada con his), OspA quimérica lipidada ST1/ST2* y Lip-S1D1-S2D1 solo. El control negativo (placebo) fue solo el adyuvante de Al(OH)₃. Todos los antígenos se formularon en PBS con hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) a una concentración final de 0,15 %.

*(OspA quimérica ST1/ST2 (SEQ ID NO: 212) es una quimera de OspA que consiste en los primeros 10 aminoácidos de la porción N-terminal de OspB (cepa B31), los aminoácidos 11-200 de OspA de serotipo 1, fusionados con los últimos 201-255 aminoácidos de la porción C-terminal de OspA de serotipo 2 y en donde la secuencia similar a hLFA-

1 de OspA de serotipo 1 (146-170) se sustituye con la secuencia homóloga de una OspA de serotipo 2. La secuencia de OspA de serotipo 2 es seguida por dos aminoácidos que se añaden debido al sitio de clonación (XhoI) delante del codón de parada en el vector).

- 5 Una semana después de la tercera inmunización, se recolectó sangre de la vena facial y se prepararon sueros hiperinmunes. Todos los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con la ley austriaca (BGB1 Nr. 501/1989) y se aprobaron por "Magistratsabteilung 58".

Reto con aguja de ratones inmunizados con *Borrelia* cultivada in vitro

- 10 Dos semanas después de la última inmunización, los ratones se retaron por vía s.c. con espiroquetas de *Borrelia* diluidas en 100 µL de medio de crecimiento (BSKII). Las dosis de reto dependen de la cepa, la virulencia de las cepas individuales se evaluó mediante experimentos de reto para la determinación de ID₅₀. Las dosis empleadas para los experimentos de reto con aguja oscilaron entre 20 y 50 veces la ID₅₀. Cuatro semanas después del reto con aguja, se sacrificaron los ratones y se recolectaron sangre y tejidos para métodos de lectura con el propósito de determinar el estado de la infección.

Reto con garrapata de ratones inmunizados y recolección de sueros y tejidos (denominado en la presente descripción, además, como "Método de Reto con garrapata")

- 20 Para retar a los ratones inmunizados con *B. afzelii*, se retiró el pelo de la parte posterior de cada ratón con Crema Veet® (Reckitt Benckiser, Reino Unido) y se pegó un pequeño recipiente ventilado a la piel con súper pegamento (Pattex, Alemania). Posteriormente, se aplicaron una o dos ninfas de *I. ricinus* infectadas con *B. afzelii*, cepa IS1, por ratón, se les permitió que se unieran y se alimentaran hasta que estuvieran completamente hinchadas y se cayeran. El estado de alimentación se controló para cada garrapata individual y solo se incluyeron ratones en los que se recolectó al menos una garrapata completamente alimentada en la lectura final.

Resultados

- 30 Los heterodímeros del fragmento de OspA mutante lipidada que no estaban etiquetados con His se combinaron en una proporción 1:1:1 y se evaluó la capacidad protectora contra el reto con *Borrelia*. Los ratones inmunizados se retaron con *B. afzelii* (ST2, cepa IS1, reto con garrapata) o con *B. burgdorferi* s.s. (ST1, cepa ZS7, reto con aguja) en dos experimentos cada uno. Otros antígenos basados en OspA incluyeron Lip-S1D1-S2D2 en los cuatro experimentos y Lip-OspA1-His y OspA quimérica lipidada ST1/ST2 en los Experimentos 15 y 16. Un grupo de ratones inmunizados solo con adyuvante de Al(OH)₃ sirvió como grupo de control negativo en cada experimento. Para el reto con garrapatas, se aplicaron 1-2 garrapatas por ratón y solo los ratones a partir de los cuales al menos se alimentó una garrapata hasta que se hinchó completamente, se incluyeron en la lectura final. Sin embargo, no se hizo distinción entre ratones de los cuales se recolectaron una o dos garrapatas completamente alimentadas. Los datos de protección de los cuatro experimentos se resumen en la Tabla 5.

- 40 La vacuna combinada que contenía tres heterodímeros de fragmentos mutantes de OspA lipidada en una proporción 1:1:1 confirió una protección estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher, dos colas) en los cuatro experimentos de reto en comparación con el grupo de control negativo. El estado infeccioso de cada ratón se determinó mediante el uso de ELISA VlsE en combinación con qPCR de *recA*. Se consideró que un ratón estaba infectado cuando al menos un método dio un resultado positivo.

Ejemplo 6 Unión de anticuerpos de los sueros de ratones inmunizados con heterodímeros del fragmento de OspA mutante a la superficie celular de *Borrelia*

- 50 Procedimientos experimentales

Inmunización de ratones

- 55 Se usaron ratones hembra C3H/HeN para todos los estudios. Antes de cada reto, se sangraron grupos de veinte ratones de 8 semanas de edad a través de la vena facial y se prepararon y agruparon sueros preinmune. Se administraron tres inmunizaciones por vía s.c. de 100 µl cada una a intervalos de dos semanas. Cada dosis contenía 1 mg de cada una de las proteínas respectivas: Lip-S1D1-S2D1, Lip-S4D1-S3D1 y Lip-SSD1-S6D1 (vacuna combinada), o 1 µg de proteína de OspA lipidada de longitud completa (ST1-ST6 como se indica) o 1 µg de heterodímero OspA solo (Lip-S1D1-S2D1, Lip-S4D1-S3D1 o Lip-SSD1-S6D1, como se indica) adyuvante con hidróxido de aluminio a una concentración final de 0,15 %. El control negativo (placebo) fue solo adyuvante de Al(OH)₃. Una semana después de la tercera inmunización, se recolectó sangre de la vena facial y se prepararon sueros hiperinmunes. Todos los experimentos con animales se realizaron de acuerdo con la ley austriaca (BGB1 Nr. 501/1989) y se aprobaron por "Magistratsabteilung 58".

- 65 Citometría de flujo para evaluar la unión a *Borrelia*

Las espiroquetas (1×10^6) se mezclaron con un volumen igual de paraformaldehído al 4 % y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente en una placa de 96 pocillos (Nunc) (Nunc). La placa se centrifugó durante 5 minutos a 2 000 g y se desechó el sobrenadante. Las células se lavaron con 150 μ L de HBSS con BSA al 2 % (HBSS-B), se centrifugaron como se indicó anteriormente y se desechó el sobrenadante. Los sueros de ratón se inactivaron por calor incubándolos a 56 °C durante 35 minutos. Los sueros inactivados por calor se diluyeron en HBSS-B y se esterilizaron por filtración centrífuga a 4000 g durante 3 minutos mediante el uso de tubo de centrífuga con filtros Costar spin-X (0,22 μ m, Corning, EE.UU.). Las espiroquetas se disolvieron en 100 μ L de suero y se incubaron durante 45 minutos a temperatura ambiente. La placa se centrifugó durante 15 minutos a 2 000 g y se desechó el sobrenadante. Las células se lavaron una vez con 150 μ L de HBSS-B y después se disolvieron en 100 μ L de HBSS-B. Se añadió un microlitro de anticuerpo secundario (IgG anti-ratón generado en cabra conjugado con PE, Beckman Coulter, EE.UU.) a las células y se incubó a temperatura ambiente durante 45 minutos en la oscuridad. Las espiroquetas se lavaron una vez con 150 μ L de HBSS-B y después se disolvieron en 200 μ L de HBSS que contenía colorante de ADN SYTO-17 2,5 μ M y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las espiroquetas teñidas se sedimentaron mediante centrifugación durante 5 minutos a 2 000 g y posteriormente se disolvieron en 200 μ L de HBSS. Las espiroquetas marcadas se midieron con un citómetro de flujo FC500 (Beckman Coulter), en el portal para eventos positivos SYTO-17. Los valores obtenidos con sueros del grupo inmunizado con placebo se restaron de los valores observados con sueros de los grupos inmunizados con heterodímero para controlar la unión no específica.

Resultados

La unión de anticuerpos de los sueros de ratón hiperinmune se observó en el caso de diferentes *Borrelia* que expresan los seis serotipos de OspA, lo que indica que los anticuerpos generados en respuesta a todos los antígenos son activos funcionalmente y pueden unirse a OspA nativa *in situ*. La intensidad de fluorescencia fue lineal en un amplio intervalo de diluciones de suero. Para la mayoría de los serotipos de OspA, la intensidad de fluorescencia observada con los sueros generados con heterodímeros fue comparable a la intensidad de fluorescencia observada con sueros generados con OspA de longitud completa lipídada.

Ejemplo 7 Estudios de formulación

Se realizaron estudios con respecto a la formulación de la vacuna combinada de la invención para optimizar la estabilidad. Se evaluaron diferentes tipos de tampones y estabilizadores a diversas concentraciones en combinación con hidróxido de aluminio y antígeno. Se determinó una formulación óptima de 40 mg/mL de cada uno de los tres heterodímeros (120 μ g de proteína total), fosfato de sodio 10 μ M, cloruro de sodio 150 μ M, L-metionina 10 μ M, sacarosa al 5 %, Tween 20 al 0,05 % (polisorbato 20) e hidróxido de aluminio al 0,15 % (p/v) a pH $6,7 \pm 0,2$.

Secuencias

SEQ ID NO: 1

S2D0-His: aminoácidos de las posiciones 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2, secuencia de tipo silvestre, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLTSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE LKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 2

S2D1-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 (aa 182 y 269), etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLTSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE LCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 3

S2D2-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 2 (aa 182 y 272), etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLTSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNAKCGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 4

S2D3-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 3 (aa 244 y 259), etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLTSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTICVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 5

S2D4-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 (aa 141 y 241), etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ELSAKMTRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTSLKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQCITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 6

- 5 S2D5-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 5 (aa 165 y 265),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNCTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTSLKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTCDLKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 7

- 10 S2D6-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 6 (aa 185 y 272),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTCTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNACKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 8

- 15 S2D7-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 7 (aa 199 y 223),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTSLKEIAKSGEVTCALNDTNTTQ
20 ATKKTGAWDSKTSTCTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 9

- 25 S2D8-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 8 (aa 243 y 262),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTSLKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTCTVQKYDSAGTNLEGTAVECKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 10

- 30 S2D9-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 9 (aa 184 y 204),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGCVTSLKEIAKSGEVTVALNDCNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 11

- 35 S2D10-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 10 (aa 201 y 214),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTSLKEIAKSGEVTVACNDTNTTQ
40 ATKKTCAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 12

- 45 S2D11-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 11 (aa 246 y 259),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTSLKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVCKYDSAGTNLEGTCEVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 13

- 50 S2D12-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 12 (aa 167 y 178),
etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTCEGKVANDKVTCEVKEGTVTSLKEIAKSGEVTVALNDTNTT
QATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 14

- 55 Señal de lipidación de OspA de *Borrelia*
MKKYLLGIGLILALIA

SEQ ID NO: 15

- 60 Señal de lipidación de OspB de *Borrelia*
MRLIGFALALALIG

SEQ ID NO: 16

- Señal de lipidación Ipp de *E. coli*
MKATKLVLGAVILGSTLLAG

SEQ ID NO: 17

- 65 Secuencia similar a hLFA-1 de *B. burgdorferi* s.s. cepa B31

GYVLEGTLTAE

SEQ ID NO: 18

Secuencia no similar a hLFA-1 de *B. afzelii* cepa K78

5 NFTLEGKVAND

SEQ ID NO: 19

B. afzelii (cepa K78; OspA de serotipo 2)

10 MKKYLLGIGLILALIACKQNVSSLDEKNSASVDLPGEMKVLVSKEKDKDGKYSLKATVDKIELKGTSDKDNNGSGVLEGT
KDDKSKAKLTIADDLSKTTFFELFKEDGKTLVSRKVSSKDKTSTDEMFNEKGELSAKTMRENGTKLEYTEMKSDGTGK
AKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLKSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLV
FTKQDITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 20

15 *B. burgdorferi* s.s. (cepa B31, OspA de serotipo 1)

MKKYLLGIGLILALIACKQNVSSLDEKNSVSDLPGEMKVLVSKEKNKDGKYDLIATVDKLELKGTSKNNNGSGVLEGV
KADKSKVKLTISDDLQTTLEVFKEGKTLVSKKVTSKDKSSTEEKFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKA
KEVLKGYVLEGTLTAEKTTLWKEGTVTLSKNISKSGEVSVELNDTSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFT
20 KENTITVQQYDSNGTKLEGSVEITKLDEIKNALK

SEQ ID NO: 21

B. garinii (cepa PBr, OspA de serotipo 3)

25 MKKYLLGIGLILALIACKQNVSSLDEKNSVSDLPGGMKVLVSKEKDKDGKYSMATVEKLELKGTSKNSNGSGVLEGT
EKADKSKAKLTISQDLNQTTFEIKEDGKTLVSRKVNKDKSSTEEKFNKDKGLSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGK
AKEVLKGFALGTLDGGETKLTVEGTVTLSKNISKSGEITVALNDTETTPADKKTGEWSDTSTLTISKNSQKPKQL
VFTKENTITVQYNSRAGNALEGSPAIEKDLAELKAALK

SEQ ID NO: 22

B. bavariensis (cepa PBi, OspA de serotipo 4)

30 MKKYLLGIGLILALIACKQNVSSLDEKNSVSDLPGEMKVLVSKEKDKDGKYSMATVDKLELKGTSKNSNGSGTLEG
EKSDKSKAKLTISEDLSKTTFEIKEDGKTLVSKKVNKDKSSTEEKFNKDKGLSEKVVTRANGTRLEYTEIKSDGTGKAK
EVLKDFALGTLAADKTTLVTEGTWLSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGWDSNTSTLTISVNSKKTKNIVFTKE
DTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALK

35 SEQ ID NO: 23

B. garinii (cepa PHei, OspA de serotipo 5)

MKKYLLGIGLILALIACKQNVSSLDEKNSVSDLPGGMKVLVSKEKDKDGKYSMATVEKLELKGTSKNNNGSGTLEG
EKTDKSKVKLTIAEDLSKTTFEIKEDGKTLVSKKVTLDKSSTEEKFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAK
EVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTVTLSKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKSGETWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFT
40 KEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

SEQ ID NO: 24

B. garinii (cepa DK29, OspA de serotipo 6)

45 MKKYLLGIGLILALIACKQNVSSLDEKNSVSDLPGGMTVLVSKEKDKDGKYSLEATVDKLELKGTSKNNNGSGTLEG
EKTDKSKVKSTIADDLSQTKFEIKEDGKTLVSKKVTLDKSSTEEKFNKDKGLSEKVVTRANGTRLEYTDIKSDGSGK
AKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTWLSKNILKSGEITAALDDSDTTRATKKTGWDSKTSTLTISVNSQKTKNLV
FTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

SEQ ID NO: 25

50 *B. garinii* (cepa T25, OspA de serotipo 7)

MKKYLLGIGLILALIACKQNVSSLDEKNSVSDLPGEMKVLVSKEKDKDGKYSLEATVDKLELKGTSKNNNGSGVLEGT
VKAASKAKLTIADDLSQTKFEIKEDGKTLVSKKVTLDKSSTEEKFNKDKGLSEKVVTRANGTRLEYTEIQNDGSGK
AKEVLKSLTLEGTLTADGETKLTVEAGTVTLSKNISESGEITVELKDTETTPADKKSGETWDSKTSTLTISKNSQKTKQLV
FTKENTITVQKYNTAGTKLEGSPAIEKDLEALKAALK

55

SEQ ID NO: 26

Cebador directo

GTATGTTTAGTGAGGGGGGTG

60 SEQ ID NO: 27

Cebador inverso

GGATCATAGCTCAGGTGGTTAG

SEQ ID NO: 28

65 Cebador directo anidado

AGGGGGGTGAAGTCGTAACAAG

SEQ ID NO: 29
Cebador inverso anidado
GTCTGATAAACCTGAGGTCGGA

5

SEQ ID NO: 30
Péptido 25-mer
MKKDDQIAAMVLRGMAKDGQFALK

10

SEQ ID NO: 31
Catelina de ratón
RLAGLLRKGGEKIGEKLLKIGQKIKNFFQKLVPQPE

15

SEQ ID NO: 32
5'-(dIdC)₁₃-3'
dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC dIdC

20

SEQ ID NO: 33
Péptido KLK
KLKLLLLLKLK

25

SEQ ID NO: 34
B. afzelii (cepa K78, serotipo 2), OspA aa 126-273
FNEKGELSAKTMRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALND
TNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEI KTLDELKNALK

30

SEQ ID NO: 35
B. afzelii (cepa K78, serotipo 2), OspA aa 131-273
ELSAKTMRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE LKNALK

35

SEQ ID NO: 36
péptido enlazador
GGGGGGGG

40

SEQ ID NO: 37
péptido enlazador
GGGGGGGGGGGG

45

SEQ ID NO: 38
péptido enlazador
GAGA

50

SEQ ID NO: 39
péptido enlazador
GAGAGAGA

55

SEQ ID NO: 40
péptido enlazador
GAGAGAGAGAGA

60

SEQ ID NO: 41
péptido enlazador
GGGSGGGS

65

SEQ ID NO: 42
péptido enlazador
GGGSGGGS

60

SEQ ID NO: 43
S1 D4-S2D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 1 y 2, ambas con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA del serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND
FNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGIKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVTLSKNISKSGEVSVELNDT
DSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKECTITVQYQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEIKNALKGTSCKNNGSG
SKEKNKDGKYSFNEKGELSAKTMRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIA

KSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNS
KKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 44

5 Lip-S1 D4-S2D4_nt: Secuencia de codificación para proteínas de fusión de OspA de los serotipos 1 y 2, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar hLFA-1 NFTLEGKVAND
ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCGAAGTCTCGGAAAAAATCATTACCCGTGCTTGC GG CACCCGTCTGGAATACACCGGCATTAAAT
10 CGGATGGCAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAGACC
ACCCTGGTGGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAGT
GAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAAAAGACGGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
ACGGTTAATTCCAAAAAGACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
AACGGTACCAAACTGGAAGGCTCTGCGGTGGAATCAGCAAACTGGATGAAATCAAAAATGCTCTGAAAGGTAC
15 TAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGA
ACTGTGCGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAACTGGAATATACGGAATGAAAAGCGATGGCACC
GGTAAAGCGAAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGT
GAAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGA
ATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAACAGC
20 AAGAAAACCGACGAGCTGGTCTTCACCAAAACAATGTACGATCACCGTGCAGAAATACGATAGTGCGGGTACCAA
CCTGGAAGGCACCGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTGAAAAACGCCCTGAAA

SEQ ID NO: 45

25 Lip-S1D4-S2D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 1 y 2, ambas con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA del serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHHH)
LipCSSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKISDGSKGAKKEVLKNFTLEGKVANDKTTLWKEGTVTL SKNISKSGEVSVE
LNDTSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTKDLVFTKECTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEIKNALKGTS DKN
30 NGSKSKEKNKDGKYSFNEKGELS AKTMTRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTL
SKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTL
TISVNSKKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHHH

SEQ ID NO: 46

35 Lip-S1D4-S2D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 1 y 2, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA del serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHHH)
ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
40 CGAAAAGGGCGAAGTCTCGGAAAAAATCATTACCCGTGCTTGC GG CACCCGTCTGGAATACACCGGCATTAAAT
CGGATGGCAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAGACC
ACCCTGGTGGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAGT
GAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAAAAGACGGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
ACGGTTAATTCCAAAAAGACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
45 AACGGTACCAAACTGGAAGGCTCTGCGGTGGAATCAGCAAACTGGATGAAATCAAAAATGCTCTGAAAGGTAC
TAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGA
ACTGTGCGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAACTGGAATATACGGAATGAAAAGCGATGGCACC
GGTAAAGCGAAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGT
GAAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGA
50 ATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAACAGC
AAGAAAACCGACGAGCTGGTCTTCACCAAAACAATGTACGATCACCGTGCAGAAATACGATAGTGCGGGTACCAA
CCTGGAAGGCACCGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTGAAAAACGCCCTGAAAGGCCTC
GAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 47

55 S1D1-S2D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar hLFA-1 NFTLEGKVAND
FNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKISDGSKGAKKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGTVTL SKNISKSGEVSVELNDT
60 DSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTKDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEICNALKGTS DKNNGSG
SKEKNKDGKYSFNEKGELS AKTMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTL SKEI
AKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNS
KKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 48

65 Lip-S1D1-S2D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales,

de OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar hLFA-1 NFTLEGKVAND

5 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCGAAGTCAGCGAAAAAATCATTACCCGCGCAGACGGCACCCGCCTGGAATACACCGGCATCAAA
TCGGACGGCAGCGGCAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAAAC
CACCCTGGTGGTGAATGCGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAC
TGAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAACCGCAGCTTGGAACCTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
10 ACGGTTAATAGCAAGAAAACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAAAACACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
AATGGTACCAAACTGGAAGGCTCCGCTGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCTGTAATGCTCTGAAAGGTACT
AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGA
ACTGTGCGGCGAAAACGATGACGCGTGAACACGGCACCAAACTGGAATATACGGAATGAAAAGCGATGGCACC
GGTAAAGCGAAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGT
GAAATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGA
ATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGCGCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAATAGC
15 AAGAAAACCGCAGCTGGTCTTCACCAAAACAAGATACGATCACCGTGCAGAAATACGACAGTGCGGGTACCAA
CCTGGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAACCTGGACGAACTGTGTAACGCCCTGAAA

SEQ ID NO: 49

Lip-S1D1-S2D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLWKCGTVTLNISKSGEVSVE
LNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSAAVEITKLDEICNALKGTSKDN
25 NGSKSKEKNKDGKYSFNEKGELSAKTMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVT
LSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLD
ELCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 50

Lip-S1D1-S2D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
35 CGAAAAGGGCGAAGTCAGCGAAAAAATCATTACCCGCGCAGACGGCACCCGCCTGGAATACACCGGCATCAAA
TCGGACGGCAGCGCAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAAAC
CACCCTGGTGGTGAATGCGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAC
TGAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAACCGCAGCTTGGAACCTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
ACGGTTAATAGCAAGAAAACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAAAACACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
40 AATGGTACCAAACTGGAAGGCTCCGCTGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCTGTAATGCTCTGAAAGGTACT
AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGA
ACTGTGCGGCGAAAACGATGACGCGTGAACACGGCACCAAACTGGAATATACGGAATGAAAAGCGATGGCACC
GGTAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGT
GAAATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGA
45 ATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAATAGC
AAGAAAACCGCAGCTGGTCTTCACCAAAACAAGATACGATCACCGTGCAGAAATACGACAGTGCGGGTACCAA
CCTGGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAACCTGGACGAACTGTGTAACGCCCTGAAAGGCCTCG
AGCACCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 51

S3D4-S4D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1

FNEKGKLSEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTEGTVTLNISKSGEITVALND
TETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQKPKQLVFTKECTITVQYNRAGNALEGSPA

EIKDLAELKAALKGTSKNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTL
LAADKTTLVTEGTVVLSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWSNTSTLTISVN
SKKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDLKNALK

SEQ ID NO: 52

Lip-S3D4-S4D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 3 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4, SEÑAL DE LIPIDACIÓN LPP DE *E. COLI*, SECUENCIA DEL ENLAZADOR LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
65 CGAAAAGGGCAAACGTGTCAGAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTTGGCACCCGCCTGGAATACACCGAAATCAAAA
ACGACGGCTCGGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGA

AACCAAAGTACCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTCG
 CACTGAATGATACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGAC
 CATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAATGCACGATCACCGTGCAGAACTATAA
 TCGTGCCGGTAATGCTCTGGAAGGCTCCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAACTGAAGGCGGCACTGAAA
 5 GGCCTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAAA
 GGTGAACTGTGCGAAAAAACCATCCTGCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAGTCGGACG
 GCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAACACGCT
 GAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAACG
 ATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCAGTC
 10 AACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTCACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCCGCAGGT
 ACCAACCTGGAAGGCAACGCTGTGGAATCAAACCCCTGGACGAAGTAAAAATGCTCTGAAG

SEQ ID NO: 53

Lip-S3D4-S4D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 y OspA de serotipo 4 con enlace
 15 disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, secuencia del enlazador LN1, etiqueta
 His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGKLSEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVTLKSNISKSGET
 VALNDTETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELKAALKGTSD
 20 KNNSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTLVTEGTVV
 LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDNSTSTL
 TISVNSKKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 54

Lip-S3D4-S4D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo
 25 3 y

OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de
 lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCAAAGTGTGCAAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAAA
 30 ACGACGGCTCGGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGA
 AACCAAAGTACCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTCG
 CACTGAATGATACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGAC
 CATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAATGCACGATCACCGTGCAGAACTATAA
 TCGTGCCGGTAATGCTCTGGAAGGCTCCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAACTGAAGGCGGCACTGAAA
 35 GGCCTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAAA
 GGTGAAGTGTGCGAAAAAACCATCCTGCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAGTCGGACG
 GCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAACACGCT
 GAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAACG
 ATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCAGTC
 40 AACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTCACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCCGCAGGT
 ACCAACCTGGAAGGCAACGCTGTGGAATCAAACCCCTGGACGAAGTAAAAATGCTCTGAAGG
 TCTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 55

S3D1-S4D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 3 y 4, ambas con enlace disulfuro
 45 tipo 1, secuencia del enlazador LN1

FNEKGKLSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVTLKSNISKSGETVALND
 TETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALKGTSDKNN
 50 SGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTLVTCGTVVLSKHI
 PNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDNSTSTLTISVN
 SKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 56

Lip-S3D1-S4D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales,
 55 de OspA de los serotipos 3 y 4, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación de lpp *E. coli*, CSS N-terminal
 para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCAAAGTGTGCAAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAA
 AACGATGGTAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTG
 60 AAACCAAAGTACCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTC
 GCACTGAATGATACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGA
 CCATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAAAAACAGATCACCGTGCAGAACTATA
 ATCGTGCCGGTAATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAACTGTGTGCGGCACTGAA
 AGGCACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAA
 65 AGGTGAGTGAGCGAAAAAACGATCCTGCGTGCGAATGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAATCCGATG
 GTACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAACACGCT

GAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACCTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAACG
 ATAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCAGTC
 AACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAATATGACTCCGCGGGC
 ACCAACCTGGAAGGCAATGCCGTCGAAATCAAACCCTGGATGAACTGTGTAATGCTCTGAAG

5 SEQ ID NO: 57
 Lip-S3D1-S4D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 3 y 4, ambas con enlace
 disulfuro
 tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, secuencia del
 10 enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCSSFNEKGKLGSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTCTGTVTLKSNISKSGET
 VALNDTETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQKPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELCAALKGTSD
 KNNSGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTLVTCGTVV
 LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDSTSTL
 15 TISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 58
 Lip-S3D1-S4D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los
 serotipos 3 y 4, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición
 20 de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCAAACCTGTCGAAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAAA
 AACGATGGTAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTG
 AAACCAAACCTGACCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTC
 25 GCACTGAATGATACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGA
 CCATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAAAACACGATCACCGTGCGAACTATA
 ATCGTGCCGTAATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAACTGTGTGCGGCACTGAA
 AGGCACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAA
 AGGTGAACCTGAGCGAAAAAACGATCCTGCGTGCGAATGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAATCCGATG
 30 GTACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAACACGCT
 GAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACCTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAACG
 ATAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCAGTC
 AACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAATATGACTCCGCGGGC
 ACCAACCTGGAAGGCAATGCCGTCGAAATCAAACCCTGGATGAACTGTGTAATGCTCTGAAGGGTC

TCGAGCACCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 59
 S5D4-S6D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipos 5 y 6 ambas con enlace disulfuro tipo 4,
 40 secuencia del enlazador LN1
 FNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTVTLKSNISKSGETVALDDTD
 SSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSKNNSGS
 KEKNKDGKYSFNGKSETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTVVLSKNILK
 SGEITAALDDSDTTRATKKTGKWDSTSTLTISVNSQ KTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

SEQ ID NO: 60
 Lip-S5D4-S6D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales,
 de OspA de serotipos 5 y 6, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para
 la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1
 50 ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAATCAGTGAAAAAACCATTTGTGCGTGCGTGTCACCCGCTGGAATATACCGACATCAAGA
 GCGATAAACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
 ACCACGCTGAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGC
 CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
 55 CTAAAAATCGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCG
 CAGGTACCAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTACACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAGGTACT
 AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTGA
 AACGAGTGAAAAACGATTGTTGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGATATCAAGTCGGATGGTTGCG
 GCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAAACCACGCTGAAG
 60 GTGACGGAAGGCACCGTGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGACAG
 CGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGCAACT
 CCCAGAAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAAGAATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGATAGTGCGGGCACC
 AACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 61
 Lip-S5D4-S6D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipos 5 y 6 ambas con enlace disulfuro

tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGTAAADGKTTLVTEGTVTLKSNISKSGETIVA
 LDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSDKNN
 5 GSGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGTAAADGKTTLVTEGTVVLS
 KNILKSGETAALDDSDTTRATKKTGWDSKTSTLTIS
 VNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 62

Lip-S5D4-S6D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión de OspA de serotipos 5 y 6, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAATCAGTGAAAAAACCATTTGTGCGTGCCTGTGGCACCCGCTCTGGAATATACCGACATCAAGA
 15 GCGATAAAACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
 ACCACGCTGAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGC
 CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
 CTAAAAATCGTACGAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCG
 CAGGTACCAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAGGTACT
 20 AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTGA
 AACGAGTGAAAAACGATTGTTTCGCGCCTTGTGGCACCCGCCTGGAATACACGGATATCAAGTCGGATGGTTCCG
 GCAAGCAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAACCACGCTGAAG
 GTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGTCAA

AAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGACAGCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACC
 GGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGTAACCTCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTTAC
 CAAAGAATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGATAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTA
 CCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAGG TCTCGAGCACCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 63

S5D1-S6D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6, ambas con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

FNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGTAAADGKTTLVTCGTVTLKSNISKSGETIVALDDTD
 SSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDKNNGSGS
 35 KEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGTAAADGKTTLVTCGTVVLSKNILK
 SGEITAALDDSDTTRATKKTGWDSKTSTLTISVNSQ
 KTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 64

Lip-S5D1-S6D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de los serotipos 6, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAATCTCAGAAAAAACCATCGTCCGCGCTAACGGCACCCGCTGGAATACACCGACATCAAAT
 45 CAGACAAGACCGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
 ACCACGCTGAAGGTGACCTGCGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGC
 CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTACGGCACCTCGACGCTGACCATT
 CTAAAAATCGTACGAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGC
 GCAGGTACCAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAGGTAC
 50 TAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTG
 AAACGAGCGAAAAAGACCATCGTGCCTGCGAACGGTACCCGCCTGGAATATACGGACATTAAATCGGACGGCAG
 CGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAACCACGCTG
 AAGGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGA
 CAGCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGTC
 55 ACTCCAGAAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGACAGTGCGGGC
 ACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 65

Lip-S5D1-S6D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6, ambas con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGTAAADGKTTLVTCGTVTLKSNISKSGETIV
 ALDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDKN
 60 NGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGTAAADGKTTLVTCGTVVLS
 SKNILKSGETAALDDSDTTRATKKTGWDSKTSTLTIS
 65 VNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 66

Lip-S5D1-S6D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 de, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de

5 lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)
 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAATCTCAGAAAAAACCATCGTCCGCGCTAACGGCACCCGCCTGGAATACACCCGACATCAAAT
 CAGACAAGACCGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
 ACCACGCTGAAGGTGACCTGCGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTGC
 10 CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTACGGCACCTCGACGCTGACCATT
 CTAAAAATCGTACGAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGC
 GCAGGTACCAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAGGTAC
 TAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTG
 AAACGAGCGAAAAACCATCGTGCCTGCGAAGCGGTACCCGCCTGGAATATACGGACATTAATAATCGGACGGCAG
 15 CGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAAACCACGCTG
 AAGGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGA
 CAGCGATACCACGCTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGTCA
 ACTCCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTCACCAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGACAGTGC GGCG
 ACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAG
 20 GTCTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 67

S2D4-S1D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 2 y 1, ambas con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 del serotipo 1 de OspA sustituido por la secuencia no similar a hLFA-

25 1 NFTLEGKVAND
 FNEKGELSAKMTRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALND
 TNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGTSDKNNGS
 GSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVTLSKNIS
 KSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSK
 30 KTKDLVFTKECTITVQQYDSNGTKLEGSVEITKLDEIKNALK

SEQ ID NO: 68

Lip-S2D4-S1D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de los serotipos 2 y 1, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164 -174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

35 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAAGGCGAACTGTCGGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAACCTGGAATATACGGAAATGAAAA
 GCGATGGCACCGGTAAAGCGAAGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTC
 40 ACCCTGGAAGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAAGTGACCGTTGCTCT
 GAACGATACGAATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATT
 GTGTTAACGACGAAGAAAACACGCAGCTGGTCTTCACCAACAATGTACGATCACCGTGACAGAAATACGATAGT
 GCGGTACCAACCTGGAAGGCACCGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACCTGAAAAACGCCCTGAAAGGCA
 CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGC
 45 GAAGTCTCGGAAAAAATCATTACCCGTGCTTGCGGCACCGCTCTGGAATACACCGGCATTAAATCGGATGGCAG
 CGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAATGATAAGACCACCCTGGTGG
 TGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAAGTCTCTGTGGAAGTGAATGATACC
 GACAGCTCTGCGGCCACCAAAAAGACGGCAGCTTGGAAGTACAGGCACCTCGACGCTGACCATTACGGTTAATTC
 CAAAAAGACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATCACGGTGACAGCAATATGACAGCAACGGTACCA
 50 AACTGGAAGGCTCTGCGGTGGAATCACGAAACTGGATGAAATCAAAAATGCACTGAAA

SEQ ID NO: 69

Lip-S2D4-S1D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 2 y 1, ambas con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 del serotipo 1 de OspA sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

55 LipCSSFNEKGELSAKMTRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVT
 VALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGTSD
 KNNSGSGKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVT
 60 LSKNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKTKDLVFTKECTITVQQYDSNGTKLEGSVEITKLD
 EIKNALKGLEHHHHH

SEQ ID NO: 56

Lip-S2D4-S1D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 2 y 1, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 del serotipo 1 de OspA sustituido por la secuencia no similar a

65

hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAAGGCGAACTGTCGGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAAC

5 GGAATATACGGAAATGAAAAGCGATGGCACC GGTAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCA
AAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGTGAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCG
GGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGAATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCA
AAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAACAGCAAGAAAACACGCAGCTGGTCTTCACCAAACAATGTACGATCA
10 CCGTGCAGAAATACGATAGTGC GGGTACCAACCTGGAAGGCACCGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTG
AAAAACGCCCTGAAAGGCACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTA
CTCATTCAACGAAAAAGGCGAAGTCTCGGAAAAATCATTACCCGTGCTTGCGGCACCCGTCTGGAATACACCG
GCATTAAATCGGATGGCAGCGGCAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAGTCGCAAT
GATAAGACCACCCTGGTGGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAGTCTC
15 TGTGGAAGTGAATGATACCGACAGCTCTCGGGCACCACCAAAAAAGACGGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCAGC
CTGACCATTACGGTTAATTCCAAAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATTACGCGTGCAGCAA
TATGACAGCAACGGTACCAAACCTGGAAGGCTCTGCGGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCAAAAAATGCACT
GAAAGGTCTC GAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 71

20 S2D1-S1D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 2 y 1, ambas con enlace disulfuro
tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 del serotipo 1 de OspA
sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND
FNEKGELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVTVLND
TNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELNALKGTSDKNNGS
25 GSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGTVTLSKNIS
KSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSK
KTKDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLDEICNALK

SEQ ID NO: 72

30 Lip-S2D1-S1D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales,
de OspA de los serotipos 2 y 1, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal
para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164 -174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia
no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND
ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
35 CGAAAAAGGCGAACTGTCGGCGAAAACGATGACGCGTGAACCGGCACCAAACCTGGAATATACGGAAATGAAAA
GCGATGGCACC GGTAAGCGAAAGATTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAGTCCGCAATGACAAAGTC
ACCCTGGAAGTGAATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCT
GAACGATACGAATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATT
GTGTTAATAGCAAGAAAACACGCAGCTGGTCTTCACCAAACAAGATACGATACCCGTGCAGAAATACGACAGT
40 GCGGGTACCAACCTGGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTGTGTAACGCCCTGAAAGGCA
CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGC
GAAGTCAGCGAAAAATCATTACCCGCGCAGACGGCACCCGCTGGAATACCCGGCATCAAATCGGACGGCA
GCGGCAAGCGAAAAAGATTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAGTGCAAATGATAAAACCACCCTGGTG
GTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGAGCAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAGTGAATGATAC
45 CGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAACCGCAGCTTGAAGTACAGGCACCTCGACGCTGACCATTACGGTTAATA
GCAAGAAAACCAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAAAACACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGCAATGGTACC
AAACTGGAAGGCTCCGCTGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCTGTAATGCACTGAAA

SEQ ID NO: 57

50 Lip-S2D1-S1D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 2 y 1 de, ambas con enlace
disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 del serotipo 1 de
OspA sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal
(GLEHHHHHH)
LipCSSFNEKGELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVT
55 VALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELNALKGTSD
KNNSGSGKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGTVT
LSKNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTL
TITVNSKTKDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLDEICNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 74

60 Lip-S2D1-S1 D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los
serotipos 2 y 1, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición
de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 del serotipo 1 de OspA sustituido por la secuencia no similar a
hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
65 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAAGGCGAACTGTCGGCGAAAACGATGACGCGTGAACCGGCACCAAACCTGGAATATACGGAAATGAAAA

GCGATGGCACCCGGTAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTC
 ACCCTGGAAGTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCT
 GAACGATACGAATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATT
 GTGTTAATAGCAAGAAAACACGACGCTGGTCTTCACCAAACAAGATACGATCACCGTGCAGAAATACGACAGT
 5 GCGGGTACCAACCTGGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTGTGTAACGCCCTGAAAGGCA
 CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGC
 GAAGTCAGCGAAAAAATCATTACCCGCGCAGACGGCACCCGCCTGGAATACACCGGCATCAAATCGGACGGCA
 GCGGCAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAATGATAAAACACCCCTGGTG
 GTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGAGCAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAGTGAATGATAC
 10 CGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAACCGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTACGGTTAATA
 GCAAGAAAACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAAAACACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGCAATGGTACC
 AAAGTGAAGGCTCCGCTGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCTGTAATGCACTGAAAGGTCTCG
 AGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 75

S4D4-S3D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3, ambas con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

FNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGTLAADKTTLVTEGTVVLSKHIPNSGEITVELNDSN
 STQATKKTGKWDSNTSTLTISVNSKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGTSKNNNGSGS
 20 KEKNKDGKYSFNDKGKLEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVEGTVTLSKNIS
 KSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTLTISKNS
 QKPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELKAALK

SEQ ID NO: 76

Lip-S4D4-S3D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de los serotipos 4 y 3, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGCTAAAGGTGAACTGTCGGAAGAAAACCATCCTGCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAATCAAGT
 30 CGGACGGCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAC
 CACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
 TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAGACGGGCAAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
 TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCC
 GCAGGTACCAACCTGGAAGGCAACGCTGTGGAATCAAAACCTGGACGAACTGAAAAACGCCCTGAAGGGTA
 35 CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTAAACGATAAGGGCA
 AACTGTGCAAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAAAACGACGGCTCG
 GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACCTGA
 CCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTCGCACTGAATGAT
 ACCGAAACACGCGCGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAGAGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
 40 CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAATGCACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
 ATGCTCTGGAAGGCTCCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAACTGAAGGCGGCACTGAAA

SEQ ID NO: 77

Lip-S4D4-S3D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3 ambas con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

LipCSSFNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGTLAADKTTLVTEGTVVLSKHIPNSGEITVE
 LNDNSTQATKKTGKWDSNTSTLTISVNSKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGTSKNN
 50 NGSGSKEKNKDGKYSFNDKGKLEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVEGTVT
 LSKNISKSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTLT
 ISKNSQKPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELKAALKGLEHHHHH

SEQ ID NO: 78

Lip-S4D4-S3D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGCTAAAGGTGAACTGTCGGAAGAAAACCATCCTGCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAATCAAGT
 60 CGGACGGCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAC
 CACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
 TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAGACGGGCAAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
 TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCC
 GCAGTGACCAAACTGGAAGGCAACGCTGTGGAATCAAAACCTGGACGAACTGAAAAACGCCCTGAAGGGTA
 65 CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTAAACGATAAGGGCA
 AACTGTGCAAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAAAACGACGGCTCG

GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACCTGA
CCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAATCACGGTCGCACTGAATGAT
ACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAGGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAATGCACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
5 ATGCTCTGGAAGGCTCCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAAGTGAAGGCGGCACTGAAAGGT
CTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 79

S4D1-S3D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3, ambas con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

1, secuencia del enlazador LN1

FNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGLTAAADKTTLVTCGTWLSKHIPNSGEITVELNDSNS
TQATKKTGKWDSTNTSTLTISVNSKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELNALKGTSDKNNNGSGSK
EKNKDGKYSFNDKGLSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGLTLDGGETKLTVCCTVTLNISK
15 SGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTLTISKNS
QKPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELCAALK

SEQ ID NO: 80

Lip-S4D1-S3D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de los serotipos 4 y 3, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
TGCTAAGGGCGAACTGAGCGAAAAAACGATCCTGCGTGCGAATGGCACCCGTCTGGAATACACCGAAATCAAAT
CCGATGGTACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAAC
25 CACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAAGACGGGCAAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAAATATTGTGTTCACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAAATATGACTCC
GCGGGCACCAACCTGGAAGGCAATGCCGTGCAAAATCAAAACCCTGGATGAACTGTGTAAACGCCCTGAAGGGTA
CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTTAACGATAAGGGCA
30 AACTGTGCGAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCCTGGAATACACGGAAATCAAAAACGATGGTAGC
GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACCTGA
CCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAATCACGGTCGCACTGAATGAT
ACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAGGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAAAACACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
35 ATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAACTGTGTGCGGCACTGAAA

SEQ ID NO: 81

Lip-S4D1-S3D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3, ambas con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGLTAAADKTTLVTCGTVLSKHIPNSGEITVE
LNDSTNTQATKKTGKWDSTNTSTLTISVNSKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELNALKGTSDKN
NGSGSKENKDGKYSFNDKGLSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGLTLDGGETKLTVCCTVTL
LSKNISKSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTLT
45 ISKNSQKPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELCAALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 82

Lip-S4D1-S3D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
TGCTAAGGGCGAACTGAGCGAAAAAACGATCCTGCGTGCGAATGGCACCCGTCTGGAATACACCGAAATCAAAT
CCGATGGTACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAAC
CACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
55 TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAAGACGGGCAAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAAATATTGTGTTCACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAAATATGACTCC
GCGGGCACCAACCTGGAAGGCAATGCCGTGCAAAATCAAAACCCTGGATGAACTGTGTAAACGCCCTGAAGGGTA
CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTTAACGATAAGGGCA
AACTGTGCGAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCCTGGAATACACGGAAATCAAAAACGATGGTAGC
60 GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACCTGA
CCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAATCACGGTCGCACTGAATGAT
ACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAGGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAAAACACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
ATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAACTGTGTGCGGCACTGAAAGGTCT
65 CGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 83

S6D4-S5D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1

FNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTEGTVVLSKNILKSGEITAALDDS
 5 DTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSCKNNGSG
 SKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTEGTVTLNISK
 SGEITVALDDTDSSGNKKSCTWDSGTSTLTISKNRT KTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

SEQ ID NO: 84

10 Lip-S6D4-S5D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGGCAAAGGTGAAACGAGTGAAAAACGATTGTTTCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGATATCAAGT
 15 CGGATGGTTCGGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAA
 AACCACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAG
 CTCTGGATGACAGCGATACACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGAC
 CATTAGTGCAACTCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGA
 TAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAG
 20 GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
 GCGAAATCAGTGAAAAAACATTGTGCGTGCGTGTTGGCACCCGCTGGAATATACCGACATCAAGAGCGATAAA
 ACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAACACGCT
 GAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGCCCTGGATG
 ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTCTAAAAAT
 25 CGTACGAAA

ACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCGCAGGTACCAATCTGGA
 AGGCAAAGCTGTGGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 60

30 Lip-S6D4-S5D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTEGTWLSKNILKSGEITA
 35 ALDDSDTTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSCK
 NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTEGTVTL
 SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKSCTWDSGTSTLT
 SKNRTKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 86

40 Lip-S6D4-S5D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 45 CGGCAAAGGTGAAACGAGTGAAAAACGATTGTTTCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGATATCAAGT
 CGGATGGTTCGGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAA
 AACCACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAG
 CTCTGGATGACAGCGATACACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGAC
 CATTAGTGCAACTCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGA
 50 TAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAG
 GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
 GCGAAATCAGTGAAAAAACATTGTGCGTGCGTGTTGGCACCCGCTGGAATATACCGACATCAAGAGCGATAAA
 ACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAACACGCT
 GAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGCCCTGGATG
 55 ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTCTAAAAAT
 CGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCGCAGGTAC
 CAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAGG
 TCTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 87

60 S6D1-S5D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

FNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTCGTVVLSKNILKSGEITAALDDS
 65 DTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSCKNNGSG
 SKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTCGTVTLNISK
 SGEITVALDDTDSSGNKKSCTWDSGTSTLTISKNRT KTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 88

Lip-S6D1-S5D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGGCAAAGGTGAAACGAGCGAAAAGACCATCGTGCCTGCGAACGGTACCCGCCTGGAATATACGGACATTAAA
TCGGACGGCAGCGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTA
AAACCACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCA
GCTCTGGATGACAGCGATACCACGCTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATAGCAAGACCTCTACGCTGAC
CATTAGTGCAACTCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGA
CAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAG
GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
GCGAAATCTCAGAAAAACCATCGTCCGCGTTAACGGCACCCGCCTGGAATACACCGACATCAATCAGACAAG
ACCGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGCTAAACACGCT
GAAGGTGACCTGCGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGCCCTGGATG
ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTCTAAAAAT
CGTACGAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGCGCAGGTAC
CAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 89

Lip-S6D1-S5D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

LipCSSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTEGLAADGKTTLVKTCGTVVLSKNILKSGETA
ALDDSDTTRATKKTGKWDSTSTLTISVNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDK
NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTEGLAADGKTTLVKTCGTVTL
SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKS GTWDSGTSTL
TISKNRKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 90

Lip-S6D1-S5D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 y 5, ambas con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGGCAAAGGTGAAACGAGCGAAAAGACCATCGTGCCTGCGAACGGTACCCGCCTGGAATATACGGACATTAAA
TCGGACGGCAGCGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTA
AAACCACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCA
GCTCTGGATGACAGCGATACCACGCTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATAGCAAGACCTCTACGCTGAC
CATTAGTGCAACTCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGA
CAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAG
GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
GCGAAATCTCAGAAAAACCATCGTCCGCGTTAACGGCACCCGCCTGGAATACACCGACATCAATCAGACAAG
ACCGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGCGTAAACACGCT
GAAGGTGACCTGCGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGCCCTGGATG
ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTCTAAAAAT
CGTACGAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGCGCAGGTAC
CAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAGGT
CTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 91

S1D4-S2D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

FNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVTL SKNISKSGEVSVELNDT
DSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKTKDLVFTKECTITVQYDSNGTKLEGS AVEITKLDEIKNALKGTSDKNNSG
SKEKNKDGKYSFNEKGELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEV KCGTVTL SKEI
AKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNS
KKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTA VEIKTLDEL CNALK

SEQ ID NO: 61

Lip-S1D4-S2D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCGAAGTCTCGGAAAAAATCATTACCCGTGCTTGCGGCACCCGTCTGGAATACACCGGCATTAAAT

CGGATGGCAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAGACC
 ACCCTGGTGGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAC
 GAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAAAAGACGGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
 ACGGTTAATTCCAAAAAGACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
 AACG

GTACCAAACTGGAAGGCTCTGCGGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCAAAAATGCTCTGAAAGGTACTAGT
 GACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGAACT
 GTCGGCGAAAACGATGACGCGTGAAAACGGCACCAAACTGGAATATACGGAATGAAAAGCGATGGCACCGGT
 AAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGTGAA
 ATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGAATA
 CCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAATAGCAAG
 AAAACCACGCAGCTGGTCTTCACCAACAAGATACGATCACCGTGCAGAAATACGACAGTGCGGGTACCAACCT
 GGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTGTGTAACGCCCTGAAA

SEQ ID NO: 93

Lip-S1D4-S2D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTTLWKEGTVTLNISKSGEVSVE
 LNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKECTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEIKNALKGTSDBN
 NGSGSKEKNKDGKYSFNEKGELSAKTMRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKGCTVT
 LSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLD
 ELCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 94

Lip-S1D4-S2D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAGTCTCGGAAAAAATCATTACCCGTGCTTGCAGCACCCGTCTGGAATACACCGGCATTAAAT
 CGGATGGCAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAGACC
 ACCCTGGTGGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAC
 AATGATACCCGACGACTCTGCGGCCACCAAAAGACGGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
 ACGGTTAATTCCAAAAAGACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
 AACGGTACCAAACTGGAAGGCTCTGCGGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCAAAAATGCTCTGAAAGGTAC
 TAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGA
 ACTGTGCGCGAAAACGATGACGCGTGAAAACGGCACCAAACTGGAATATACGGAATGAAAAGCGATGGCACC
 GGTAAAGCGAAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGT
 GAAATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGA
 ATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAATAGC
 AAGAAAACACGCAGCTGGTCTTCACCAAAACAAGATACGATCACCGTGCAGAAATACGACAGTGCGGGTACCAA
 CCTGGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTGTGTAACGCCCTGAAAGGCCTC
 GAGCACCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 95

S1D1-S2D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

FNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTTLVVKCGTVTLNISKSGEVSVELNDT
 DSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEICNALKGTSDBNNGSG
 SKEKNKDGKYSFNEKGELSAKTMRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLNISK
 KSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNS
 KKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDLKNALK

SEQ ID NO: 96

Lip-S1D1-S2D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1 y serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAGTCAGCGAAAAAATCATTACCCGCGCAGACGGCACCCGCTGGAATACACCGGCATCAAA
 TCGGACGGCAGCGCAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAAAC

CACCCTGGTGGTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAC
TGAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAACCGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
ACGGTTAATAGCAAGAAAACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAAAACACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
AATGGTACCAAACCTGGAAGGCTCCGCTGTGGAAATCACGAAACTGGATGAAATCTGTAATGCTCTGAAAGGTACT
5 AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGA
ACTGTCTGGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAACTGGAATATACGGAAATGAAAAGCGATGGCACC
GGTAAAGCGAAAAGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGT
GAAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGA
ATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAACAGC
10 AAGAAAACACGCGAGCTGGTCTTCACCAAACAATGTACGATCACCGTGCAGAAATACGATAGTGCGGGTACCAA
CCTGGAAGGCACCGCTGTTGAAATCAAAACCCTGGACGAACTGAAAAACGCCCTGAAA

SEQ ID NO: 97

Lip-S1D1-S2D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1 y
15 OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador
LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-
terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGIKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLWKCGTVTL SKNISKSGEVSVE
20 LNDTSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKTKDLVFTKENTITVQQYDSNGTKLEGSVEITKLDEICNALKGTSDKN
NGSGSKEKNKDGKYSFNEKGELS AKTMTRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVT
SKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE
LKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 63

Lip-S1D1-S2D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo
25 1 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS
N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por
la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
30 CGAAAAGGGCGAAGTCAGCGAAAAAATCATTACCCGCGCAGACGGCACCCGCCTGGAATACACCGGCATCAAAA
TCGGACGGCAGCGGCAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAAATGATAAAAC
CACCCTGGTGGTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAC
TGAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAACCGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
ACGGTTAATAGCAAGAAAACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAAAACACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGC
35 AATGGTACCAAACCTGGAAGGCTCCGCTGTGGAAATCACGAAACTGGATGAAATCTGTAATGCTCTGAAAGGTACT
AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGA
ACTGTCTGGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAACTGGAATATACGGAAATGAAAAGCGATGGCACC
GGTAAAGCGAAAAGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTCACCCTGGAAGT
GAAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCTGAACGATACGA
40 ATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAACAGC
AAGAAAACACGCGAGCTGGTCTTCACCAAACAATGTACGATCACCGTGCAGAAATACGATAGTGCGGGTACCAA
CCTGGAAGGCACCGCTGTTGAAATCAAAACCCTGGACGAACTGAAAAACGCCCTGAAAGGCCTCG
AGCACCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 99

S3D4-S4D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de
45 serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

FNEKGKLSEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTEGTVTL SKNISKSGEITVALND
TETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQPKQLVFTKECTITVQYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELKAALKGTSDKNNG
50 SGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTLVKTCGTVVLSKHI
PNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWSNTSTLTISVN
SKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELNALK

SEQ ID NO: 100

Lip-S3D4-S4D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales,
55 de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación
lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
60 CGAAAAGGGCAAACCTGTCAGAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTGGCACCCGCCTGGAATACACCGAAATCAAAA
ACGACGGCTCGGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGA
AACCAAACTGACCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTCG
CACTGAATGATACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGAAAAAGTGACACCTCCACGCTGAC
CATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAATGCACGATCACCGTGCAGAACTATAA
TCGTCCGGTAATGCTCTGGAAGGCTCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAAGTGAAGGCGCACTGAAA
65 GGCAGTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAAA
GGTGAAGTGAAGCAAAAAACGATCCTGCGTGCAATGGCACCCGTCTGGAATACACCGAAATCAAATCCGATGG

TACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAACCACGCTG
AAGGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAACGA
TAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCAGTCA
ACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAATATGACTCCGCGGGCA
5 CCAACCTGGAAGGCAATGCCGTCGAAATCAAACCCTGGATGAACTGTGTAATGCTCTGAAG

SEQ ID NO: 101

Lip-S3D4-S4D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

10 LipCSSFNEKGKLESEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVTLKNSKSGEIT
VALNDTETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQPKQLVFTKECTITVQYNRAGNALEGSPAIEKDLAELKAALKGTSD
KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTLVKTCGTVV
15 LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDNSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLD
ELCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 102

Lip-S3D4-S4D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, Etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

20 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCAAACCTGTGAGAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAAA
ACGACGGCTCGGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGA
AACCAACTGACCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTCG
25 CACTGAATGATACCGAAACCACGCCGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGAC
CATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAGAATGCACGATCACCGTGACAGAACTATAA
TCGTGCCGGTAATGCTCTGGAAGGCTCCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAACTGAAGGCGGCACTGAAA
GGCACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAAA
GGTGAAGTGAAGCGAAAAAACGATCCTGCGTGCGAATGGCACCCGCTCTGGAATACACCGAAATCAAATCCGATGG
30 TACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAACCACGCTG
AAGGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAACGA
TAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCAGTCA
ACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAATATGACTCCGCGGGCA
CCAACCTGGAAGGCAATGCCGTCGAAATCAAACCCTGGATGAACTGTGTAATGCTCTGAAGGG
35 TCTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 103

S3D1-S4D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

40 FNEKGKLESEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVTLKNSKSGEITVALND
TETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQPKQLVFTKENTITVQYNRAGNALEGSPA

EIKDLAELKAALKGTSDKNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTL
45 LAADKTTLVKTEGTVVLSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDNSTLTISVNSKKTKNIVFTKECTITVQKYDS
AGTNLEGNAVEIKTLDLKNALK

SEQ ID NO: 104

Lip-S3D1-S4D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

50 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCAAACCTGTGCGAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAA
AACGATGGTAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTG
AAACCAAACTGACCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTC
55 GCACTGAATGATACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGA
CCATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAGAAAAACACGATCACCGTGACAGAACTATA
ATCGTGCCGGTAATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAAGTGTGCGGCACTGAA
AGGCACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAA
AGGTGAACTGTGCGAAAAAACCATCCTGCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAGTCGGAC
60 GGCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAACCACGC
TGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAAC
GATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCAGT
CAACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCCGCAGG
TACCAACCTGGAAGGCAACGCTGTGGAATCAAACCCTGGACGAACTGAAAAATGCTCTGAAG
65

SEQ ID NO: 105

Lip-S3D1-S4D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGKLGSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTCTGTVTLKSNISKSGEIT
 VALNDTETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQKPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELCAALKGTSD
 KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTLVTEGTVV
 LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDSTSTL
 TISVNSKKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

10 SEQ ID NO: 106

Lip-S3D1-S4D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, Etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAACTGTGCGAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAAA
 AACGATGGTAGCGGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTG
 AAACCAAACTGACCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTC
 GCACTGAATGATACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAAGTGACACCTCCACGCTGA
 CCATTTCAAAGAACTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAAAAACACGATCACCGTGCGAACTATA
 ATCGTGCCGTAATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAACTGTGTGCGGCACTGAA
 AGGCACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGCTAA
 AGGTGAACGTGTCGGAAGAAACCACCTCTGCGCGCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAGTCGGAC
 GGCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTGTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAACCACGC
 TGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACCTCTGGTGAAATCACCGTTGAACTGAAC
 GATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATTTCACT
 CAACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCCGCAGG
 TACCAACCTGGAAGGCAACGCTGTGGAATCAAACCTGGACGAACTGAAAAATGCTCTGAAGGG
 TCTCGAGCACCACCACCACCACCAC

30 SEQ ID NO: 107

S5D4-S6D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

FNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTVTLKSNISKSGEITVALDDTD
 SSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSKNNNGSGS
 KEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTVTLKSNILK
 SGEITAAALDDSDTTTRATKKTGKWDSTSTLTISVNSQ
 KTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 108

Lip-S5D4-S6D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAGGGCGAAATCAGTGAAAAAACCATTTGTGCGTGCGTGTCACCCGCTGGAATATACCGACATCAAGA
 GCGATAAACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
 ACCACGCTGAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGC
 CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTT
 CTAATAATCGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCG
 CAGGTACCAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTAACACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAGGTACT
 AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTGA
 AACGAGCGAAAAAGACCATCGTGCGTGCGAACGGTACCCGCTGGAATATACGGACATTAATCGGACGGCAGC
 GGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAAACCACGCTGAA
 GGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGACA
 GCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGCAAC
 TCCCAGAAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGACAGTGCGGGCAC
 CAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 109

Lip-S5D4-S6D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTVTLKSNISKSGEITVA
 LDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSKNN
 GSGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVTEGTVTL
 KNILKSGEITAAALDDSDTTTRATKKTGKWDSTSTLTIS
 VNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 110

Lip-S5D4-S6D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, Etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCGAAATCAGTGAAAAAACCAATTGTGCGTGCGTGTGGCACCCGCTCTGGAATATACCGACATCAAGA
GCGATAAAACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
ACCACGCTGAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGGCGAAATCACGGTTCGC
CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATT
CTAAAAATCGTACGAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCG
CAGGTACCAATCTGGAAGGCAAGCTGTGGAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAGGTACT
AGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTGA
AACGAGCGCAAAAGCAATCGTGCCTGCGAACGGTACCCGCTGGAATATACGGACATTAAATCGGACGGCAGC
GGCAAGGCAAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAAACACGCTGAA
GGTGACGTGCGGCACCGTGGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGACA
GCGATACCACGCTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGTCAAC
TCCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTCACCAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGACAGTGCGGGCAC
CAACCTGGAAGGCAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAGGTCTCGAGCACC
ACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 111

S5D1-S6D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1

FNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLLEGTLAADGKTTLVTCGTVTLNISKSGEITVALDDTD
SSGNKKSQTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDKNNGSGS
KEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLLEGTLAADGKTTLVTEGTVVLSKNILK
SGEITAAALDDSDTTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQ KTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 112

Lip-S5D1-S6D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCGAAATCTCAGAAAAAACCAATCGTCCGCGCTAACGGCACCCGCTGGAATACACCGACATCAAT
CAGACAAGACCGTAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
ACCACGCTGAAGGTGACCTGCGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGGCGAAATCACGGTTCGC
CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTACGGCACCTCGACGCTGACCATT
CTAAAAATCGTACGAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGC
GCAGGTACCAATCTGGAAGGCAAGCTGTGGAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAGGTAC
TAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTG
AAACGAGTGAAAAACGATTGTTTCGCGCTGTGGCAGCCGCTGGAATACACGGATATCAAGTCGGATCGTTTCG
GGCAAGGCAAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAAACACGCTGAA
GGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGACA
GCGATACCACGCTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGTCAAC
TCCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTCACCAAGAAGATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGATAGTGCGGGCAC
CAACCTGGAAGGCAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 113

Lip-S5D1-S6D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLLEGTLAADGKTTLVTCGTVTLNISKSGEITV
ALDDTDSSGNKKSQTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDKN
NGSGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLLEGTLAADGKTTLVTEGTVVL
SKNILKSGEITAAALDDSDTTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKE
LKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 66

Lip-S5D1-S6D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, Etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGAAAAGGGCGAAATCTCAGAAAAAACCAATCGTCCGCGCTAACGGCACCCGCTGGAATACACCGACATCAAT
CAGACAAGACCGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAA
ACCACGCTGAAGGTGACCTGCGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGGCGAAATCACGGTTCGC

CCTGGATGACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTACAGGCACCTCGACGCTGACCATT
CTAAAAATCGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGC
GCAGGTACCAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAGGTAC
TAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGGCAAAGGTG
5 AAACGAGTGAAAAAACGATTGTTGCGCGCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGATATCAAGTCGGATGGTTCG
GGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAACCACGCTGAA
GGTGACGGAAGGCACCGTGGTCTGTCAA

AAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAGCTCTGGATGACAGCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACC
10 GGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGACCATTAGTGTCAACTCCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTCAC
CAAAGAATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGATAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTA
CCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAGG TCTCGAGCACCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 115

S2D4-S1D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

FNEKGELSAKTMTRCGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVLND
TNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGTSDKNNGS
20 GSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGTVTLSKNIS
KSGEVSVELNDTSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSK
KTKDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLDEICNALK

SEQ ID NO: 116

Lip-S2D4-S1D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
30 CGAAAAAGGCGAACTGTCGGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAACCTGGAATATACGGAATGAAAA
GCGATGGCACCCGTAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTC
ACCCTGGAAGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCT
GAACGATACGAATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATT
GTGTTAACAGCAAGAAAACACGCAGCTGGTCTTCACCAACAATGTACGATCACCGTGCGAGAAATACGATAGT
35 CCGGGTACCAACCTGGAAGGCACCGCTGTTGAAATCAAAACCTGGACGAACTGAAAAACGCCCTGAAAGGCA
CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGC
GAAGTCAGCGAAAAAATCATTACCCGCGCAGACGGCACCCGCTGGAATACACCGGCATCAAATCGGACGGCA
GCGGCAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAATGATAAAACACCCTGGTG
GTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGAGCAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAATGAATGATAC
40 CGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAACCGCAGCTTGGAATCAGGCACCTCGACGCTGACCATTACGGTTAATA
GCAAGAAAACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAAAACACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGCAATGGTACC
AAACTGGAAGGCTCCGCTGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCTGTAATGCACTGAAA

SEQ ID NO: 117

Lip-S2D4-S1D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

LipCSSFNEKGELSAKTMTRCGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEV
50 VALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGTSD
KNNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGTVT
LSKNISKSGEVSVELNDTSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLD
EICNALKGLEHHHHH

SEQ ID NO: 118

Lip-S2D4-S1D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
60 CGAAAAAGGCGAACTGTCGGCGAAAACGATGACGCGTGAATGCGGCACCAAACCTGGAATATACGGAATGAAAA
GCGATGGCACCCGTAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTC
ACCCTGGAAGTGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGTCAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCT
GAACGATACGAATACCACGCAAGCG

ACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATTAGTGTTAACAGCAAGAAAACACGCA

GCTGGTCTTCACCAAACAATGTACGATCACCGTGCAGAAATACGATAGTGCGGGTACCAACCTGGAAGGCACCG
 CTGTTGAAATCAAACCCCTGGACGAAGTGAACAAACGCCCTGAAAGGCACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGT
 AGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGCGAAGTCAGCGAAAAAATCATTACCCG
 CGCAGACGGCACCCGCCTGGAATACACCGGCATCAAATCGGACGGCAGCGGCAAGCGAAAGAAGTTCTGAAA
 5 AACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAATGATAAAACCACCCTGGTGGTGAATGCGGCACCGTTACGCTGAG
 CAAAAACATTAGTAAATCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAGTGAATGATACCGACAGCTCTGCGGCCACCAAGAAAA
 CCGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATACGGTTAATAGCAAGAAAAACCAAGATCTGGTCTTC
 ACGAAAGAAAAACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGCAATGGTACCAAACTGGAAGGCTCCGCTGTGGAAT
 CACGAAACTGGATGAAATCTGTAATGCACTGAAAGGTCTCG AGCACCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 119

S2D1-S1D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

FNEKGELSAKTMRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVTVLND
 TNTTQATKKTGAWDSKSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELNALKGTSDKNNGS
 GSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVTLSKNIS
 KSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSK
 KTKDLVFTKECTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLDEIKNALK

SEQ ID NO: 68

Lip-S2D1-S1D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAAGGCGAACTGTGCGCGAAAACGATGACGCGTGAAAACGGCACCAAACTGGAATATACGGAAATGAAAA
 GCGATGGCACCGGTAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTC
 ACCCTGGAAGTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCT
 30 GAACGATACGAATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATT
 GTGTTAATAGCAAGAAAACACGCGAGCTGGTCTTCACCAAACAAGATACGATCACCGTGCAGAAATACGACAGT
 GCGGGTACCAACCTGGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAAACCCTGGACGAAGTGTGTAAACGCCCTGAAAGGCA
 CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGC
 GAAGTCTCGGAAAAAATCATTACCCGTGCTTGCGGCACCCGTCTGGAATACACCGGCATTAAATCGGATGGCAG
 35 CGGCAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAATGATAAGACCACCCTGGTGG
 TGAAGAAGGCGACCGTTACGCTGAGCAAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAGTGAATGATACC
 GACAGCTCTGCGGCCACCAAAAAAGACGGCAGCTTGGAAGTCAAGGCACCTCGACGCTGACCATTACGGTTAATTC
 CAAAAAGACCAAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGCAACGGTACCA
 AACTGGAAGGCTCTGCGGTGGAATCACGAACTGGATGAAATCAAAATGCACTGAAA

SEQ ID NO: 121

Lip-S2D1-S1D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

LipCSSFNEKGELSAKTMRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVT
 VALNDTNTTQATKKTGAWDSKSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELNALKGTSD
 KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVT
 LSKNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKECTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLD
 50 EIKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 122

Lip-S2D1-S1D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGAAAAAGGCGAACTGTGCGCGAAAACGATGACGCGTGAAAACGGCACCAAACTGGAATATACGGAAATGAAAA
 GCGATGGCACCGGTAAAGCGAAAGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCCAATGACAAAGTC
 60 ACCCTGGAAGTGAAATGCGGCACCGTTACGCTGTCAAAGAAATTGCAAAATCGGGTGAAGTGACCGTTGCTCT
 GAACGATACGAATACCACGCAAGCGACCAAGAAAACCGGCGCCTGGGACAGCAAAACCTCTACGCTGACCATT
 GTGTTAATAGCAAGAAAACACGCGAGCTGGTCTTCACCAAACAAGATACGATCACCGTGCAGAAATACGACAGT
 GCGGGTACCAACCTGGAAGGCACGGCTGTTGAAATCAAAACCCTGGACGAAGTGTGTAAACGCCCTGAAAGGCA
 CTAGTGCAAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAGGC
 65 GAAGTCTCGGAAAAAATCATTACCCGTGCTTGCGGCACCCGTCTGGAATACACCGGCATTAAATCGGATGGCAG
 CGGCAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAAACTTTACCCTGGAAGGCAAAGTCGCAATGATAAGACCACCCTGGTGG

TGAAAGAAGGCACCGTTACGCTGAGCAAAAACATTAGTAAGTCCGGTGAAGTCTCTGTGGAAGTGAATGATACC
 GACAGCTCTGCGGCCACCAAAAAGACGGCAGCTTGGAACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTACGGTTAATTC
 CAAAAAGACCAAAGATCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACCATCACGGTGCAGCAATATGACAGCAACGGTACCA
 AACTGGAAGGCTCTGCGGTGAAATCACGAACTGGATGAAATCAAAAATGCACTGAAAGGTCTC
 5 GAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 123

S4D4-S3D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

10 FNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGLTAAADKTTLVTEGTVVLSKHIPNSGEITVELNDSN
 STQATKKTGKWDSTSTLTISVNSKKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGTSKNNNGSGS
 KEKNKDGKYSFNDKGKLSKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGLTLDGGETKLTVTCTGTVLSKNIS
 KSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSDTSTLTISKNS
 QKPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALK

SEQ ID NO: 124

Lip-S4D4-S3D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

20 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGCTAAAGGTGAAGTGTGCGAAAAAACCATCCTGCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAGT
 CGGACGGCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCCTGAAAGATTTTGCTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAC
 CACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
 TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAGACGGGCAAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
 25 TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCC
 GCAGGTACCAACCTGGAAGGCAACGCTGTGGAAATCAAAAACCTGGACGAAGTGA AAAACGCCCTGAAGGGTA
 CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTTAACGATAAGGGCA
 AACTGTGCGAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAAAACGATGGTAGC
 GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACTGA
 30 CCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTCGCACTGAATGAT
 ACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAGGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
 CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTACCAAAGAAAACACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
 ATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAACTGTGTGCGGCACTGAAA

SEQ ID NO: 125

Lip-S4D4-S3D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

40 LipCSSFNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGLTAAADKTTLVTEGTVVLSKHIPNSGEITVE
 LNDNSTQATKKTGKWDSTSTLTISVNSKKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGTSKNN
 NGSGSKEKNKDGKYSFNDKGKLSKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSG

KAKEVLKGFALGLTLDGGETKLTVTCTGTVLSKNISKSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSDTSTLTISKNSQKPKQ
 LVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 69

Lip-S4D4-S3D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

50 ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
 CGCTAAAGGTGAAGTGTGCGAAAAAACCATCCTGCGCGCCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAGT
 CGGACGGCACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCCTGAAAGATTTTGCTCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAC
 CACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGGTTCTGAGCAAACATATTCCGAAGTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
 TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCGACCAAAAAGACGGGCAAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
 55 TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAATATTGTGTTACGAAGGAATGCACGATCACCGTTCAAAAATATGATTCC
 GCAGGTACCAACCTGGAAGGCAACGCTGTGGAAATCAAAAACCTGGACGAAGTGA AAAACGCCCTGAAGGGTA
 CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTTAACGATAAGGGCA
 AACTGTGCGAAAAAGTGGTCACCCGCGCAAATGGCACCCGCTGGAATACACGGAAATCAAAAACGATGGTAGC
 GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACTGA
 60 CCGTGACGTGCGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAAATCACGGTCGCACTGAATGAT
 ACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAGGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
 CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTACCAAAGAAAACACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
 ATGCTCTGGAAGGCTCACCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCTGAACTGTGTGCGGCACTGAAAGGT
 CTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 127

S4D1-S3D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1

FNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGTLAADKTTTLKVTCTGWLKSHIPNSGEITVELNDSNS
TQATKKTKGWDSNTSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELCNALKGTSCKNNGSGSK
EKNKDGKYSFNDKGKLEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVTLKSNISK
SGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTLTISKNS
QKPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELKAALK

SEQ ID NO: 128

Lip-S4D1-S3D4_nt: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
TGCTAAGGGCGAACTGAGCGAAAAAACGATCCTGCGTGCGAATGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAAT
CCGATGGTACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTCTGCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAC
CACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACCTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAAATATTGTGTTCACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAAATATGACTCC
GCGGGCACCAACCTGGAAGGCAATGCCGTGCAAAATCAAAACCCTGGATGAACTGTGTAACGCCCTGAAGGGTA
CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTAAACGATAAAGGGCA
AAGTGTGAGAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAAACGACGGCTCG
GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACTGA
CCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAATCACGGTCGCACTGAATGAT
ACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAATGCACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
ATGCTCTGGAAGGCTCCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAACTGAAGGCGGCACTGAAA

SEQ ID NO: 129

Lip-S4D1-S3D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGTLAADKTTTLKVTCTGTVLSHIPNSGEITVE
LNDNSTQATKKTKGWDSNTSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELCNALKGTSCKN
NGSGSKEKNKDGKYSFNDKGKLEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVT
LSKNISKSGETVALNDTETTPADKKTGEWKSSTLT
ISKNSQKPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEKDLAELKAALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 130

Lip-S4D1-S3D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
TGCTAAGGGCGAACTGAGCGAAAAAACGATCCTGCGTGCGAATGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAAT
CCGATGGTACGGGCAAAGCAAAGGAAGTCCTGAAAGATTTTCTGCTGGAAGGTACCCTGGCGGCCGACAAAAC
CACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGAGCAAACATATTCCGAACCTCTGGTGAAATCACCGTTGAAC
TGAACGATAGCAATTCTACGCAGGCAACCAAAAAAGACGGGCAAATGGGACAGTAATACCTCCACGCTGACCATT
TCAGTCAACTCGAAAAAGACCAAAAAATATTGTGTTCACGAAGGAAGATACGATCACCGTTCAAAAAATATGACTCC
GCGGGCACCAACCTGGAAGGCAATGCCGTGCAAAATCAAAACCCTGGATGAACTGTGTAACGCCCTGAAGGGTA
CTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTAAACGATAAAGGGCA
AAGTGTGAGAAAAAGTGGTCACCCGCGCTTGTGGCACCCGCTGGAATACACCGAAATCAAAACGACGGCTCG
GGCAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGGCTTTGCCCTGGAAGGTACCCTGACGGATGGCGGTGAAACCAAACTGA
CCGTGACGGAAGGCACCGTTACGCTGTCTAAAAACATTAGCAAGTCTGGTGAATCACGGTCGCACTGAATGAT
ACCGAAACCACGCCGGCTGACAAAAAGACCGGCGAATGGAAAAGTGACACCTCCACGCTGACCATTTCAAAGAA
CTCGCAGAAACCGAAGCAACTGGTCTTCACCAAAGAATGCACGATCACCGTGCAGAACTATAATCGTGCCGGTA
ATGCTCTGGAAGGCTCCCCGGCTGAAATCAAGGACCTGGCGGAACTGAAGGCGGCACTGAAAGGT
CTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 131

S6D4-S5D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1, secuencia del enlazador LN1

FNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLEGTLAADGKTTTLKVTGTVVLSKNILKSGETAALDDS
DTTRATKKTKGWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSCKNNGSG
SKEKNKDGKYSFNEKEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLEGTLAADGKTTTLKVTCTGTVLKNISK
SGEITVALDDTDSSGNKSGTWDSGTSTLTISKNRT KTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 132

Lip-S6D4-S5D1_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGGCAAAGGTGAAACGAGTGAAAAAACGATTGTTCCGCGCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGATATCAAGT
CGGATGGTTCGGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAA
AACCACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAG
CTCTGGATGACAGCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGAC
CATTAGTGCAACTCCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGA
TAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAAGTGAAGAATGCTCTGAAAG
GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
GCGAAATCTCAGAAAAAACCATCGTCCGCGCTAACGGCACCCGCTGGAATACACCGACATCAATCAGACAAG
ACCGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAACCACGCT
GAAGGTGACCTGACGTTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGCGCAAATCACGGTCGCCCTGGATG
ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTGAGGCACCTCGACGCTGACCATTTCTAAAAAT
CGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGCGCAGGTAC
CAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTTACCACGCTGAAAGAAGTGTGTAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 133

Lip-S6D4-S5D1_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

LipCSSFNGKGETSEKTIVRACGRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTEGTWLSKNILKSGEITA
ALDDSDTTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSK
NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRANGRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTCGTVTL
SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKSGTWDSGTSTLT
SKNRTKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 134

Lip-S6D4-S5D1_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGGCAAAGGTGAAACGAGTGAAAAAACGATTGTTCCGCGCTGTGGCACCCGCTGGAATACACGGATATCAAGT
CGGATGGTTCGGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAA
AACCACGCTGAAGGTGACGGAAGGCACCGTGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCAG
CTCTGGATGACAGCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGACAGCAAGACCTCTACGCTGAC
CATTAGTGCAACTCCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAATGCACGATCACCGTTCAACGCTATGA
TAGTGCGGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAAGTGAAGAATGCTCTGAAAG
GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAGAGAAAAACAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
GCGAAATCTCAGAAAAAACCATCGTCCGCGCTAACGGCACCCGCTGGAATACACCGACATCAATCAGACAAG
ACCGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTAAACCACGCT
GAAGGTGACCTGCGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGCGCAAATCACGGTCGCCCTGGATG
ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGATTGAGGCACCTCGACGCTGACCATTTCTAAAAAT
CGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAAGATACGATCACCGTGCAAACTATGACAGCGCAGGTAC
CAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAATTTACCACGCTGAAAGAAGTGTGTAATGCTCTGAAAGGTC
TCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 135

S6D1-S5D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4, secuencia del enlazador LN1

FNGKGETSEKTIVRANGRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTCGTVVLSKNILKSGEITAALDDS
DTTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSKNNNGSG
SKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRACGRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLVTEGTVTLKSNISK
SGEITVALDDTDSSGNKSGTWDSGTSTLTISKNRT KTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 136

Lip-S6D1-S5D4_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales, de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de *E. coli*, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1

ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGGCAAAGGTGAAACGAGCGAAAAAGACCATCGTGCGTGCGAACGGTACCCGCTGGAATATACGGACATTAAA
TCGGACGGCAGCGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTA
AAACCACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCA
GCTCTGGATGACAGCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATACGAAGACCTCTACGCTGAC
CATTAGTGCAACTCCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGA

CAGTGC GGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAG
GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
GCGAAATCAGTGAAAAAACCATTGTGCGTGCGTGTGGCACCCGCTCTGGAATATACCGACATCAAGAGCGATAAA
ACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACCGGTAAAACCACGCT
5 GAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGCCCTGGATG
ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTCTAAAAAT
CGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCGCAGGT

ACCAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAA

SEQ ID NO: 137

Lip-S6D1-S5D4_His_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

15 LipCSSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLKVTCGTVVLSKNILKSGEITA
ALDDSDTTRATKKTGKWDSTSTLTISVNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDK
NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFLTLEGLAADGKTTLKVTEGTVTL
SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKEL
KNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 138

Lip-S6D1-S5D4_His_nt: Secuencia de codificación para el heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4, señal de lipidación lpp de E. coli, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

25 ATGAAAGCTACTAAACTGGTACTGGGCGCGGTAATCCTGGGTTCTACTCTGCTGGCAGGTTGCTCAAGCTTCAA
CGGCAAAGGTGAAACGAGCGAAAAAGACCATCGTGCGTGCGAACGGTACCCGCCTGGAATATACGGACATTAAA
TCGGACGGCAGCGGCAAAGCAAAGGAAGTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACGGTA
AAACCACGCTGAAGGTGACGTGCGGCACCGTGTTCTGTCAAAAAACATTCTGAAGTCGGGTGAAATCACCGCA
GCTCTGGATGACAGCGATACCACGCGTGCTACGAAAAAGACCGGTAAATGGGATAGCAAGACCTCTACGCTGAC
30 CATTAGTGTAACCTCCAGAAAACGAAGAATCTGGTGTTACCAAAGAAGATACGATCACCGTTCAACGCTATGA
CAGTGC GGGCACCAACCTGGAAGGCAAAGCCGTTGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGTGTAATGCTCTGAAAG
GTACTAGTGACAAAAACAATGGCTCTGGTAGCAAAGAGAAAAACAAAGATGGCAAGTACTCATTCAACGAAAAAG
GCGAAATCAGTGAAAAAACCATTGTGCGTGCGTGTGGCACCCGCTCTGGAATATACCGACATCAAGAGCGATAAA
ACGGGTAAAGCGAAGGAAGTTCTGAAAGATTTTACGCTGGAAGGTACCCTGGCAGCAGACCGGTAAAACCACGCT
35 GAAGGTGACCGAAGGTACCGTTACGCTGTCCAAAAACATTAGTAAGTCCGGCGAAATCACGGTCGCCCTGGATG
ACACCGATAGCTCTGGCAACAAAAAGAGCGGTACCTGGGACTCAGGCACCTCGACGCTGACCATTCTAAAAAT
CGTACGAAAAACCAAGCAGCTGGTCTTCACGAAAGAATGCACGATCACCGTGCAAACTATGATAGCGCAGGTAC
CAATCTGGAAGGCAAAGCTGTGGAAATTACCACGCTGAAAGAACTGAAGAATGCTCTGAAAG
GTCTCGAGCACCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 72

Lip-S2D0-His: aminoácidos de las posiciones 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2, secuencia de tipo silvestre, CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

45 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHH
H

SEQ ID NO: 141

Lip-S2D1-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 (aa 182 y 269), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

50 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHH
H

SEQ ID NO: 142

Lip-S2D2-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 2 (aa 182 y 272), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

55 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNACKGLEHHHHH
H

SEQ ID NO: 143

Lip-S2D3-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 3 (aa 244 y 259), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

65 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTICVQKYDSAGTNLEGTCEIKTLDELKNALKGLEHHHHH

H

SEQ ID NO: 144

Lip-S2D4-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 (aa 141 y 241), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRCGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 145

Lip-S2D5-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 5 (aa 165 y 265), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNCTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTCDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 146

Lip-S2D6-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 6 (aa 185 y 272), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTCVLSKEIAKSGEVTVALN
 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTLDELKNACVKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 73

Lip-S2D7-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 7 (aa 199 y 223), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTCALN
 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTCTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 148

Lip-S2D8-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 8 (aa 243 y 262), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTCVTVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTCVKTDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 149

Lip-S2D9-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 9 (aa 184 y 204), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGCVTLSKEIAKSGEVTVALN
 DCNNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 150

Lip-S2D10-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 10 (aa 201 y 214), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVAC
 NDTNTTQATKKTCAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 151

Lip-S2D11-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 11 (aa 246 y 259), CKQN N-terminal para la adición de lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVCVQKYDSAGTNLEGTCVVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 152

Lip-S2D12-His: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 12 (aa 167 y 178), CKQN N-terminal para la adición de los lípidos, etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)
 LipCKQNELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTCEGKVANDKVTCEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVAL
 NDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTA
 VEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 153

Lip-S2D0: aminoácidos de las posiciones 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2, secuencia de tipo silvestre, CKQN N-terminal para la adición de lípidos

LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

5 SEQ ID NO: 154
Lip-S2D1: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 74 (aa 182 y 269), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
10 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 155
Lip-S2D2: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 2 (aa 182 y 272), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
15 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 156
Lip-S2D3: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 3 (aa 244 y 259), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
20 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 157
Lip-S2D4: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 (aa 141 y 241), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
25 LipCKQNELSAKTM TRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

30 SEQ ID NO: 158
Lip-S2D5: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 5 (aa 165 y 265), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
35 DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTDELKNALK

SEQ ID NO: 159
Lip-S2D6: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 6 (aa 185 y 272), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
40 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 160
Lip-S2D7: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 7 (aa 199 y 223), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
45 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 161
Lip-S2D8: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 74 con enlace disulfuro tipo 8 (aa 243 y 262), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
50 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 162
Lip-S2D9: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 9 (aa 184 y 204), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
55 LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

60 SEQ ID NO: 163
Lip-S2D10: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 10 (aa 201 y 214), CKQN N-terminal para la adición de lípidos
LipCKQNELSAKTM TRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
65 NDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 164

Lip-S2D11: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 11 (aa 246 y 259), CKQN N-terminal para la adición de lípidos

LipCKQNELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALN
DTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVCKYDSAGTNLEGTCVEIKTLDELKNALK

5 SEQ ID NO: 165
Lip-S2D12: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 12 (aa 167 y 178), CKQN N-terminal para la adición de lípidos

10 LipCKQNELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTCEGKVANDKVTCEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVAL
NDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 166

S2D0: aminoácidos de las posiciones 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2, secuencia de tipo silvestre

15 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE LKNALK

SEQ ID NO: 167

S2D1: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 (aa 182 y 269)

20 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELCNALK

SEQ ID NO: 168

S2D2: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 75 (aa 182 y 272)

25 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNAC

SEQ ID NO: 169

S2D3: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 3 (aa 244 y 259)

30 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTICVQKYDSAGTNLEGTCVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 170

S2D4: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 (aa 141 y 241)

35 ELSAKMTRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE LKNALK

SEQ ID NO: 171

S2D5: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 5 (aa 165 y 265)

40 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNCTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTCDELKNALK

SEQ ID NO: 172

S2D6: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 6 (aa 185 y 272)

45 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTCTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNAC

SEQ ID NO: 173

S2D7: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 7 (aa 199 y 223)

50 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTCALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTCTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE LKNALK

SEQ ID NO: 174

S2D8: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 8 (aa 243 y 262)

55 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTCTVQKYDSAGTNLEGTAVECKTLDDELKNALK

SEQ ID NO: 175

S2D9: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 75 (aa 184 y 204)

60 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGCVTLSKEIAKSGEVTVALNDCNNTTQ
ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 176

S2D10: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 10 (aa 201 y 214)

65 ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVACNDTNTTQ
ATKKTCAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDE LKNALK

SEQ ID NO: 177

S2D11: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 11 (aa 246 y 259)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQ
5 ATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVCKYDSAGTNLEGTCEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 178

S2D12: aa 131-273 de *Borrelia afzelii* cepa K78, OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 12 (aa 167 y 178)
ELSAKMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTCEGKVANDKVTCEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTT
10 QATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLD ELKNALK

SEQ ID NO: 179

B. burgdorferi s.s. (cepa B31, serotipo 1), OspA_aa 126-273 con secuencia similar a hLFA sustituida del serotipo 1 de OspA

15 FNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVTLSKNISKSGEVSVELNDT
DSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSVEIT KLDEIKNALK

SEQ ID NO: 180

B. garinii (cepa PBr, serotipo 3), OspA_aa 126-274

20 FNDKGKLGSEKWTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVEGTVTLSKNISKSGEITVALNDT
ETTPADKKTGEWKSSTLTISKNSQPKQLVFTKENTITVQYNYNAGNALEGSPA EIKDLAELKAALK

SEQ ID NO: 181

B. bavariensis (cepa PBi, serotipo 4), OspA_aa 126-273

25 FNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTLVKTEGTVVLSKHIPNSGEITVELNDSN
STQATKKTGKWSNTSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 182

B. garinii (cepa PHei, serotipo 5), OspA_aa 126-273

30 FNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVKTEGTVTLSKNISKSGEITVALDDTD
SSGNKKSSTWDSGTSTLTISKNRKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITT LKELKNALK

SEQ ID NO: 183

B. garinii (cepa DK29, serotipo 6), OspA_aa 126-274

35 FNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTLVKTEGTVVLSKNILKSGEITAALDDS
DTTRATKKTGKWSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

SEQ ID NO: 184

El péptido enlazador LN1 construido a partir de dos regiones de bucle separadas de la mitad N-terminal de OspA de
40 *B. burgdorferi* s.s. cepa B31 (aa 65-74 y aa 42-53, intercambio de aminoácidos en la posición 53: D53S)
GTSDKNNGSGSKEKNKDGKYS

SEQ ID NO: 185

Lip-S 1 D4-S2D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 1 y 2 de, ambas con enlace
45 disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de
serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND

LipCSSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGTVTLSKNISKSGEVSVE
LNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKECTITVQYQYDSNGTKLEGSVEITKLDEIKNALKGTSDKN
50 NGSGSKEKNKDGKYSFNEKGELS AKTMTRECGTKLEYTEMKSDGT

GKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQ
LVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 186

Lip-S1D1-S2D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 y OspA de serotipo 2 con enlace
55 disulfuro tipo 1, N-terminal CSS para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de OspA de
serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGTVTLSKNISKSGEVSVE
LNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKENTITVQYQYDSNGTKLEGSVEITKLDEICNALKGTSDKN
60 NGSGSKEKNKDGKYSFNEKGELS AKTMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVT

LSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTL
TISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALK

SEQ ID NO: 187

65 Lip-S3D4-S4D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 y OspA de serotipo 4 con enlace
disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGKLSEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVTLNISKSGEIT
VALNDTETTPADKKTGEWKSDTSTLTISKNSQPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELKAALKGTSD
KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTLRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTTLKVTEGTVV
LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDSNTSTLTISVNSKKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLD
ELKNALK

SEQ ID NO: 188

Lip-S3D1-S4D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 3 y 4 de, ambas con enlace
disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGKLSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVTLNISKSGEIT
VALNDTETTPADKKTGEWKSDTSTLTISKNSQPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALKGTSD
KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTLRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTTLKVTCGTVV
LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDSNTSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLD
ELCNALK

SEQ ID NO: 189

Lip-S5D4-S6D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 5 y 6 ambas con enlace disulfuro
tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, N-terminal lipidación

LipCSSFNEKGELSEKIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTTLKVTEGTVTLNISKSGEITVA
LDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTQQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSDKNN
GSGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTTLKVTEGTVVLS
KNILKSGEITAAALDDSDTTTRATKKTGKWDSKTSTLTIS
VNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

SEQ ID NO: 190

Lip-S5D1-S6D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6, ambas con enlace disulfuro
tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGELSEKIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTTLKVTCGTVTLNISKSGEITV
ALDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRKTQQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDKN
NGSGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLGTLAADGKTTTLKVTCGTVVL
SKNILKSGEITAAALDDSDTTTRATKKTGKWDSKTSTLTIS
VNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 191

Lip-S2D4-S1D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 2 y 1 de, ambas con enlace
disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 de serotipo 1 de
OspA sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGELSAKTMTRCGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLNISKSGEITV
VALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDLKNALKGTSD
KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVT
LSKNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTL
TITVNSKKTDLVFTKECTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEIKNALK

SEQ ID NO: 192

Lip-S2D1-S1D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 2 y 1 de, ambas con enlace
disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa 164-174 del serotipo 1 de
OspA sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGELSAKTMTRNGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLNISKSGEITV
VALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKKTQQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDLKNALKGTSD
KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVT
LSKNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLD
EICNALK

SEQ ID NO: 193

Lip-S4D4-S3D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3 de, ambas con enlace
disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal

LipCSSFNAKGELSEKTLRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTTLKVTEGTVVLSKHIPNSGEITVE
LNDNSTQATKKTGKWDSNTSTLTISVNSKKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDLKNALKGTSDKN
NGSGSKEKNKDGKYSFNDKGLSEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVTGTVT
LSKNISKSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSDTSTLT
ISKNSQPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELKAALK

SEQ ID NO: 194

Lip-S4D1-S3D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 4 y 3 de, ambas con enlace
disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal

LipCSSFNAKGELSEKTLRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALGTLAADKTTTLKVTCGTVVLSKHIPNSGEITVE

LNDSNSTQATKKTGKWDSTSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELCAALKGTSDKN
NGSGSKEKNKDGKYSFNDKGKLGSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALLEGTLTDGGETKLTVCCTVT
LSKNISKSGETITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTSTLT
ISKNSQKPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALK

5 SEQ ID NO: 195
Lip-S6D4-S5D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de los serotipos 6 y 5 de, ambas con enlace
disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal
LipCSSFNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTEGTWLSKNILKSGETITA
10 ALDDSDTTTRATKKTGKWDSTSTLTISVNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALKGTSK
NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTEGTVT
SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKSCTWDSGTSTLT
SKNRTKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

15 SEQ ID NO: 196
Lip-S6D1-S5D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipos 6 y 5 tanto con enlace disulfuro tipo
de 1, CSS N-terminal para la adición de los lípidos, secuencia del enlazador LN1, N-terminal lipidación
LipCSSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTCGTVVLSKNILKSGETITA
ALDDSDTTTRATKKTGKWDSTSTLTISVNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSK
20 NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTCGTVT
SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKSCTWDSGTSTLT
TISKNRTKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 197
25 Lip-S1D4-S2D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA
de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa
164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal
LipCSSFNEKGEVSEKIIIRACGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKEGTVTLSKNISKSGEVSVE
LNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKECTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLDEIKNALKGTSKDN
30 NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGELS AKTMTRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVT
LSKEIAKSGEITVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLT
TISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELCAALK

SEQ ID NO: 198
35 Lip-S1D1-S2D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA
de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa
164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal
LipCSSFNEKGEVSEKIIIRADGTRLEYTGKSDGSGKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVKCGVTLSKNISKSGEVSVE
LNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSVEITKLDEICNALKGTSKDN
40 NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGELS AKTMTRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKCGTVT
SKEIAKSGEITVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLT
TISVNSKKTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELCAALK

SEQ ID NO: 199
45 Lip-S3D4-S4D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA
de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1,
lipidación N-terminal
LipCSSFNEKGLSEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALLEGTLTDGGETKLTVCCTVTLSKNISKSGEIT
VALNDTETTPADKKTGEWKSSTSTLTISKNSQKPKQLVFTKECTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALKGTSD
50 KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALLEGTLAADKTTLVTCGTVV
LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDSTSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELCAALK
TISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELCAALK

SEQ ID NO: 200
55 Lip-S3D1-S4D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA
de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1,
lipidación N-terminal
LipCSSFNEKGLSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALLEGTLTDGGETKLTVCCTVTLSKNISKSGEIT
VALNDTETTPADKKTGEWKSSTSTLTISKNSQKPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALKGTSD
60 KNNNGSGSKEKNKDGKYSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALLEGTLAADKTTLVTEGTVV
LSKHIPNSGEITVELNDSNSTQATKKTGKWDSTSTLTISVNSKKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDEL
ELKNALK

SEQ ID NO: 201
65 Lip-S5D4-S6D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA
de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1,

lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTEGTVTLNISKSGEITVA
 LDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRTKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDKNN
 GSGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTCGTVVLS
 5 KNILKSGEITAALDDSDTTTRATKKTGWDSKTSTLTIS
 VNSQKTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 202

Lip-S5D1-S6D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA
 10 de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1,
 lipidación N-terminal

LipCSSFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTCGTVTLNISKSGEITV
 ALDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLTISKNRTKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDKN
 NGSGSKEKNKDGKYSFNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTEGTVVLS
 15 SKNILKSGEITAALDDSDTTTRATKKTGWDSKTSTLTIS
 VNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 203

Lip-S2D4-S1D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA
 20 de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa
 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal
 LipCSSFNEKGELSAKTMRECGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVT
 VALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGTSD
 KNNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKISDGS

25 GKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVCKGTVTLNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTCD
 LVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEICNALK

SEQ ID NO: 204

Lip-S2D1-S1D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 2 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA
 30 de serotipo 1 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, aa
 164-174 de OspA de serotipo 1 sustituido por la secuencia no similar a hLFA-1 NFTLEGKVAND, lipidación N-terminal
 LipCSSFNEKGELSAKTMRENGTKLEYTEMKSDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVCKGTVTLSKEIAKSGEVT
 VALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSKTTQLVFTKQCTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGTSD
 35 KNNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEVSEKIITRACGTRLEYTGKISDGSKAKEVLKNFTLEGKVANDKTTLVVKEGTVT
 LSKNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTCDLVFTKENTITVQYDSNGTKLEGSAVEITKLDEIKNALK

SEQ ID NO: 205

Lip-S4D4-S3D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA
 40 de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1,
 lipidación N-terminal

LipCSSFNAKGELSEKTILRACGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGTLAADKTTLVTEGTVLWSKHIPNSGEITVEL
 NDSNSTQATKKTGWDSNTSTLTISVNSKTKNIVFTKECTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGTSDKNN
 45 GSGSKEKNKDGKYSFNDKGLSEKVVTRANGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVCCTVTL
 SKNISKSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTSTLT
 ISKNSQPKQLVFTKENTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLAELCAALK

SEQ ID NO: 206

Lip-S4D1-S3D4_aa: Secuencia de codificación para el heterodímero de las proteínas de fusión, intermedias y finales,
 50 de OspA de serotipo 4 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 3 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal
 para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal

LipCSSFNAKGELSEKTILRANGTRLEYTEIKSDGTGKAKEVLKDFALEGTLAADKTTLVTCGTVVLSKHIPNSGEITVE
 LNDSNSTQATKKTGWDSNTSTLTISVNSKTKNIVFTKEDTITVQKYDSAGTNLEGNAVEIKTLDELKNALKGTSDKN
 55 NGSGSKEKNKDGKYSFNDKGLSEKVVTRACGTRLEYTEIKNDGSGKAKEVLKGFALGTLTDGGETKLTVCCTVTL
 LSKNISKSGEITVALNDTETTPADKKTGEWKSSTSTLTISKNSQPKQLVFTKEDTITVQNYNRAGNALEGSPAIEIKDLA
 ELKAALK

SEQ ID NO: 207

Lip-S6D4-S5D1_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 4 y OspA
 60 de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 1, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1,
 lipidación N-terminal

LipCSSFNGKGETSEKTIVRACGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTEGTVLWSKNILKSGEITA
 ALDDSDTTTRATKKTGWDSKTSTLTISVNSQKTKNLVFTKECTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSDK
 65 NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRANGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTEGTLAADGKTTLVTCGTVTL
 SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTLT

SKNRTKTKQLVFTKEDTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALK

SEQ ID NO: 208

Lip-S6D1-S5D4_aa: Heterodímero de la proteína de fusión de OspA de serotipo 6 con enlace disulfuro tipo 1 y OspA de serotipo 5 con enlace disulfuro tipo 4, CSS N-terminal para la adición de lípidos, secuencia del enlazador LN1, lipidación N-terminal

LipCSSFNGKGETSEKTIVRANGTRLEYTDIKSDGSGKAKEVLKDFTLLEGTLAADGKTTLVTCGTVVLSKNILKSGEITA
ALDDSDTTTRATKKTGKWDSKTSTLTISVNSQTKNLVFTKEDTITVQRYDSAGTNLEGKAVEITTLKELCNALKGTSK
NNGSGSKEKNKDGKYSFNEKGEISEKTIVRACGTRLEYTDIKSDKTGKAKEVLKDFTLLEGTLAADGKTTLVTEGTVTL
SKNISKSGEITVALDDTDSSGNKKSGTWDSGTSTL
TISKNRTKTKQLVFTKECTITVQNYDSAGTNLEGKAVEITTLKELKNALK

SEQ ID NO: 209

B. afzelii (cepa K78; OspA de serotipo 2) aa 17-273, secuencia de señal de lipidación eliminada (aa 1-16: MKKYLLGIGLILALIA), etiqueta His C-terminal (GLEHHHHHH)

CKQNVSSLDEKNSASVDLPGEMKVLVSKEKDKDGKYSKATVDKIELKGTSDKDNNGSGVLEGTKDDKSKAKLTIADDL
SKTTFELFKEDGKTLVSRKVSSDKTSTDEMFNEKGELSAKTMRENGTKLEYTEMK

SDGTGKAKEVLKNFTLEGKVANDKVTLEVKEGTVTLSKEIAKSGEVTVALNDTNTTQATKKTGAWDSKTSTLTISVNSK
KTTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKGLEHHHHHH

SEQ ID NO: 210

B. burgdorferi (OspA de serotipo 1, cepa ZS7) aa 17-273, secuencia de señal de lipidación eliminada (aa 1-16: MKKYLLGIGLILALIA), etiqueta His C-terminal (LEHHHHHH)

CSSFKQNVSSLDEKNSVVDLPGEMKVLVSKEKNKDGKYDLIATVDKLELKGTSKNNNGSGVLEGVKADKSKVKLTIS
DDLQTTLEVFKEDGKTLVSKKVTSKDKSSTEEKFNEKGEVSEKIITRADGTRLEYTGKISDGSKAKEVLKGYVLEGT
LTAETTLWKEGTVTLSKNISKSGEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSGTSTLTITVNSKKTKDLVFTKENTITVQQYDS
NGTKLEGSAVEITKLDEIKNALKLEHHHHHH

SEQ ID NO: 211

Péptido de OspA que contiene cisteína
CKQN

SEQ ID NO: 212

OspA química Serotipo1/Serotipo2, lipidación N-terminal

LipCAQKGAESIGSVVDLPGEMKVLVSKEKDKNGKYDLIATVDKLELKGTSKNNNGSGVLEGVKTNKSKVKLTISDDL
GQTTLEVFKEDGKTLVSKKVTSKDKSSTEEKFNEKGEVSEKIITMADGTRLEYTGKISDGTGKAKYVLKNFTLEGKVAN
DKTTLEVKEGTVTLSMNIKSKEVSVELNDTDSSAATKKTAAWNSK
TSTLTISVNSKKTQLVFTKQDTITVQKYDSAGTNLEGTAVEIKTLDELKNALKLE

SEQ ID NO: 213

aminoácidos de las posiciones 126-274 de *B. garinii* cepa T25, OspA de serotipo 7

FNDKGKLSEKWTRANGTRLEYTEIQNDGSGKAKEVLKSLTLEGTLTADGETKLTVEAGTVTLSKNISESGEITVELKDT
ETTPADKKSGTWDSKTSTLTISKNSQTKQLVFTKENTITVQKYNTAGTKLEGSPAIE KDLEALKAALK

SEQ ID NO: 214

Cebador oligonucleotídico directo para el gen RecA de *Borrelia*
CATGCTCTTGATCCTGTTTA

SEQ ID NO: 215

Etiqueta de histidina
GLEHHHHHH

SEQ ID NO: 216

Cebador oligonucleotídico inverso para el gen RecA de *Borrelia*
CCCATTCTCCATCTATCTC

Listado de secuencias

<110> Valneva Austria GmbH

<120> Fragmentos de OspA mutante y métodos y usos relacionados de estos

<130> I68663PCEPT1

<150> US 61/668,627

<151> 2012-07-06

<150> US 13/802,991

<151> 2013-03-14

5

<160> 216

<170> PatentIn versión 3.5

10

<210> 1

<211> 152

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> S2D0-His

<400> 1

20

Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu
1 5 10 15

25

Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu
20 25 30

30

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

35

Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser
50 55 60

40

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

Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

45

Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr
100 105 110

Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr
115 120 125

50

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

Leu Glu His His His His His His
145 150

55

<210> 2

<211> 152

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

60

<220>

<223> S2D1-His

<400> 2

65

ES 2 800 873 T3

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

<210> 3

<211> 152

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S2D2-His

45 <400> 3

50

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

<210> 4

<211> 152

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S2D3-His

45 <400> 4

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
50	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
55			35					40					45				

60

65

ES 2 800 873 T3

	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser	50	55	60	
5	Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr	65	70	75	80
10	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser	85	90	95	
15	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr	100	105	110	
20	Ile Cys Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr	115	120	125	
25	Cys Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly	130	135	140	
30	Leu Glu His His His His His His	145	150		
35	<210> 5 <211> 152 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <223> S2D4-His <400> 5				
40	Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Cys Gly Thr Lys Leu Glu	1	5	10	15
45	Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu	20	25	30	
50	Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu	35	40	45	
55	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser	50	55	60	
60	Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr	65	70	75	80
65	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser	85	90	95	

ES 2 800 873 T3

	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Cys Thr	
	100	105 110
5	Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr	
	115	120 125
10	Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly	
	130	135 140
15	Leu Glu His His His His His His	
	145	150
20	<210> 6	
	<211> 152	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
25	Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu	
	1	5 10 15
30	Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu	
	20	25 30
35	Lys Asn Cys Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu	
	35	40 45
40	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser	
	50	55 60
45	Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr	
	65	70 75 80
50	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser	
	85	90 95
55	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr	
	100	105 110
60	Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr	
	115	120 125
65	Ala Val Glu Ile Lys Thr Cys Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly	
	130	135 140
	Leu Glu His His His His His His	
	145	150
	<210> 7	
	<211> 152	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 800 873 T3

<220>

<223> S2D6-His

<400> 7

5
 Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 1 5 10 15

10
 Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu
 20 25 30

15
 Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu
 35 40 45

20
 Glu Val Lys Glu Gly Thr Cys Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser
 50 55 60

25
 Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr
 65 70 75 80

30
 Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

35
 Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr
 100 105 110

40
 Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr
 115 120 125

45
 Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Cys Lys Gly
 130 135 140

50
 Leu Glu His His His His His His
 145 150

<210> 8

<211> 152

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S2D7-His

<400> 8

55

60

65

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

<210> 9
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S2D8-His

<400> 9

ES 2 800 873 T3

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

<210> 10

<211> 152

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S2D9-His

<400> 10

ES 2 800 873 T3

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

<210> 11

<211> 152

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S2D10-His

45 <400> 11

50

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

<210> 12

<211> 152

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S2D11-His

45 <400> 12

50

55

60

65

ES 2 800 873 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40

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

<210> 13
 <211> 152
 212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S2D12-His

<400> 13

Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 1 5 10 15

ES 2 800 873 T3

	Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu	20	25	30
5	Lys Asn Phe Thr Cys Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Cys	35	40	45
10	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser	50	55	60
	Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr	65	70	75
15	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser	85	90	95
20	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr	100	105	110
	Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr	115	120	125
25	Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly	130	135	140
30	Leu Glu His His His His His His	145	150	
	<210> 14			
	<211> 16			
35	<212> PRT			
	<213> Borrelia burgdorferi			
	<400> 14			
40	Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala	1	5	10
				15
	<210> 15			
	<211> 15			
45	<212> PRT			
	<213> Borrelia burgdorferi			
	<400> 15			
50	Met Arg Leu Leu Ile Gly Phe Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ile Gly	1	5	10
				15
	<210> 16			
	<211> 20			
55	<212> PRT			
	<213> Escherichia coli			
	<400> 16			
60	Met Lys Ala Thr Lys Leu Val Leu Gly Ala Val Ile Leu Gly Ser Thr	1	5	10
				15
65	Leu Leu Ala Gly			
		20		

<210> 17
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> secuencia similar a hLFA-1
 <400> 17
 10
 Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu
 1 5 10
 <210> 18
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 20 <223> secuencia no similar a hLFA-1
 <400> 18
 Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp
 1 5 10
 25 <210> 19
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Borrelia afzelii
 30 <400> 19
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 35 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val
 20 25 30
 40 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
 35 40 45
 45 Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys
 50 55 60
 50
 55
 60
 65

ES 2 800 873 T3

	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asp	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Thr	Lys	
	65					70					75					80	
5	Asp	Asp	Lys	Ser	Lys	Ala	Lys	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Lys	
					85					90					95		
	Thr	Thr	Phe	Glu	Leu	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Arg	
10				100					105					110			
	Lys	Val	Ser	Ser	Lys	Asp	Lys	Thr	Ser	Thr	Asp	Glu	Met	Phe	Asn	Glu	
			115					120					125				
15	Lys	Gly	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	
		130						135					140				
20	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
	145					150					155					160	
	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	
25				165						170					175		
	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	
				180					185						190		
30	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	
			195					200					205				
	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
35			210				215					220					
	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	
40						230					235					240	
	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	
					245					250					255		
45	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	
				260					265					270			
	Lys																
50																	
	<210> 20																
	<211> 273																
	<212> PRT																
	<213> Borrelia burgdorferi																
55																	
	<400> 20																
60																	
65																	

ES 2 800 873 T3

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

<210> 21
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Borrelia garinii

ES 2 800 873 T3

<400> 21

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

ES 2 800 873 T3

<210> 22
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Borrelia bavariensis

<400> 22

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

```

Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1          5          10          15

Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
          20          25          30

Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
          35          40          45

Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Met Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50          55          60

Gly Thr Ser Asp Lys Ser Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys
65          70          75          80

Ser Asp Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ser Glu Asp Leu Ser Lys
          85          90          95

Thr Thr Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
          100          105          110

Lys Val Asn Ser Lys Asp Lys Ser Ser Ile Glu Glu Lys Phe Asn Ala
          115          120          125

Lys Gly Glu Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu Arg Ala Asn Gly Thr Arg
130          135          140

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

Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Lys Thr
          165          170          175

Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys His Ile Pro
          180          185          190

Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn Asp Ser Asn Ser Thr Gln
          195          200          205

Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr
210          215          220

Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu
225          230          235          240

Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
          245          250          255
  
```

ES 2 800 873 T3

	Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu
	260 265 270
5	Lys
	<210> 23
	<211> 273
	<212> PRT
10	<213> Borrelia garinii
	<400> 23
15	Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
	1 5 10 15
20	Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
	20 25 30
25	Asp Leu Pro Gly Gly Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
	35 40 45
30	Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Met Ala Thr Val Glu Lys Leu Glu Leu Lys
	50 55 60
35	Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys
	65 70 75 80
40	Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Glu Asp Leu Ser Lys
	85 90 95
45	Thr Thr Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
	100 105 110
50	Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
	115 120 125
55	Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg
	130 135 140
60	Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys Ala Lys Glu
	145 150 155 160
65	Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
	165 170 175
70	Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile
	180 185 190
75	Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser
	195 200 205
80	Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
	210 215 220
85	Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu
	225 230 235 240

ES 2 800 873 T3

	Asp Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	245	250	255
5	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu	260	265	270
	Lys			
10	<210> 24 <211> 274 <212> PRT <213> Borrelia garinii			
15	<400> 24			
	Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala	1	5	10
20	Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val	20	25	30
25	Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys	35	40	45
30	Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys	50	55	60
	Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys	65	70	75
35	Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Ser Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln	85	90	95
40	Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys	100	105	110
	Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Gly	115	120	125
45	Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg	130	135	140
50	Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu	145	150	155
	Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys	165	170	175
55	Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile	180	185	190
60	Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr	195	200	205
65	Arg Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu	210	215	220

ES 2 800 873 T3

	Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys	225	230	235	240
5	Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu	245	250	255	
10	Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala	260	265	270	
	Leu Lys				
15	<210> 25 <211> 274 <212> PRT <213> Borrelia garinii				
20	<400> 25				
	Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala	1	5	10	15
25	Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val	20	25	30	
30	Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys	35	40	45	
35	Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys	50	55	60	
	Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys	65	70	75	80
40	Ala Ala Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln	85	90	95	
45	Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys	100	105	110	
	Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Asp	115	120	125	
50	Lys Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Asn Gly Thr Arg	130	135	140	
55	Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Gln Asn Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu	145	150	155	160
60	Val Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Asp Gly Glu	165	170	175	
	Thr Lys Leu Thr Val Glu Ala Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile	180	185	190	
65					

ES 2 800 873 T3

	Ser Glu Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Lys Asp Thr Glu Thr Thr	
	195 200 205	
5	Pro Ala Asp Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu	
	210 215 220	
10	Thr Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys	
	225 230 235 240	
15	Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asn Thr Ala Gly Thr Lys Leu	
	245 250 255	
20	Glu Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Glu Ala Leu Lys Ala Ala	
	260 265 270	
25	Leu Lys	
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

<210> 26
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> cebador de pcr

<400> 26
 gtatgttag tgaggggggt g 21

<210> 27
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> cebador de pcr

<400> 27
 ggatcatagc tcaggtggtt ag 22

<210> 28
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> cebador de pcr

<400> 28
 aggggggtga agtcgtaaca ag 22

<210> 29
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> cebador de pcr

<400> 29
 gtctgataaa cctgaggtcg ga 22

<210> 30
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> péptido de 25-mer
 <400> 30
 10
 Met Lys Lys Asp Asp Gln Ile Ala Ala Ala Met Val Leu Arg Gly Met
 1 5 10 15
 15
 Ala Lys Asp Gly Gln Phe Ala Leu Lys
 20 25
 <210> 31
 <211> 36
 20
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 31
 25
 Arg Leu Ala Gly Leu Leu Arg Lys Gly Gly Glu Lys Ile Gly Glu Lys
 1 5 10 15
 30
 Leu Lys Lys Ile Gly Gln Lys Ile Lys Asn Phe Phe Gln Lys Leu Val
 20 25 30
 Pro Gln Pro Glu
 35
 35
 <210> 32
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> oligodeoxinucleótido inmunoestimulador
 <220>
 <221> misc_feature
 45
 <222> (1) .. (26)
 <223> n=inosina
 <400> 32
 ncnncnncnnc ncnncnncnnc ncnncnnc 26
 50
 <210> 33
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 55
 <220>
 <223> péptido inmunostimulador
 <400> 33
 60
 Lys Leu Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys
 1 5 10
 <210> 34
 <211> 148
 <212> PRT

ES 2 800 873 T3

<213> Borrelia afzelii

<400> 34

5	Phe Asn Glu Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn	1 5 10 15
10	Gly Thr Lys Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys	20 25 30
15	Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn	35 40 45
20	Asp Lys Val Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys	50 55 60
25	Glu Ile Ala Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn	65 70 75 80
30	Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser	85 90 95
35	Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe	100 105 110
40	Thr Lys Gln Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr	115 120 125
45	Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys	130 135 140
50	Asn Ala Leu Lys	145

<210> 35

<211> 143

<212> PRT

<213> Borrelia afzelii

<400> 35

ES 2 800 873 T3

	Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu
	1 5 10 15
5	Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu
	20 25 30
10	Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu
	35 40 45
15	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser
	50 55 60
20	Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr
	65 70 75 80
25	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser
	85 90 95
30	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr
	100 105 110
35	Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr
	115 120 125
40	Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys
	130 135 140
45	<210> 36
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> péptido enlazador
	<400> 36
	Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
	1 5
50	<210> 37
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> péptido enlazador
55	<400> 37
	Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
	1 5 10
60	<210> 38
	<211> 4
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
65	<220>
	<223> péptido enlazador

<400> 38

5 Gly Ala Gly Ala
1

<210> 39
<211> 8
<212> PRT
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> péptido enlazador

15 <400> 39

Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala
1 5

20 <210> 40
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> péptido enlazador

<400> 40

30 Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala
1 5 10

<210> 41
<211> 8
35 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> péptido enlazador

40 <400> 41

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

45 <210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> péptido enlazador

<400> 42

55 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

60 <210> 43
<211> 317
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
65 <223> S1D4-S2D4_aa

ES 2 800 873 T3

<400> 43

5	Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Cys	1 5 10 15
10	Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys	20 25 30
15	Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn	35 40 45
20	Asp Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys	50 55 60
25	Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp	65 70 75 80
30	Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser	85 90 95
35	Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe	100 105 110
40	Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr	115 120 125
45	Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys	130 135 140
50	Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser Lys	

ES 2 800 873 T3

	145		150		155		160									
5	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu	Leu
					165					170					175	
	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Cys	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr
				180					185					190		
10	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn
			195					200					205			
15	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val
		210					215					220				
20	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu
	225					230					235					240
	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys
					245					250					255	
25	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn
				260					265					270		
30	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Cys	Thr	Ile	Thr
			275					280					285			
	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val
35		290					295					300				
	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys			
	305					310					315					
40	<210> 44															
	<211> 1020															
	<212> ADN															
	<213> Secuencia Artificial															
45	<220>															
	<223> Lip-S1D4-S2D4_nt															
	<400> 44															
50																
	atgaaagcta	ctaaactggt	actgggcgcg	gtaatcctgg	gttctactct	gctggcaggt										60
	tgctcaagct	tcaacgaaaa	gggcgaagtc	tcggaaaaaa	tcattaccgc	tgcttgccgc										120
55	accggtctgg	aatacaccgc	cattaaatcg	gatggcagcg	gcaaagcgaa	ggaagttctg										180
	aaaaacttta	ccctggaagg	caaagtcgca	aatgataaga	ccaccctggt	ggtgaaagaa										240
	ggcaccgtta	cgctgagcaa	aaacattagt	aagtccggtg	aagtctctgt	ggaactgaat										300
60	gataccgaca	gctctgcggc	caccaaaaag	acggcagctt	ggaactcagg	cacctcgacg										360
65																

ES 2 800 873 T3

ctgaccatta cggttaattc caaaaagacc aaagatctgg tcttcacgaa agaatgcacc 420
 atcacggtgc agcaatatga cagcaacggt accaaactgg aaggctctgc ggtggaaatc 480
 5 acgaaactgg atgaaatcaa aaatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct 540
 ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg 600
 gcgaaaacga tgacgcgtga atgcggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat 660
 10 ggcaccggta aagcgaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgccaat 720
 gacaaagtca ccctggaagt gaaagaaggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa 780
 tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc 840
 15 ggcgcctggg acagcaaaac ctctacgctg accattagtg ttaacagcaa gaaaaccacg 900
 cagctggtct tcaccaaaca atgtacgac accgtgcaga aatacgatag tgcgggtacc 960
 20 aacctggaag gcaccgctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgaaaaa cgccctgaaa 1020

<210> 45

<211> 329

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S1D4-S2D4_His_aa

30 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

35 <400> 45

Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr
 1 5 10 15

40 Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly
 20 25 30

45 Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys
 35 40 45

Val Ala Asn Asp Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr
 50 55 60

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

55 Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser
 85 90 95

60

65

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

10 Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser
115 120 125

15 Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp
130 135 140

20 Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser
145 150 155 160

25 Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys
165 170 175

30 Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Cys Gly Thr Lys Leu
180 185 190

35 Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val
195 200 205

40 Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr
210 215 220

45 Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys
225 230 235 240

50 Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala
245 250 255

55 Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile
260 265 270

60 Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Cys
275 280 285

65 Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly
290 295 300

70 Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys
305 310 315 320

75 Gly Leu Glu His His His His His His
325

60 <210> 46
<211> 1047
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

65 <220>
<223> Lip-S1D4-S2D4_His_nt

ES 2 800 873 T3

<400> 46

5	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaagtc tcggaaaaaa tcattaccgc tgcttgccgc	120
	acccgtctgg aatacacccg cattaaatcg gatggcagcg gcaaagcgaa ggaagtcttg	180
10	aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgca aatgataaga ccaccctggt ggtgaaagaa	240
	ggcaccgtta cgctgagcaa aaacattagt aagtccggtg aagtctctgt ggaactgaat	300
	gataccgaca gctctgcggc caccaaaaag acggcagctt ggaactcagg cacctcgacg	360
15	ctgaccatta cggttaattc caaaaagacc aaagatctgg tcttcacgaa agaatgcacc	420
	atcacggtgc agcaatatga cagcaacggt accaaactgg aaggctctgc ggtggaaatc	480
	acgaaactgg atgaaatcaa aaatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
20	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg	600
	gcgaaaacga tgacgcgtga atgcggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat	660
	ggcaccggta aagcgaaaga agttctgaaa aactttaccg tggaaggcaa agtcgccaat	720
25	gacaaaagtca ccctggaagt gaaagaaggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa	780
	tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc	840
30	ggcgctctgg acagcaaaac ctctacgctg accattagtg ttaacagcaa gaaaaccacg	900
	cagctgggtct tcaccaaaca atgtacgac accgtgcaga aatacgatag tgcgggtacc	960
	aacctggaag gcaccgctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgaaaaa cgcctgaaa	1020
35	ggcctcgagc accaccacca ccaccac	1047

<210> 47

<211> 317

40 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S1D1-S2D1_aa

45

<400> 47

50	Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp
	1 5 10 15
	Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys
	20 25 30
55	Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn

60

65

ES 2 800 873 T3

	35	40	45
5	Asp Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys 50 55 60		
	Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp 65 70 75 80		
10	Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser 85 90 95		
15	Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe 100 105 110		
	Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr 115 120 125		
20	Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Cys 130 135 140		
25	Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser Lys 145 150 155 160		
	Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Leu 165 170 175		
30	Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu Tyr Thr 180 185 190		
35	Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn 195 200 205		
	Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu Glu Val 210 215 220		
40	Lys Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser Gly Glu 225 230 235 240		
45	Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys 245 250 255		
50	Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn 260 265 270		
	Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr Ile Thr 275 280 285		
55	Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val 290 295 300		
60	Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys 305 310 315		

<210> 48

<211> 1020

65 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 800 873 T3

<220>

<223> Lip-S1D1-S2D1_nt

5 <400> 48

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
10	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaagtc agcgaaaaaa tcattaccg cgagacggc	120
	accgcctgg aatacaccgg catcaaatcg gacggcagcg gcaaagcgaa agaagttctg	180
	aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgca aatgataaaa ccaccctggt ggtgaaatgc	240
15	ggcaccgtta cgctgagcaa aaacattagt aaatccgggtg aagtctctgt ggaactgaat	300
	gataccgaca gctctgcggc caccaagaaa accgcagctt ggaactcagg cacctcgacg	360
	ctgaccatta cggttaatag caagaaaacc aaagatctgg tcttcacgaa agaaaacacc	420
20	atcacgggtgc agcaatatga cagcaatggt accaaactgg aaggctccgc tgtggaaatc	480
	acgaaactgg atgaaatctg taatgctctg aaaggtaacta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg	600
25	gcgaaaacga tgacgcgtga aaacggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat	660
	ggcaccggtg aagcgaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgccaat	720
	gacaaagtca ccctggaagt gaaatgcggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa	780
30	tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc	840
	ggcgctggg acagcaaaac ctctacgctg accattagtg ttaatagcaa gaaaaccacg	900
	cagctggtct tcaccaaaca agatacgc accgtgcaga aatacgacag tgcgggtacc	960
35	aacctggaag gcacggctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgtgtaa cgcctgaaa	1020

<210> 49

<211> 329

40 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S1D1-S2D1_His_aa

45

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

50

<400> 49

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala	
	245 250 255	
5	Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile	
	260 265 270	
10	Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp	
	275 280 285	
15	Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly	
	290 295 300	
20	Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315 320	
25	Gly Leu Glu His His His His His His	
	325	
	<210> 50	
	<211> 1047	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S1D1-S2D1_His_nt	
30	<400> 50	
	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaagtc agcgaaaaaa tcattaccgc cgcagacggc	120
35	acccgccttg aatacaccgc catcaaatcg gacggcagcg gcaaagcgaa agaagtcttg	180
	aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgca aatgataaaa ccaccctggt ggtgaaatgc	240
40	ggcaccgtta cgctgagcaa aaacattagt aaatccgggt aagtctctgt ggaactgaat	300
	gataccgaca gctctgcggc caccaagaaa accgcagctt ggaactcagg cacctcgacg	360
	ctgaccatta cggttaatag caagaaaacc aaagatcttg tcttcacgaa agaaaacacc	420
45	atcacgggtgc agcaatatga cagcaatggt accaaactgg aaggctccgc tgtggaaatc	480
	acgaaactgg atgaaatctg taatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg	600
50	gcgaaaacga tgacgcgtga aaacggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat	660
	ggcaccggta aagcgaaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgccaat	720
	gacaaagtca ccctggaagt gaaatgcggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa	780
55	tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc	840
	ggcgccctggg acagcaaaac ctctacgctg accattagtg ttaatagcaa gaaaaccacg	900
60	cagctgggtct tcaccaaaca agatacgatc accgtgcaga aatacgacag tgcgggtacc	960
	aacctggaag gcacggctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgtgtaa cgccctgaaa	1020
65	ggcctcgagc accaccacca ccaccac	1047

ES 2 800 873 T3

<210> 51
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S3D4-S4D4_aa

<400> 51

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

ES 2 800 873 T3

	Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr	
	180 185 190	
5	Thr Glu Ile Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys	
	195 200 205	
10	Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Lys Thr Thr Leu Lys	
	210 215 220	
15	Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys His Ile Pro Asn Ser Gly	
	225 230 235 240	
20	Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn Asp Ser Asn Ser Thr Gln Ala Thr Lys	
	245 250 255	
25	Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val	
	260 265 270	
30	Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile	
	275 280 285	
35	Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn Ala	
	290 295 300	
40	Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315	
	<210> 52	
	<211> 1023	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S3D4-S4D4_nt	
	<400> 52	
	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
45	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaaactg tcagaaaaag tggtcacccg cgcttggtggc	120
	acccgcctgg aatacaccga aatcaaaaac gacggctcgg gcaaagcgaa ggaagttctg	180
	aaaggctttg ccctggaagg taccctgacg gatggcgggtg aaaccaaact gaccgtgacg	240
50	gaaggcaccg ttacgctgtc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg	300
	aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc	360
55	acgctgacca tttcaaagaa ctgcgagaaa ccgaagcaac tggctcttcac caaagaatgc	420
	acgatcacog tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc cccggctgaa	480
	atcaaggacc tggcgggaact gaaggcggca ctgaaaggca ctagtgacaa aaacaatggc	540

	tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg	600
	tcggaaaaaa ccatacctgcg cgcctgtggc acccgctgga aatacacgga aatcaagtcg	660
5	gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtcttg aaagattttg ctctggaagg taccctggcg	720
	gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg	780
	aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc gacccaaaag	840
10	acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc	900
	aaaaatattg tgttcacgaa ggaatgcacg atcaccgttc aaaaatatga ttccgcaggt	960
15	accaacctgg aaggcaacgc tgtggaaatc aaaaccctgg acgaactgaa aaatgctctg	1020
	aag	1023

20 <210> 53
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Lip-S3D4-S4D4_His_aa

30 <220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 53

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

ES 2 800 873 T3

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

<210> 54
 <211> 1050
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S3D4-S4D4_His_nt

<400> 54

ES 2 800 873 T3

atgaaagcta ctaaactggt actgggacg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt 60
 tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaaactg tcagaaaaag tggtcacccg cgcttgtggc 120
 5 acccgcttgg aatacaccga aatcaaaaac gacggctcgg gcaaagcgaa ggaagtcttg 180
 aaaggctttg ccctggaagg taccctgacg gatggcgggtg aaaccaaact gaccgtgacg 240
 10 gaaggcaccg ttacgctgtc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg 300
 aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc 360
 acgctgacca tttcaaagaa ctgcagaaa ccgaagcaac tggctcttcac caaagaatgc 420
 15 acgatcaccg tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc cccggctgaa 480
 atcaaggacc tggcggaact gaaggcggca ctgaaaggca ctagtgacaa aaacaatggc 540
 tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg 600
 20 tcggaaaaaa ccatcctgcg cgcttgtggc acccgcttgg aatacacgga aatcaagtgc 660
 gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtcttg aaagattttg ctctggaagg taccctggcg 720
 25 gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg 780
 aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc gacaaaaaag 840
 acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc 900
 30 aaaaatattg tgttcacgaa ggaatgcacg atcaccttc aaaaatatga ttccgcaggt 960
 accaacctgg aaggcaacgc tgtggaaatc aaaaccctgg acgaactgaa aaatgctctg 1020
 35 aagggctctg agcaccacca ccaccaccac 1050

<210> 55

<211> 318

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S3D1-S4D1_aa

45 <400> 55

Phe Asn Glu Lys Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Asn
 1 5 10 15

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

55 Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Thr Asp
 35 40 45

60 Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser
 50 55 60

65

ES 2 800 873 T3

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

<210> 56
 <211> 1023
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S3D1-S4D1_nt

ES 2 800 873 T3

<400> 56

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
5	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaaactg tcggaaaaag tggtcacccg cgcaaattggc	120
	accgcgcttg aatacacgga aatcaaaaac gatggtagcg gcaaagcgaa ggaagttctg	180
	aaaggctttg ccctggaagg taccctgacg gatggcggtg aaaccaaact gaccgtgacg	240
10	tgcggcaccg ttacgctgtc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg	300
	aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc	360
	acgtgacca tttaaagaa ctgcagaaa ccgaagcaac tggctctcac caaagaaaac	420
15	acgatcaccg tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc accggctgaa	480
	atcaaggacc tggctgaact gtgtgcggca ctgaaaggca ctagtgacaa aaacaatggc	540
20	tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg	600
	agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc acccgtctgg aatacaccca aatcaaattc	660
	gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtcctg aaagattttg ctctggaagg taccctggcg	720
25	gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg	780
	aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc aaccaaaaag	840
	acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaagacc	900
30	aaaaatattg tgttcacgaa ggaagatacg atcaccttc aaaaatatga ctccgcgggc	960
	accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc aaaacctgg atgaactgtg taatgctctg	1020
35	aag	1023

<210> 57

<211> 330

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S3D1-S4D1_His_aa

45 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

50 <400> 57

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn Asp Ser Asn Ser Thr Gln	
	245	250 255
5	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr	
	260	265 270
10	Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu	
	275	280 285
15	Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	
	290	295 300
20	Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu	
	305	310 315 320
25	Lys Gly Leu Glu His His His His His His	
	325	330
	<210> 58	
	<211> 1050	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S3D1-S4D1_His_nt	
30	<400> 58	
	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
35	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaactg tcggaaaaag tggtcacccg cgcaaattggc	120
	acccgcctgg aatacacgga aatcaaaaac gatggtagcg gcaaagcgaa ggaagtctctg	180
	aaaggctttg ccctggaagg taccctgacg gatggcgggtg aaaccaaact gaccgtgacg	240
40	tgccgcaccg ttacgctgtc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg	300
	aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc	360
45	acgtgacca tttcaaagaa ctgcagaaa ccgaagcaac tggctctcac caaagaaaac	420
	acgatcaccg tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc accggctgaa	480
	atcaaggacc tggctgaact gtgtgcggca ctgaaaggca ctagtgacaa aaacaatggc	540
50	tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg	600
	agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc acccgtctgg aatacaccca aatcaaatcc	660
	gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtcctg aaagatcttg ctctggaagg taccctggcg	720
55	gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg	780
	aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc aacaaaaaag	840
	acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaagacc	900
60	aaaaatattg tgttcacgaa ggaagatacg atcaccttc aaaaatatga ctccgcgggc	960
	accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc aaaaccctgg atgaactgtg taatgctctg	1020
65	aagggtctcg agcaccacca ccaccaccac	1050

ES 2 800 873 T3

<210> 59
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S5D4-S6D4_aa

<400> 59

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

ES 2 800 873 T3

	Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val	
	260 265 270	
5	Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile	
	275 280 285	
10	Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala	
	290 295 300	
15	Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315	
	<210> 60	
	<211> 1023	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Lip-S5D4-S6D4_nt	
	<400> 60	
25	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc agtgaaaaaa ccattgtgcg tgcgtgtggc	120
30	accgctctgg aatataccga catcaagagc gataaaacgg gtaaagcgaa ggaagtctctg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc	240
	gaaggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg	300
35	gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag agcggtagct gggactcagg cacctcgacg	360
	ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaatgcacg	420
	atcacgctgc aaaactatga tagcgcaggt accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt	480
40	accacgctga aagaactgaa gaatgctctg aaaggtagta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaagg tgaaacgagt	600
45	gaaaaaacga ttgttcgcgc ctgtggcacc cgcctggaat acacggatat caagtcggat	660
	ggttcgggca aagcaaagga agtcctgaaa gattttacgc tggaaggtac cctggcagca	720
	gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa ggcaccgtgg ttctgtcaaa aaacattctg	780
50	aagtcgggtg aaatcaccgc agctctggat gacagcgata ccacgcgtgc tacgaaaaag	840
	accggtaaat gggacagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaacg	900
	aagaatctgg tgttcaccaa agaatgcacg atcaccttc aacgctatga tagtcggggc	960
55	accaacctgg aaggcaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgaa gaatgctctg	1020
	aaa	1023
	<210> 61	
60	<211> 330	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> Lip-S5D4-S6D4_His_aa	

ES 2 800 873 T3

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

5

<400> 61

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

ES 2 800 873 T3

	Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu	
	275 280 285	
5	Cys Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	
	290 295 300	
10	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu	
	305 310 315 320	
	Lys Gly Leu Glu His His His His His His	
	325 330	
15	<210> 62	
	<211> 1050	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Lip-S5D4-S6D4_His_nt	
	<400> 62	
25	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc agtgaaaaaa ccattgtgcg tgcgtgtggc	120
	accggtctgg aatataccga catcaagagc gataaaacgg gtaaagcgaa ggaagttctg	180
30	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc	240
	gaaggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg	300
	gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag agcgggtacct gggactcagg cacctcgacg	360
35	ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaatgcacg	420
	atcacctgtc aaaactatga tagcgcaggt accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt	480
40	accacgctga aagaactgaa gaatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaagg tgaaacgagt	600
	gaaaaaacga ttgttcgcgc ctgtggcacc cgcttggaat acacggatat caagtccgat	660
45	ggttcgggca aagcaaagga agtcctgaaa gattttacgc tggaaggtac cctggcagca	720
	gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa ggcaccgtgg ttctgtcaaa aaacattctg	780
	aagtccgggtg aaatcacccg agctctggat gacagcgata ccacgcgtgc tacgaaaaag	840
50	accggtaaat gggacagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaacg	900
	aagaatctgg tggtcaccaa agaatgcacg atcaccttc aacgctatga tagtcggggc	960
55	accaacctgg aaggcaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgaa gaatgctctg	1020
	aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac	1050
	<210> 63	
60	<211> 318	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> S5D1-S6D1_aa	

ES 2 800 873 T3

<400> 63

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

ES 2 800 873 T3

	Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala	
	290 295 300	
5	Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315	
10	<210> 64 <211> 1023 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
15	<220> <223> Lip-S5D1-S6D1_nt	
20	<400> 64	
	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc tcagaaaaaa ccatcgctccg cgctaacggc	120
	accgcgctgg aatacaccga catcaaatca gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc	240
25	tgcggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg	300
	gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag agcgggtacct gggattcagg cacctcgacg	360
	ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg	420
30	atcacgctgc aaaactatga cagcgcaggt accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt	480
	accacgctga aagaactgtg taatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
35	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaagg tgaaacgagc	600
	gaaaagacca tcgtgcgtgc gaacgggtacc cgcttggaat atacggacat taaatcggac	660
	ggcagcggca aagcaaagga agtcctgaaa gattttacgc tggaaggtag cctggcagca	720
40	gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgtcaaa aaacattctg	780
	aagtcgggtg aaatcaccgc agctctggat gacagcgata ccacgcgtgc tacgaaaaag	840
	accggtaaat gggatagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaacg	900
45	aagaatctgg tgttcaccaa agaagatacg atcacgcttc aacgctatga cagtgcgggc	960
	accaacctgg aaggcaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg	1020
50	aaa	1023
55	<210> 65 <211> 330 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	
60	<220> <223> Lip-S5D1-S6D1_His_aa	
65	<220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN	
	<400> 65	
	Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val	

ES 2 800 873 T3

	1				5						10					15	
5	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Lys	
			20						25					30			
10	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	
			35					40					45				
15	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	
	50						55					60					
20	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	
	65					70					75					80	
25	Asp	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	Lys	Lys	Ser	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	
					85					90					95		
30	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asn	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Gln	
				100					105					110			
35	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ser	
			115					120					125				
40	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	
		130					135					140					
45	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	
	145					150					155					160	
50	Gly	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Gly	Lys	
					165					170					175		
55	Gly	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	
				180					185					190			
60	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	
			195					200					205				
65	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	
	210						215					220					
70	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Val	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Leu	
	225					230					235					240	
75	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Ala	Ala	Leu	Asp	Asp	Ser	Asp	Thr	Thr	Arg	
					245					250					255		
80	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
				260					265						270		
85	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Gln	Lys	Thr	Lys	Asn	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	
			275					280					285				
90	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Arg	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	
	290						295					300					

ES 2 800 873 T3

Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu
305 310 315 320

5 Lys Gly Leu Glu His His His His His His
325 330

<210> 66

<211> 1050

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S5D1-S6D1_His_nt

15 <400> 66

```

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt      60
tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc tcagaaaaaa ccatcgctccg cgctaacggc      120
accgcgctgg aatacaccga catcaaatca gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg      180
aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc      240
tgcggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt agtaagtcgg gcgaaatcac ggtcgccctg      300
gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag agcgggtacct gggattcagg cacctcgacg      360
ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg      420
atcacgctgc aaaactatga cagcgcaggt accaatctgg aaggcaaaagc tgtggaaatt      480
accacgctga aagaactgtg taatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct      540
ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaaag tgaaacgagc      600
gaaaagacca tcgtgcgtgc gaacgggtacc cgctggaat atacggacat taaatcggac      660
ggcagcggca aagcaaagga agtcctgaaa gattttacgc tggaaaggtac cctggcagca      720
gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgtcaaa aacattctg      780
aagtcgggtg aaatcaccgc agctctggat gacagcgata ccacgcgtgc tacgaaaaag      840
accggtaaat gggatagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaaag      900
aagaatctgg tgttcaccaa agaagatacg atcacgcttc aacgctatga cagtgcgggc      960
accaacctgg aaggcaaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg     1020
aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac                                     1050

```

50 <210> 67

<211> 317

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

55 <220>

<223> S2D4-S1D4_aa

<400> 67

60

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr	
	275	280 285
5	Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val	
	290	295 300
10	Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys	
	305	310 315
	<210> 68	
	<211> 1020	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S2D4-S1D4_nt	
20	<400> 68	
	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa aggcgaactg tcggcgaaaa cgatgacgcg tgaatgcggc	120
25	accaaactgg aatatacggg aatgaaaagc gatggcaccg gtaaagcgaa agaagttctg	180
	aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgcc aatgacaaag tcaccctgga agtgaaagaa	240
	ggcaccgtta cgctgtcaaa agaaattgca aaatcgggtg aagtgaccgt tgctctgaac	300
30	gatacgaata ccacgcaagc gaccaagaaa accggcgccct gggacagcaa aacctctacg	360
	ctgaccatta gtgttaacag caagaaaacc acgcagctgg tcttcaccaa acaatgtacg	420
35	atcacctgtc agaaatacga tagtgccggg accaacctgg aaggcaccgc tgttgaaatc	480
	aaaaccctgg acgaactgaa aaacgccctg aaaggcacta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaagtctcg	600
40	gaaaaaatca ttaccctgtc ttgcggcacc cgtctggaat acaccggcat taaatcggat	660
	ggcagcggca aagcgaagga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgcaa	720
	gataagacca ccctgggtgt gaaagaaggc accgttacgc tgagcaaaaa cattagtaag	780
45	tccggtgaag tctctgtgga actgaatgat accgacagct ctgcggccac caaaaagacg	840
	gcagcttgga actcaggcac ctcgacgctg accattacgg ttaattccaa aaagaccaa	900
50	gatctgggtc tcacgaaaga atgcaccatc acggtgcagc aatatgacag caacggtacc	960
	aaactggaag gctctgcggt ggaaatcacg aaactggatg aaatcaaaaa tgcaactgaa	1020
	<210> 69	
55	<211> 329	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Lip-S2D4-S1D4_His_aa	
	<220>	
	<221> LÍPIDO	
	<222> (1)..(1)	
65	<223> LIPIDACIÓN	

ES 2 800 873 T3

<400> 69

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

ES 2 800 873 T3

Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly
 290 295 300

5

Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys
 305 310 315 320

10

Gly Leu Glu His His His His His His
 325

<210> 70
 <211> 1047
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D4-S1D4_His_nt

20

<400> 70

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt 60
 tgctcaagct tcaacgaaaa aggcgaactg tcggcgaaaa cgatgacgcg tgaatgcggc 120
 accaaactgg aatatacggg aatgaaaagc gatggcaccg gtaaagcgaa agaagttctg 180
 aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgcc aatgacaaag tcaccctgga agtgaaagaa 240
 ggcaccgtta cgctgtcaaa agaaattgca aaatcgggtg aagtgaccgt tgctctgaac 300
 gatacgaata ccacgcaagc gaccaagaaa accggcgcct gggacagcaa aacctctacg 360
 ctgaccatta gtgttaacag caagaaaacc acgcagctgg tcttcaccaa acaatgtacg 420
 atcaccgtgc agaaatacga tagtgccggg accaacctgg aaggcaccgc tgttgaaatc 480
 aaaaccctgg acgaactgaa aaacgccctg aaaggcacta gtgacaaaaa caatggctct 540
 ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaagtctcg 600
 gaaaaaatca ttaccctgtc ttgcggcacc cgtctggaat acaccggcat taaatcggat 660
 ggcagcggca aagcgaagga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgcaaat 720
 gataagacca ccctggtggt gaaagaaggc accgttacgc tgagcaaaaa cattagtaag 780
 tccggtgaag tctctgtgga actgaatgat accgacagct ctgcggccac caaaaagacg 840
 gcagcttgga actcaggcac ctgcagctg accattacgg ttaattcaa aaagaccaa 900
 gatctggtct tcacgaaaga atgcaccatc acggtgcagc aatatgacag caacggtacc 960
 aaactggaag gctctgcggt ggaaatcacg aaactggatg aaatcaaaaa tgactgaaa 1020
 ggtctcgagc accaccacca ccaccac 1047

<210> 71
 <211> 317
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

60

<220>
 <223> S2D1-S1D1_aa

65

<400> 71

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Val	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Gly	Ser	Ala	Val
	290						295					300				
5	Glu	Ile	Thr	Lys	Leu	Asp	Glu	Ile	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys			
	305					310					315					
	<210> 72															
	<211> 1020															
10	<212> ADN															
	<213> Secuencia Artificial															
	<220>															
	<223> Lip-S2D1-S1D1_nt															
15	<400> 72															
	atgaaagcta	ctaaactggt	actgggcgcg	gtaatcctgg	gttctactct	gctggcaggt										60
20	tgctcaagct	tcaacgaaaa	aggcgaactg	tcggcgaaaa	cgatgacgcg	tgaaaacggc										120
	accaaactgg	aatatacggg	aatgaaaagc	gatggcacog	gtaaagcgaa	agaagttctg										180
	aaaaacttta	ccctggaagg	caaagtcgcc	aatgacaaag	tcaccctgga	agtgaatatg										240
25	ggcaccgtta	cgctgtcaaa	agaaattgca	aaatcgggtg	aagtgaccgt	tgctctgaac										300
	gatacgaata	ccacgcaagc	gaccaagaaa	accggcgcct	gggacagcaa	aacctctacg										360
	ctgaccatta	gtgttaatag	caagaaaacc	acgcagctgg	tcttcaccaa	acaagatacg										420
30	atcacctgtc	agaaatacga	cagtgcgggt	accaacctgg	aaggcacggc	tgttgaaatc										480
	aaaaccctgg	acgaactgtg	taacgccctg	aaaggcacta	gtgacaaaaa	caatggctct										540
35	ggtagcaaa	agaaaaacaa	agatggcaag	tactcattca	acgaaaaaag	cgaagtcagc										600
	gaaaaaatca	ttaccgcgcg	agacggcacc	cgcctggaat	acaccggcat	caaatcggac										660
	ggcagcggca	aagcgaaaga	agttctgaaa	aactttaccc	tggaaggcaa	agtcgcaa										720
40	gataaaacca	ccctggtggt	gaaatgcggc	accgttacgc	tgagcaaaaa	cattagttaa										780
	tccggtgaag	tctctgtgga	actgaatgat	accgacagct	ctgcggccac	caagaaaacc										840
	gcagcttgga	actcaggcac	ctcgacgctg	accattacgg	ttaatagcaa	gaaaacaaaa										900
45	gatctggtct	tcacgaaaga	aaacaccatc	acggtgcagc	aatatgacag	caatggtacc										960
	aaactggaag	gctccgctgt	ggaaatcacg	aaactggatg	aaatctgtaa	tgactgaaa										1020
50	<210> 73															
	<211> 329															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
55	<220>															
	<223> Lip-S2D1-S1D1_His_aa															
	<220>															
	<221> LÍPIDO															
60	<222> (1)..(1)															
	<223> LIPIDACIÓN															
	<400> 73															
65																

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Gly
	290						295					300				
5	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Lys	Leu	Asp	Glu	Ile	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys
	305					310					315					320
	Gly	Leu	Glu	His	His	His	His	His								
10						325										
	<210> 74															
	<211> 1047															
	<212> ADN															
	<213> Secuencia Artificial															
15	<220>															
	<223> Lip-S2D1-S1D1_His_nt															
	<400> 74															
20	atgaaagcta	ctaaactggt	actgggcgcg	gtaatcctgg	gttctactct	gctggcaggt										60
	tgctcaagct	tcaacgaaaa	aggcgaactg	tcggcgaaaa	cgatgacgcg	tgaaaacggc										120
25	accaaactgg	aatatacgga	aatgaaaagc	gatggcaccg	gtaaagcgaa	agaagtctctg										180
	aaaaacttta	ccctggaagg	caaagtcgcc	aatgacaaag	tcaccctgga	agtgaatgc										240
	ggcacgcgtta	cgctgtcaaa	agaaattgca	aaatcgggtg	aagtgaccgt	tgctctgaac										300
30	gatacgaata	ccacgcaagc	gaccaagaaa	accggcgcct	gggacagcaa	aacctctacg										360
	ctgaccatta	gtgttaatag	caagaaaacc	acgcagctgg	tcttcaccaa	acaagatacg										420
	atcacgcgtgc	agaaatacga	cagtgcgggt	accaaactgg	aaggcacggc	tgttgaaatc										480
35	aaaaccctgg	acgaactgtg	taacgccctg	aaaggcacta	gtgacaaaaa	caatggctct										540
	ggtagcaaag	agaaaaacaa	agatggcaag	tactcattca	acgaaaaagg	cgaagtcagc										600
	gaaaaaatca	ttaccgcgcg	agacggcacc	cgcttggaat	acaccggcat	caaatcggac										660
40	ggcagcggca	aagcgaaaaga	agttctgaaa	aactttaccc	tggaaggcaa	agtcgcaa										720
	gataaaacca	ccctggtggt	gaaatgcggc	accgttacgc	tgagcaaaaa	cattagtaaa										780
45	tccggtgaag	tctctgtgga	actgaatgat	accgacagct	ctgcggccac	caagaaaacc										840
	gcagcttgga	actcaggcac	ctcgacgctg	accattacgg	ttaatagcaa	gaaaaccaa										900
	gatctggtct	tcacgaaaaga	aaacaccatc	acggtgcagc	aatatgacag	caatggtacc										960
50	aaactggaag	gctccgctgt	ggaaatcacg	aaactggatg	aatctgttaa	tgactgaaa										1020
	ggtctcgagc	accaccacca	ccaccac													1047
55	<210> 75															
	<211> 318															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
60	<220>															
	<223> S4D4-S3D4_aa															
	<400> 75															
65																

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu Gly Ser Pro
290 295 300

5 Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Lys
305 310 315

<210> 76
<211> 1023
10 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Lip-S4D4-S3D4_nt

<400> 76

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
20	tgctcaagct tcaacgctaa aggtgaactg tcggaaaaaa ccatcctgcg cgcctgtggc	120
	acccgcctgg aatacacgga aatcaagtcg gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtcttg	180
	aaagatcttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa	240
25	ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg aactctgggt aaatcacctg tgaactgaac	300
	gatagcaatt ctacgcaggc gaccaaaaag acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg	360
	ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc aaaaatattg tgttcacgaa ggaatgcacg	420
30	atcacctgtc aaaaatatga ttccgcaggc accaacctgg aaggcaacgc tgtggaaatc	480
	aaaaccctgg acgaactgaa aaacgccctg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
35	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtca	600
	gaaaaagtgg tcaccgcgcg ttgtggcacc cgcctggaat acaccgaaat caaaaacgac	660
	ggctcgggca aagcgaagga agttctgaaa ggctttgccc tggaaggtac cctgacggat	720
40	ggcgggtgaaa ccaaactgac cgtgacggaa ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc	780
	aagtctggtg aaatcacggt cgactgaat gataccgaaa ccacgccggc tgacaaaaag	840
	accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg	900
45	aagcaactgg tcttcaccaa agaatgcacg atcacctgac agaactataa tcgtgccggg	960
	aatgctctgg aaggctcccc ggctgaaatc aaggacctgg cggaactgaa ggcggcactg	1020
50	aaa	1023

<210> 77
<211> 330
55 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Lip-S4D4-S3D4_His_aa

<220>
<221> LÍPIDO
<222> (1)..(1)
<223> LIPIDACIÓN

<400> 77

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asn	Arg	Ala	Gly	Asn	Ala	Leu	Glu
	290					295						300				

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

10	Lys	Gly	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His						
					325					330						

<210> 78
 <211> 1050
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S4D4-S3D4_His_nt

<400> 78

```

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt      60
tgctcaagct tcaacgctaa aggtgaactg tcggaaaaaa ccatcctgcg cgctgtggc      120
25 accgcctgga aatacacgga aatcaagtcg gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtctct      180
aaagattttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa      240
ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg aactctggtg aaatcaccgt tgaactgaac      300
30 gatagcaatt ctacgcaggc gacaaaaaag acggggcaaat gggacagtaa tacctccacg      360
ctgaccattt cagtcaactc gaaaaaagacc aaaaatattg tgttcacgaa ggaatgcacg      420
35 atcaccgttc aaaaatatga ttccgcaggt accaacctgg aaggcaacgc tgtggaaatc      480
aaaaccctgg acgaactgaa aaacgccttg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct      540
ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtca      600
40 gaaaaagtgg tcacccgcgc ttgtggcacc cgcttggaat acaccgaaat caaaaacgac      660
ggctcgggca aagcgaagga agttctgaaa ggctttgccc tggaaggtac cctgacggat      720
ggcggtgaaa ccaaactgac cgtgacggaa ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc      780
45 aagtctggtg aaatcacggt cgcactgaat gataccgaaa ccacgcgggc tgacaaaaag      840
accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg      900
50 aagcaactgg tcttcaccaa agaatgcacg atcaccgtgc agaactataa tcgtgccggg      960
aatgctctgg aaggctcccc ggctgaaatc aaggacctgg cggaactgaa ggcggcactg     1020
aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac                                1050

```

<210> 79
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S4D1-S3D1_aa

<400> 79

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu Gly Ser Pro	
	290 295 300	
5	Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Cys Ala Ala Leu Lys	
	305 310 315	
10	<210> 80 <211> 1023 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
15	<220> <223> Lip-S4D1-S3D1_nt	
20	<400> 80	
	atgaaagcta ctaaactggg actgggagcg gtaatcctgg gttctactct gctggcagggt	60
	tgctcaagct tcaatgctaa gggcgaactg agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc	120
	acccgtcttg aatacaccga aatcaaatcc gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtcttg	180
	aaagattttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc	240
25	ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac	300
	gatagcaatt ctacgcaggc aaccaaaaag acggggcaaat gggacagtaa tacctccacg	360
	ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc aaaaatattg tggtcacgaa ggaagatacg	420
30	atcacctgtc aaaaatatga ctccgcgggc accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc	480
	aaaaccctgg atgaactgtg taacgccctg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
35	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtcg	600
	gaaaaagtgg tcacccgcgc aaatggcacc cgcttggaat acacggaaat caaaaacgat	660
	ggtagcggca aagcgaagga agttctgaaa ggctttgcc tggaggtac cctgacggat	720
40	ggcggtgaaa ccaaactgac cgtgacgtgc ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc	780
	aagtctggtg aaatcacctg cgactgaat gataccgaaa ccacgccggc tgacaaaaag	840
	accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg	900
45	aagcaactgg tcttcaccaa agaaaacacg atcacctgac agaactataa tcgtgccggg	960
	aatgctctgg aaggctcacc ggctgaaatc aaggacctgg ctgaactgtg tgccggcactg	1020
50	aaa	1023
55	<210> 81 <211> 330 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	
	<220> <223> Lip-S4D1-S3D1_His_aa	
60	<220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN	
65	<400> 81	

ES 2 800 873 T3

	Cys	Ser	Ser	Phe	Asn	Ala	Lys	Gly	Glu	Leu	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Leu	
	1				5					10					15		
5	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	
				20					25					30			
	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Ala	Leu	Glu	Gly	Thr	
10			35					40					45				
	Leu	Ala	Ala	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Val	
		50					55					60					
15	Leu	Ser	Lys	His	Ile	Pro	Asn	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Glu	Leu	Asn	
	65					70					75					80	
	Asp	Ser	Asn	Ser	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	Ser	
20					85					90					95		
	Asn	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asn	
				100					105					110			
25	Ile	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	
			115					120					125				
	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Asn	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	
30		130					135					140					
	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	
35	145					150					155					160	
	Gly	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Asp	Lys	
					165					170					175		
40	Gly	Lys	Leu	Ser	Glu	Lys	Val	Val	Thr	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	
				180					185					190			
	Glu	Tyr	Thr	Glu	Ile	Lys	Asn	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	
45			195					200					205				
	Leu	Lys	Gly	Phe	Ala	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Thr	Asp	Gly	Gly	Glu	Thr	
		210					215					220					
50	Lys	Leu	Thr	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	
	225					230					235					240	
	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Glu	Thr	Thr	Pro	
55					245					250					255		
	Ala	Asp	Lys	Lys	Thr	Gly	Glu	Trp	Lys	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
60				260					265					270			
	Ile	Ser	Lys	Asn	Ser	Gln	Lys	Pro	Lys	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	
			275					280					285				
65	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asn	Arg	Ala	Gly	Asn	Ala	Leu	Glu	
		290					295					300					

ES 2 800 873 T3

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

5 Lys Gly Leu Glu His His His His His His
325 330

<210> 82

<211> 1050

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S4D1-S3D1_His_nt

15 <400> 82

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
20	tgctcaagct tcaatgctaa gggcgaactg agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc	120
	accggtcttg aatacaccga aatcaaatcc gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtcttg	180
	aaagattttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc	240
25	ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac	300
	gatagcaatt ctacgcaggc aacccaaaag acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg	360
	ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc aaaaatattg tgttcacgaa ggaagatacg	420
30	atcaccttgc aaaaatatga ctccgcgggc accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc	480
	aaaaccctgg atgaactgtg taacgccctg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtcg	600
35	gaaaaagtgg tcaccgcgc aaatggcacc cgcttggaat acacggaaat caaaaacgat	660
	ggtagcggca aagcgaagga agttctgaaa ggttttgccc tggaaggtag cctgacggat	720
40	ggcgggtgaaa ccaaactgac cgtgacgtgc ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc	780
	aagtctggtg aaatcacggt cgactgaat gataccgaaa ccacgccggc tgacaaaaag	840
	accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg	900
45	aagcaactgg tcttcaccaa agaaaacacg atcacctgac agaactataa tcgtgccggt	960
	aatgctctgg aaggctcacc ggctgaaatc aaggacctgg ctgaactgtg tgcggcactg	1020
50	aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac	1050

<210> 83

<211> 318

<212> PRT

55 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S6D4-S5D4_aa

60 <400> 83

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

		Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	Lys	
						245					250					255		
5		Lys	Ser	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	
					260					265					270			
10		Asn	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Cys	Thr	Ile	
				275					280					285				
		Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Lys	Ala	
			290					295					300					
15		Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys			
		305					310					315						
20	<210>	84																
	<211>	1023																
	<212>	ADN																
	<213>	Secuencia Artificial																
25	<220>																	
	<223>	Lip-S6D4-S5D4_nt																
	<400>	84																
30		atgaaagcta	ctaaactggt	actgggcgcg	gtaatcctgg	gttctactct	gctggcaggt											60
		tgctcaagct	tcaacggcaa	aggtagaacg	agtgaaaaaa	cgattgttcg	cgctgtggc											120
		accgccttg	aatacacgga	tatcaagtcg	gatggttcgg	gcaaagcaaa	ggaagtctctg											180
35		aaagatttta	cgctggaagg	taccctggca	gcagacggta	aaaccacgct	gaaggtgacg											240
		gaaggcaccg	tggttctgtc	aaaaaacatt	ctgaagtcgg	gtgaaatcac	cgcagctctg											300
		gatgacagcg	ataccacgcg	tgctacgaaa	aagaccggta	aatgggacag	caagacctct											360
40		acgtgacca	ttagtgtcaa	ctcccagaaa	acgaagaatc	tggtgttcac	caaagaatgc											420
		acgatcaccg	ttcaacgcta	tgatagtgcg	ggcaccaacc	tggaaggcaa	agccgttgaa											480
		attaccacgc	tgaaagaact	gaagaatgct	ctgaaaggta	ctagtgacaa	aaacaatggc											540
45		tctggtagca	aagagaaaaa	caaagatggc	aagtactcat	tcaacgaaaa	aggcgaaatc											600
		agtgaaaaaa	ccattgtgcg	tgcgtgtggc	accggtctgg	aatataccga	catcaagagc											660
50		gataaaacgg	gtaaagcgaa	ggaagttctg	aaagatttta	cgctggaagg	taccctggca											720
		gcagacggta	aaaccacgct	gaaggtgacc	gaaggtaccg	ttacgctgtc	caaaaacatt											780
		agtaagtccg	gcgaaatcac	ggtcgcctcg	gatgacaccg	atagctctgg	caacaaaaag											840
55		agcgggtacct	gggactcagg	cacctcgacg	ctgaccattt	ctaaaaatcg	tacgaaaacc											900
		aagcagctgg	tcttcacgaa	agaatgcacg	atcacctgtc	aaaactatga	tagcgcaggt											960
		accaatctgg	aaggcaaagc	tgtggaaatt	accacgctga	aagaactgaa	gaatgctctg											1020
60		aaa																1023
65	<210>	85																
	<211>	330																
	<212>	PRT																
	<213>	Secuencia Artificial																

<220>

<223> Lip-S6D4-S5D4_His_aa

5

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

10

<400> 85

15

Cys Ser Ser Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val
1 5 10 15

Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly
20 25 30

20

Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr
35 40 45

25

Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val
50 55 60

Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu
65 70 75 80

30

Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp
85 90 95

35

Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys
100 105 110

Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp
115 120 125

40

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

45

Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly
145 150 155 160

Ser Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu
165 170 175

50

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Cys Gly Thr Arg	
	180	185 190
5	Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys Ala Lys Glu	
	195	200 205
10	Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys	
	210	215 220
	Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile	
	225	230 235 240
15	Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser	
		245 250 255
20	Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr	
		260 265 270
25	Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	
		275 280 285
	Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	
		290 295 300
30	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu	
		305 310 315 320
35	Lys Gly Leu Glu His His His His His	
		325 330

<210> 86

<211> 1050

<212> ADN

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S6D4-S5D4_His_nt

45 <400> 86

	atgaaagcta ctaaactggt actgggocgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacggcaa aggtgaaacg agtgaaaaaa cgattgttcg cgcctgtggc	120
50	acccgcctgg aatacacgga tatcaagtcg gatggttcgg gcaaagcaaa ggaagtctcg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacg	240
55	gaaggcaccg tggttctgtc aaaaaacatt ctgaagtcgg gtgaaatcac cgcagctctg	300
	gatgacagcg ataccacgcg tgctacgaaa aagaccggta aatgggacag caagacctct	360
	acgctgacca ttagtgtcaa ctcccagaaa acgaagaatc tgggtgttcac caaagaatgc	420

60

65

ES 2 800 873 T3

5 acgatcacgc ttcaacgcta tgatagtgcg ggcaccaacc tggaaggcaa agccgttgaa 480
 attaccacgc tgaaagaact gaagaatgct ctgaaaggta ctagtgacaa aaacaatggc 540
 tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgaaa aggcgaaatc 600
 agtgaaaaaa ccattgtgcg tgcgtgtggc acccgtctgg aatataccga catcaagagc 660
 gataaaacgc gtaaagcgaa ggaagttctg aaagatttta cgctggaagg taccctggca 720
 10 gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc gaaggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt 780
 agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag 840
 agcgggtacct gggactcagg cacctcgacg ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc 900
 15 aagcagctgg tcttcacgaa agaatgcacg atcacctgc aaaactatga tagcgcaggt 960
 accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt accacgctga aagaactgaa gaatgctctg 1020
 20 aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac 1050

<210> 87

<211> 318

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S6D1-S5D1_aa

30 <400> 87

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

ES 2 800 873 T3

	Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu	
	130 135 140	
5	Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser	
	145 150 155 160	
10	Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu	
	165 170 175	
15	Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr	
	180 185 190	
20	Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys	
	195 200 205	
25	Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu	
	210 215 220	
30	Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser	
	225 230 235 240	
35	Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser Gly Asn Lys	
	245 250 255	
40	Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys	
	260 265 270	
45	Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile	
	275 280 285	
50	Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala	
	290 295 300	
55	Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315	
60	<210> 88	
	<211> 1023	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Lip-S6D1-S5D1_nt	
	<400> 88	
70	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
75	tgctcaagct tcaacggcaa aggtgaaacg agcgaaaaga ccatcgtgcg tgcgaacggt	120

ES 2 800 873 T3

	acccgcctgg aatatacgga cattaaatcg gacggcagcg gcaaagcaaa ggaagtccctg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacg	240
5	tgccggcaccg tggttctgtc aaaaaacatt ctgaagtcgg gtgaaatcac cgcagctctg	300
	gatgacagcg ataccacgcg tgctacgaaa aagaccggta aatgggatag caagacctct	360
	acgctgacca ttagtgtcaa ctcccagaaa acgaagaatc tgggtgttcac caaagaagat	420
10	acgatcaccg ttcaacgcta tgacagtgcg ggcaccaacc tggaaggcaa agccgttgaa	480
	attaccacgc tgaaagaact gtgtaatgct ctgaaaggta ctagtgacaa aaacaatggc	540
	tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgaaaa aggcgaaatc	600
15	tcagaaaaaa ccatcgcccg cgctaacggc acccgctgg aatacaccga catcaaatca	660
	gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg aaagatttta cgctggaagg taccctggca	720
	gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc tgccgtaccg ttacgctgtc caaaaacatt	780
20	agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag	840
	agcggtagct gggattcagg cacctcgacg ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc	900
25	aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg atcaccgtgc aaaactatga cagcgcaggt	960
	accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg	1020
	aaa	1023

30
 <210> 89
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 35
 <220>
 <223> Lip-S6D1-S5D1_His_aa
 40
 <220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN
 45
 <400> 89

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

60

65

ES 2 800 873 T3

	Val	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Leu	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Ala	Ala	Leu	
	65					70					75					80	
5	Asp	Asp	Ser	Asp	Thr	Thr	Arg	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	
					85					90					95		
	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Gln	Lys	Thr	Lys	
10				100					105					110			
	Asn	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Arg	Tyr	Asp	
			115					120					125				
15	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	
		130					135					140					
	Lys	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	
20	145					150					155					160	
	Ser	Gly	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Glu	
				165						170					175		
25	Lys	Gly	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	
				180					185					190			
	Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Lys	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
30			195					200					205				
	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	
35		210					215					220					
	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	
	225					230					235					240	
40	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	
				245					250						255		
	Gly	Asn	Lys	Lys	Ser	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
45				260					265					270			
	Ile	Ser	Lys	Asn	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	
			275					280					285				
50	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	
		290					295					300					
	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	
55							310				315					320	
	Lys	Gly	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His							
60					325					330							

<210> 90

<211> 1050

65 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S6D1-S5D1_His_nt

5 <400> 90

	atgaaagcta ctaaactggt actgggagcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacggcaa aggtgaaacg agcgaaaaga ccatcgtgcg tgcgaacggg	120
10	acccgcctgg aatatacgga cattaaatcg gacggcagcg gcaaagcaaa ggaagtcttg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacg	240
	tgcggcaccg tggttctgtc aaaaaacatt ctgaagtcgg gtgaaatcac cgcagctctg	300
15	gatgacagcg ataccacgcg tgctacgaaa aagaccggta aatgggatag caagacctct	360
	acgctgacca ttagtgtcaa ctcccagaaa acgaagaatc tgggtgttcac caaagaagat	420
20	acgatcaccg ttcaacgcta tgacagtgcg ggcaccaacc tggaaggcaa agccgttgaa	480
	attaccacgc tgaaagaact gtgtaatgct ctgaaaggta ctagtgacaa aaacaatggc	540
	tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgaaa aggcgaaatc	600
25	tcagaaaaaa ccatcgtccg cgctaacggc accgcctgg aatacaccga catcaaata	660
	gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg aaagatttta cgctggaagg taccctggca	720
	gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc tgcggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt	780
30	agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag	840
	agcggtagct gggattcagg cacctcgacg ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc	900
35	aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg atcaccgtgc aaaactatga cagcgcaggt	960
	accaatctgg aaggcaaaagc tgtggaaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg	1020
	aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac	1050

40

<210> 91

<211> 317

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

45

<220>

<223> S1D4-S2D1_aa

<400> 91

50

Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Cys
1				5					10					15	

55

Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys
			20					25					30		

60

65

ES 2 800 873 T3

	Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn	35	40	45
5	Asp Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys	50	55	60
10	Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp	65	70	75
	Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser	85	90	95
15	Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe	100	105	110
20	Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr	115	120	125
	Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys	130	135	140
25	Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser Lys	145	150	155
30	Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Leu	165	170	175
	Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu Tyr Thr	180	185	190
35	Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn	195	200	205
40	Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu Glu Val	210	215	220
45	Lys Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser Gly Glu	225	230	235
	Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys	245	250	255
50	Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn	260	265	270
55	Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr Ile Thr	275	280	285
	Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val	290	295	300
60	Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys	305	310	315
65	<210> 92 <211> 1020 <212> ADN			

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S1D4-S2D1_nt

5

<400> 92

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
10	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaagtc tcggaaaaaa tcattaccog tgcttgccgc	120
	acccgtcttg aatacacccg cattaaatcg gatggcagcg gcaaagcgaa ggaagtctctg	180
	aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgca aatgataaga ccaccctggt ggtgaaagaa	240
15	ggcacccgtta cgctgagcaa aaacattagt aagtcgggtg aagtctctgt ggaactgaat	300
	gataccgaca gctctgcggc caccaaaaag acggcagctt ggaactcagg cacctcgacg	360
	ctgaccatta cggttaattc caaaaagacc aaagatctgg tcttcacgaa agaattgcacc	420
20	atcacgggtgc agcaatatga cagcaacggg accaaaactgg aaggctctgc ggtggaaatc	480
	acgaaactgg atgaaatcaa aaatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
25	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg	600
	gcgaaaacga tgacgcgtga aaacggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat	660
	ggcacccgta aagcgaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgccaat	720
30	gacaaagtca ccctggaagt gaaatgcggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa	780
	tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc	840
	gggcctctgg acagcaaaac ctctacgctg accattagtg ttaatagcaa gaaaaccacg	900
35	cagctggtct tcaccaaaca agatacgatc accgtgcaga aatacgacag tcgcggtacc	960
	aacctggaag gcacggctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgtgtaa cgcctgaaa	1020

<210> 93

40 <211> 329

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

45 <223> Lip-S1D4-S2D1_His_aa

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

50 <223> LIPIDACIÓN

<400> 93

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

ES 2 800 873 T3

	Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn	65	70	75	80
5	Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser	85	90	95	
10	Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp	100	105	110	
15	Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser	115	120	125	
20	Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp	130	135	140	
25	Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser	145	150	155	160
	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys	165	170	175	
30	Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu	180	185	190	
35	Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val	195	200	205	
40	Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr	210	215	220	
	Leu Glu Val Lys Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys	225	230	235	240
45	Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala	245	250	255	
50	Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile	260	265	270	
55	Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp	275	280	285	
	Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly	290	295	300	
60	Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys	305	310	315	320
	Gly Leu Glu His His His His His His	325			

<210> 94

<211> 1047

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S1D4-S2D1_His_nt

5 <400> 94

```

          atgaaagcta ctaaaactggt actgggagcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt      60
          tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaagtc tcggaaaaaa tcattaccgc tgcttgccgc      120
10      acccgtcttg aatacaccgc cattaatcg gatggcagcg gcaaagcgaa ggaagtcttg      180
          aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgca aatgataaga ccaccctggt ggtgaaagaa      240
          ggcaccgtta cgctgagcaa aaacattagt aagtccgggt aagtctctgt ggaactgaat      300
15      gataccgaca gctctgcggc caccaaaaag acggcagctt ggaactcagg cacctcgacg      360
          ctgaccatta cggttaattc caaaaagacc aaagatctgg tcttcacgaa agaatgcacc      420
20      atcacggtgc agcaatatga cagcaacggt accaaactgg aaggctctgc ggtggaaatc      480
          acgaaactgg atgaaatcaa aaatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct      540
          ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg      600
25      gcgaaaacga tgacgcgtga aaacggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat      660
          ggcaccggta aagcgaaaga agttctgaaa aactttaccg tggaaggcaa agtcgccaat      720
30      gacaaagtca ccctggaagt gaaatgcggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa      780
          tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc      840
          ggcgctggg acagcaaaac ctctacgctg accattagt ttaatagcaa gaaaaccacg      900
35      cagctggtct tcaccaaaca agatacgatc accgtgcaga aatacgacag tgcgggtacc      960
          aacctggaag gcacggctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgtgtaa cgcctgaaa      1020
          ggctcagagc accaccacca ccaccac      1047

```

<210> 95

<211> 317

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

45

<220>

<223> S1D1-S2D4_aa

<400> 95

```

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

          Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys
55      20          25          30

          Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn
          35          40          45

60      Asp Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys
          50          55          60

65      Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp
          65          70          75          80

```

ES 2 800 873 T3

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

<210> 96
 <211> 1020
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S1D1-S2D4_nt

<400> 96

ES 2 800 873 T3

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt 60
 tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaagtc agcgaaaaaa tcattaccgc cgcagacggc 120
 5 accgcctgg aatacaccgg catcaaatcg gacggcagcg gcaaagcgaa agaagttctg 180
 aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgca aatgataaaa ccaccctggt ggtgaaatgc 240
 ggcaccgtta cgctgagcaa aaacattagt aaatccgggt aagtctctgt ggaactgaat 300
 10 gataccgaca gctctgcggc caccaagaaa accgcagctt ggaactcagg cacctcgacg 360
 ctgaccatta cggttaatag caagaaaacc aaagatctgg tcttcacgaa agaaaacacc 420
 atcacggtgc agcaatatga cagcaatggt accaaactgg aaggctccgc tgtggaaatc 480
 15 acgaaactgg atgaaatctg taatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct 540
 ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg 600
 gcgaaaacga tgacgcgtga atgcggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat 660
 20 ggcaccggta aagcgaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaagcaa agtcgccaat 720
 gacaaagtca ccctggaagt gaaagaaggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa 780
 25 tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc 840
 ggcgccctggg acagcaaaac ctctacgctg accattagtg ttaacagcaa gaaaaccacg 900
 cagctgggtct tcaccaaaca atgtacgatc accgtgcaga aatacgatag tgcggtgacc 960
 30 aacctggaag gcaccgctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgaaaaa cgccctgaaa 1020

<210> 97

<211> 329

35 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S1D1-S2D4_His_aa

40

<220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

45

<400> 97

Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr
 1 5 10 15

50

Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly
 20 25 30

55

Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys
 35 40 45

60

Val Ala Asn Asp Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Cys Gly Thr Val Thr
 50 55 60

65

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

Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser

ES 2 800 873 T3

	85	90	95
5	Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp 100 105 110		
10	Leu Val Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser 115 120 125		
15	Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp 130 135 140		
20	Glu Ile Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser 145 150 155 160		
25	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys 165 170 175		
30	Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Cys Gly Thr Lys Leu 180 185 190		
35	Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val 195 200 205		
40	Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr 210 215 220		
45	Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys 225 230 235 240		
50	Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala 245 250 255		
55	Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile 260 265 270		
60	Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Cys 275 280 285		
65	Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly 290 295 300		
	Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys 305 310 315 320		
	Gly Leu Glu His His His His His His 325		
	<210> 98		
	<211> 1047		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Lip-S1D1-S2D4_His_nt		
	<400> 98		

ES 2 800 873 T3

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt 60
 tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaagtc agcgaaaaaa tcattaccgc cgcagacggc 120
 5 acccgccctgg aatacaccgg catcaaatcg gacggcagcg gcaaagcgaa agaagttctg 180
 aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgca aatgataaaa ccaccctggt ggtgaaatgc 240
 ggcaccgtta cgctgagcaa aaacattagt aaatccggtg aagtctctgt ggaactgaat 300
 10 gataccgaca gctctgcggc caccaagaaa accgcagctt ggaactcagg cacctcgacg 360
 ctgaccatta cggttaatag caagaaaacc aaagatctgg tcttcacgaa agaaaacacc 420
 atcacggtgc agcaatatga cagcaatggt accaaactgg aaggctccgc tgtgaaatc 480
 15 acgaaaactgg atgaaatctg taatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct 540
 ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaactgtcg 600
 gcgaaaacga tgacgcgtga atgcggcacc aaactggaat atacggaaat gaaaagcgat 660
 20 ggcaccggta aagcgaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgccaat 720
 gacaaagtca ccctggaagt gaaagaaggc accgttacgc tgtcaaaaga aattgcaaaa 780
 25 tcgggtgaag tgaccgttgc tctgaacgat acgaatacca cgcaagcgac caagaaaacc 840
 ggcgcctggg acagcaaaac ctctacgctg accattagtg ttaacagcaa gaaaaccacg 900
 cagctgggtct tcaccaaaca atgtacgac accgtgcaga aatacgatag tgcgggtacc 960
 30 aacctggaag gcaccgctgt tgaaatcaaa accctggacg aactgaaaaa cgcctgaaa 1020
 ggcctcgagc accaccacca ccaccac 1047

35 <210> 99
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> S3D4-S4D1_aa
 <400> 99

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

65

ES 2 800 873 T3

	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asn	Ser	Gln	Lys	Pro	Lys	Gln	Leu	Val	
				100					105					110			
5	Phe	Thr	Lys	Glu	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asn	Arg	Ala	Gly	
			115					120					125				
	Asn	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Pro	Ala	Glu	Ile	Lys	Asp	Leu	Ala	Glu	Leu	
10			130				135					140					
	Lys	Ala	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser	
	145					150					155					160	
15	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Ala	Lys	Gly	Glu	
				165						170					175		
	Leu	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Leu	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	
20				180					185					190			
	Thr	Glu	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	
			195				200						205				
25	Asp	Phe	Ala	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Lys	
	210						215					220					
	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Val	Leu	Ser	Lys	His	Ile	Pro	Asn	Ser	Gly	
30	225					230					235					240	
	Glu	Ile	Thr	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Ser	Asn	Ser	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	
				245					250						255		
35	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	Ser	Asn	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	
				260					265					270			
40	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asn	Ile	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asp	Thr	Ile	
			275					280					285				
	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Asn	Ala	
45			290				295					300					
	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys			
	305					310					315						

50 <210> 100
 <211> 1023
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Lip-S3D4-S4D1_nt

<400> 100

60

65

ES 2 800 873 T3

```

        atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt      60
        tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaaactg tcagaaaaag tggtcacccg cgcttggtggc      120
5      accgccttgg aatacaccga aatcaaaaac gacggctcgg gcaaagcgaa ggaagtcttg      180
        aaaggttttg ccctggaagg taccctgacg gatggcggtg aaaccaaact gaccgtgacg      240
        gaaggcaccg ttacgctgtc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg      300
10     aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc      360
        acgctgacca tttcaaagaa ctgcagaaaa ccgaagcaac tgggtcttcac caaagaatgc      420
        acgatcaccg tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc cccggctgaa      480
15     atcaaggacc tggcggaact gaaggcggca ctgaaaggca ctagtgacaa aaacaatggc      540
        tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg      600
        agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc acccgtctgg aatacaccga aatcaaattcc      660
20     gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtcttg aaagattttg ctctggaagg taccctggcg      720
        gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg      780
25     aactctggtg aaatcaccgt tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc aacccaaaag      840
        acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc      900
        aaaaatattg tggttcacgaa ggaagatacg atcaccgttc aaaaatatga ctccgcgggc      960
30     accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc aaaaccctgg atgaactgtg taatgctctg      1020
        aag                                                    1023

```

```

35     <210> 101
        <211> 330
        <212> PRT
        <213> Secuencia Artificial

40     <220>
        <223> Lip-S3D4-S4D1_His_aa

        <220>
        <221> LÍPIDO
45     <222> (1)..(1)
        <223> LIPIDACIÓN

        <400> 101

```

```

50     Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr
        1          5          10          15

        Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly
55     20          25          30

        Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr
        35          40          45

60     Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Thr Glu Gly Thr Val
        50          55          60

65     Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu
        65          70          75          80

```

ES 2 800 873 T3

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

<210> 102

<211> 1050

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S3D4-S4D1_His_nt

ES 2 800 873 T3

<400> 102

```

5      atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt      60
      tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaaactg tcagaaaaag tggtcacccg cgcttgtggc      120
      accgccttgg aatacaccga aatcaaaaac gacggctcgg gcaaagcgaa ggaagtctctg      180
      aaaggctttg ccctggaagg taccctgacg gatggcgggtg aaaccaaaact gaccgtgacg      240
10     gaaggcaccg ttacgtctgc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg      300
      aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc      360
      acgctgacca tttcaaagaa ctgcagaaaa ccgaagcaac tggctcttcac caaagaatgc      420
15     acgatcaccg tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc cccggctgaa      480
      atcaaggacc tggcggaact gaaggcggca ctgaaaggca ctagtgacaa aaacaatggc      540
20     tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg      600
      agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc acccgtctgg aatacaccga aatcaaattcc      660
      gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtctctg aaagattttg ctctggaagg taccctggcg      720
25     gccgacaaaa ccacgtgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg      780
      aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc aaccaaaaag      840
      acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc      900
30     aaaaatattg tgttcacgaa ggaagatacg atcaccgttc aaaaatatga ctccgcgggc      960
      accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc aaaaccctgg atgaactgtg taatgctctg      1020
35     aagggtctcg agcaccacca ccaccaccac      1050

```

<210> 103

<211> 318

<212> PRT

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S3D1-S4D4_aa

45 <400> 103

```

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

```

ES 2 800 873 T3

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

<210> 104

<211> 1023

<212> ADN

55 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S3D1-S4D4_nt

60 <400> 104

65

ES 2 800 873 T3

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt 60
 tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaaactg tcggaaaaag tggtcacccg cgcaaatggc 120
 5 acccgcttgg aatacacgga aatcaaaaac gatggtagcg gcaaagcgaa ggaagtcttg 180
 aaaggctttg ccctggaagg taccctgacg gatggcggtg aaaccaaact gaccgtgacg 240
 tgcggcaccg ttacgctgtc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg 300
 10 aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc 360
 acgctgacca tttaaagaa ctgcgagaaa ccgaagcaac tggctctcac caaagaaaac 420
 acgatcaccg tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc accggtgaa 480
 15 atcaaggacc tggctgaact gtgtgcggca ctgaaaggca ctagtacaa aaacaatggc 540
 tctggttagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg 600
 tcggaaaaaa ccctcctgcg cgctgtggc acccgcttg aatacacgga aatcaagtcg 660
 20 gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtctg aaagattttg ctctggaagg taccctggcg 720
 gccgacaaaa ccacgtgaa ggtgacggaa ggcaccgtg ttctgagcaa acatattccg 780
 25 aactctggtg aatcacctg tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc gacaaaaaag 840
 acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc 900
 aaaaatattg tggtcacgaa ggaatgcacg atcaccttc aaaaatatga ttccgcaggt 960
 30 accaacctgg aaggcaacgc tgtggaatc aaaaccctgg acgaactgaa aaatgctctg 1020
 aag 1023

35 <210> 105
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223> Lip-S3D1-S4D4_His_aa
 <220>
 <221> LÍPIDO
 45 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN
 <400> 105

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

ES 2 800 873 T3

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

<210> 106

60 <211> 1050

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

65 <223> Lip-S3D1-S4D4_His_nt

ES 2 800 873 T3

<400> 106

	atgaaagcta ctaaactggg actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
5	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcaaaactg tcggaaaaag tggtcacccg cgcaaatggc	120
	acccgccttg aatacacgga aatcaaaaac gatggtagcg gcaaagcgaa ggaagtctctg	180
	aaaggctttg ccctggaagg taccctgacg gatggcgggtg aaaccaaact gaccgtgacg	240
10	tgcggcaccg ttacgctgtc taaaaacatt agcaagtctg gtgaaatcac ggtcgcactg	300
	aatgataccg aaaccacgcc ggctgacaaa aagaccggcg aatggaaaag tgacacctcc	360
	acgtgacca tttcaaagaa ctgcgagaaa ccgaagcaac tggctcttcac caaagaaaaac	420
15	acgatcaccg tgcagaacta taatcgtgcc ggtaatgctc tggaaggctc accggctgaa	480
	atcaaggacc tggctgaact gtgtgcggca ctgaaaggca ctagtgacaa aaacaatggc	540
	tctggttagc aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgctaa aggtgaactg	600
20	tcggaaaaaa ccatcctgcg cgctgtggc acccgcctgg aatacacgga aatcaagtcg	660
	gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtcctg aaagattttg ctctggaagg taccctggcg	720
25	gccgacaaaa ccacgtgaa ggtgacggaa ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg	780
	aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac gatagcaatt ctacgcaggc gaccaaaaag	840
	acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg ctgaccattt cagtcaactc gaaaagacc	900
30	aaaaatattg tgttcacgaa ggaatgcacg atcaccttc aaaaatatga ttccgcaggt	960
	accaacctgg aaggcaacgc tgtggaaatc aaaacctgg acgaactgaa aaatgctctg	1020
35	aagggtctcg agcaccacca ccaccaccac	1050

<210> 107

<211> 318

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

40

<220>

<223> S5D4-S6D1_aa

<400> 107

45

Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Cys
1				5					10					15	

50

Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Lys	Thr	Gly	Lys
			20					25					30		

55

Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala
		35					40					45			

60

65

ES 2 800 873 T3

	Asp	Gly	Lys	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	
	50						55					60					
5	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp	Thr	
	65					70					75					80	
	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	Lys	Lys	Ser	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Gly	Thr	Ser	
10					85					90					95		
	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asn	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Gln	Leu	Val	Phe	
				100					105					110			
15	Thr	Lys	Glu	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	
			115					120					125				
	Asn	Leu	Glu	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Leu	Lys	
20		130					135					140					
	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	
	145					150					155					160	
25	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Gly	Lys	Gly	Glu	Thr	
					165					170					175		
	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	
30				180					185					190			
	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asp	
			195					200					205				
35	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Thr	Leu	Lys	
		210					215					220					
40	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Val	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Leu	Lys	Ser	Gly	
	225					230					235					240	
	Glu	Ile	Thr	Ala	Ala	Leu	Asp	Asp	Ser	Asp	Thr	Thr	Arg	Ala	Thr	Lys	
45				245						250					255		
	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	
			260					265						270			
50	Asn	Ser	Gln	Lys	Thr	Lys	Asn	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asp	Thr	Ile	
		275					280						285				
	Thr	Val	Gln	Arg	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Lys	Ala	
55																	
				290				295					300				
	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys			
60		305				310						315					

<210> 108

<211> 1023

<212> ADN

65 <213> Secuencia Artificial

ES 2 800 873 T3

<220>

<223> Lip-S5D4-S6D1_nt

<400> 108

5	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc agtgaaaaaa ccattgtgcg tgcgtgtggc	120
10	accggtcttg aatataccga catcaagagc gataaaacgg gtaaagcgaa ggaagttctg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc	240
	gaaggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg	300
15	gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag agcggtagctt gggactcagg cacctcgacg	360
	ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaatgcacg	420
	atcacctgtc aaaactatga tagcgcaggt accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt	480
20	accacgctga aagaactgaa gaatgctctg aaaggtagta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaagg tgaaacgagc	600
	gaaaagacca tcgtgctgtc gaacggtacc cgcctggaat atacggacat taaatcggac	660
25	ggcagcggca aagcaaagga agtcctgaaa gatctttacgc tggaaggtag cctggcagca	720
	gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgtcaaa aaacattctg	780
30	aagtcgggtg aaatcacgc agctctggat gacagcgata ccacgctgc tacgaaaaag	840
	accggtaaat gggatagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaacg	900
	aagaatctgg tgttcaccaa agaagatacg atcacggttc aacgctatga cagtgcgggc	960
35	accaacctgg aaggcaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg	1020
	aaa	1023

40 <210> 109
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Lip-S5D4-S6D1_His_aa

50 <220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 109

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	225		230		235		240
5	Lys Ser Gly Glu	Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg	245	250	255		
	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr	260	265	270			
10	Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu	275	280	285			
15	Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	290	295	300			
20	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu	305	310	315	320		
	Lys Gly Leu Glu His His His His His His	325	330				
25	<210> 110 <211> 1050 <212> ADN <213> Secuencia Artificial						
30	<220> <223> Lip-S5D4-S6D1_His_nt <400> 110						
35	atgaaagcta ctaaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt					60	
	tgtctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc agtgaaaaaa ccattgtgcg tgcgtgtggc					120	
	accggtctgg aatataccga catcaagagc gataaaacgg gtaaagcgaa ggaagttctg					180	
40	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc					240	
	gaaggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt agtaagtccg gcgaaatcac ggctcgccctg					300	
	gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag agcggtagctt gggactcagg cacctcgacg					360	
45	ctgaccattht ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaatgcacg					420	
	atcaccgtgc aaaactatga tagcgcaggt accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt					480	
50	accacgctga aagaactgaa gaatgctctg aaaggtacta gtgacaaaaa caatggctct					540	
	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaagg tgaaacgagc					600	
	gaaaagacca tcgtgctgtc gaacggtagc cgcctggaat atacggacat taaatcggac					660	
55	ggcagcggca aagcaaagga agtcctgaaa gattttacgc tggaaggtac cctggcagca					720	
	gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc ggcaccgtgg ttctgtcaaa aaacattctg					780	
60	aagtcgggtg aaatcaccgc agctctggat gacagcgata ccacgcgtgc tacgaaaaag					840	
65							

ES 2 800 873 T3

```

accggtaaataat gggatagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaacg      900
aagaatctgg tgttcaccaa agaagatacg atcacggttc aacgctatga cagtgcgggc      960
5  accaacctgg aaggcaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg      1020
aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac      1050

```

10 <210> 111
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> S5D1-S6D4_aa

<400> 111

```

20  Phe Asn Glu Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn
    1          5          10          15

25  Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys
    20          25          30

30  Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala
    35          40          45

35  Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser
    50          55          60

40  Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr
    65          70          75          80

45  Asp Ser Ser Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser
    85          90          95

50  Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe
    100          105          110

55  Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr
    115          120          125

60  Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys
    130          135          140

65  Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser Lys
    145          150          155          160

70  Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr
    165          170          175

```

ES 2 800 873 T3

	Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr	
	180 185 190	
5	Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp	
	195 200 205	
10	Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys	
	210 215 220	
15	Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly	
	225 230 235 240	
20	Glu Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg Ala Thr Lys	
	245 250 255	
25	Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val	
	260 265 270	
30	Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile	
	275 280 285	
35	Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala	
	290 295 300	
40	Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315	
45	<210> 112	
	<211> 1023	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> Lip-S5D1-S6D4_nt	
55	<400> 112	
60	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
65	tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc tcagaaaaaa ccatcggtccg cgctaacggc	120
	accgccttgg aatacaccca catcaaatca gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc	240
	tgcggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt agtaagtccg gcgaaatcac ggctgcacctg	300
	gatgacaccg atagctcttg caacaaaaag agcgggtacct gggattcagg cacctcgacg	360
	ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg	420
	atcacctgtc aaaactatga cagcgcaggt accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt	480
	accacgctga aagaactgtg taatgctctg aaaggtaacta gtgacaaaaa caatggctct	540

ES 2 800 873 T3

```

5      ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaagg tgaacgagt      600
      gaaaaaacga ttgttcgcg cgtgtggcacc cgcttgaat acacggatat caagtoggat      660
      gggtcgggca aagcaaagga agtcctgaaa gattttacgc tggaaggtac cctggcagca      720
      gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa ggcaccgtgg ttctgtcaaa aaacattctg      780
      aagtcgggtg aaatcaccgc agctctggat gacagcgata ccacgctgac tacgaaaaag      840
10     accggtaaat gggacagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaacg      900
      aagaatctgg tgttcaccaa agaatgcacg atcaccgttc aacgctatga tagtgccgggc      960
      accaacctgg aaggcaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgaa gaatgctctg      1020
15     aaa                                             1023

```

```

20     <210> 113
      <211> 330
      <212> PRT
      <213> Secuencia Artificial

      <220>
      <223> Lip-S5D1-S6D4_His_aa
25     <220>
      <221> LÍPIDO
      <222> (1)..(1)
      <223> LIPIDACIÓN
30     <400> 113

```

```

35     Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val
      1          5          10          15

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

40     Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr
      35          40          45

45     Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val
      50          55          60

      Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu
      65          70          75          80

50     Asp Asp Thr Asp Ser Ser Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser
      85          90          95

55     Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln
      100         105         110

```

60

65

ES 2 800 873 T3

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

<210> 114

<211> 1050

<212> ADN

55 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S5D1-S6D4_His_nt

60 <400> 114

65

ES 2 800 873 T3

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt 60
 tgctcaagct tcaacgaaaa gggcgaaatc tcagaaaaaa ccatcgcccg cgctaacggc 120
 5 acccgccctgg aatacacgga catcaaatca gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg 180
 aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc 240
 tgcggtaccg ttacgtgtc caaaaacatt agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccttg 300
 10 gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag agcgggtacct gggattcagg cacctcgacc 360
 ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg 420
 atcacgctgc aaaactatga cagcgcagggt accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt 480
 15 accacgctga aagaactgtg taatgctctg aaagggtacta gtgacaaaaa caatggctct 540
 ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acggcaaagg tgaacgagt 600
 gaaaaaacga ttgttcgcgc ctgtggcacc cgcttgaat acacggatat caagtcggat 660
 20 ggttcgggca aagcaaagga agtcctgaaa gatcttacgc tggaaggtac cctggcagca 720
 gacggtaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa ggcaccgtgg ttctgtcaaa aaacattctg 780
 25 aagtcgggtg aaatcacgc agctctggat gacagcgata ccacgctgc tacgaaaaag 840
 accggtaaatt gggacagcaa gacctctacg ctgaccatta gtgtcaactc ccagaaaacg 900
 aagaatctgg tggtcaccaa agaatgcacg atcaccgctt aacgctatga tagtcggggc 960
 30 accaacctgg aaggcaaagc cgttgaaatt accacgctga aagaactgaa gaatgctctg 1020
 aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac 1050

35 <210> 115
 <211> 317
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> S2D4-S1D1_aa
 <400> 115

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

60

65

ES 2 800 873 T3

						50																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															</

<400> 116

5	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa aggcgaactg tcggcgaaaa cgatgacgcg tgaatgcggc	120
	accaaactgg aatatacgga aatgaaaagc gatggcaccg gtaaagcgaa agaagttctg	180
10	aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgcc aatgacaaag tcaccctgga agtgaaagaa	240
	ggcaccgtta cgctgtcaaa agaaattgca aaatcgggtg aagtgaccgt tgctctgaac	300
	gatacgaata ccacgcaagc gaccaagaaa accggcgcct gggacagcaa aacctctacg	360
15	ctgaccatta gtgttaacag caagaaaacc acgcagctgg tcttcaccaa acaatgtacg	420
	atcacctgtc agaaatacga tagtgcgggt accaacctgg aaggcaccgc tgttgaaatc	480
	aaaaccctgg acgaactgaa aaacgccctg aaaggcacta gtgacaaaaa caatggctct	540
20	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaagtcagc	600
	gaaaaaatca ttaccgcgcg agacggcacc cgcctggaat acaccggcat caaatcggac	660
	ggcagcggca aagcgaaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgcaa	720
25	gataaaacca ccctggtggt gaaatgcggc accgttacgc tgagcaaaaa cattagtaaa	780
	tccggtgaag tctctgtgga actgaatgat accgacagct ctgcggccac caagaaaacc	840
30	gcagcttggg actcaggcac ctgcagctg accattacgg ttaatagcaa gaaaaccaa	900
	gatctggtct tcacgaaaga aaacaccatc acggtgcagc aatatgacag caatggtacc	960
	aaactggaag gctccgctgt ggaaatcacg aaactggatg aaatctgtaa tgcactgaaa	1020

35

<210> 117
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40

<220>
<223> Lip-S2D4-S1D1_His_aa

45

<220>
<221> LÍPIDO
<222> (1)..(1)
<223> LIPIDACIÓN

50

<400> 117

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile	
	260 265 270	
5	Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Asn	
	275 280 285	
10	Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly	
	290 295 300	
15	Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Cys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315 320	
20	Gly Leu Glu His His His His His His	
	325	
	<210> 118	
	<211> 1047	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
25	<223> Lip-S2D4-S1D1_His_nt	
	<400> 118	
30	atgaaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgaaaa aggcgaactg tcggcgaaaa cgatgacgcg tgaatgcggc	120
	accaaactgg aatatacggg aatgaaaagc gatggcaccg gtaaagcgaa agaagttctg	180
35	aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgcc aatgacaaag tcaccctgga agtgaaagaa	240
	ggcaccgtta cgctgtcaaa agaaattgca aaatcgggtg aagtgaccgt tgctctgaac	300
	gatacgaata ccacgcaagc gaccaagaaa accggcgcct gggacagcaa aacctctacg	360
40	ctgaccatta gtgttaacag caagaaaacc acgcagctgg tottcaccaa acaatgtacg	420
	atcacctgtc agaaatacga tagtgcgggt accaacctgg aaggcaccgc tgttgaaatc	480
	aaaaccctgg acgaactgaa aaacgccctg aaaggcacta gtgacaaaaa caatggctct	540
45	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaagtcagc	600
	gaaaaaatca ttaccgcgcg agacggcacc cgcttggaat acaccggcat caaatcggac	660
50	ggcagcggca aagcgaaaaga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgcaa	720
	gataaaacca ccctggtggt gaaatgcggc accgttacgc tgagcaaaaa cattagtaaa	780
	tccggtgaag tctctgtgga actgaatgat accgacagct ctgcggccac caagaaaacc	840
55	gcagcttggg actcaggcac ctcgacgctg accattacgg ttaatagcaa gaaaaccaa	900
	gatctggtct tcacgaaaaga aaacaccatc acggtgcagc aatatgacag caatggtacc	960
	aaactggaag gctccgctgt ggaaatcacg aaactggatg aaatctgtaa tgcactgaaa	1020
60	ggtctcgagc accaccacca ccaccac	1047
	<210> 119	
	<211> 317	
65	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 800 873 T3

<220>

<223> S2D1-S1D4_aa

5 <400> 119

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

ES 2 800 873 T3

	Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn 195 200 205	
5	Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Thr Thr Leu Val Val 210 215 220	
10	Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu 225 230 235 240	
15	Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys 245 250 255	
20	Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn 260 265 270	
25	Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr 275 280 285	
30	Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val 290 295 300	
35	Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys 305 310 315	
40	<210> 120 <211> 1020 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
45	<220> <223> Lip-S2D1-S1D4_nt <400> 120	
50	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt tgctcaagct tcaacgaaaa aggcgaactg tcggcgaaaa cgatgacgcg tgaacacggc accaaactgg aatatacggg aatgaaaagc gatggcaccg gtaaagcgaa agaagttctg aaaaacttta ccctggaagg caaagtcgcc aatgacaaag tcaccctgga agtgaaatgc ggcaccgtta cgctgtcaaa agaaattgca aaatcgggtg aagtgaccgt tgctctgaac gatacgaata ccacgcaagc gaccaagaaa accggcgccct gggacagcaa aacctctacg ctgaccatta gtgttaatag caagaaaacc acgcagctgg tcttcaccaa acaagatacg atcacctgtc agaaatacga cagtgcgggt accaacctgg aaggcacggc tgttgaaatc aaaaccctgg acgaactgtg taacgccctg aaaggcacta gtgacaaaaa caatggctct ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaagtctcg gaaaaaatca ttaccctgtc ttgcggcacc cgtctggaat acaccggcat taaatcggat	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660
60		
65		

ES 2 800 873 T3

5 ggcagcggca aagcgaagga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgcaa 720
 gataagacca ccctgggtggt gaaagaaggc accggttacgc tgagcaaaaa cattagtaag 780
 tccggtgaag tctctgtgga actgaatgat accgacagct ctgcggccac caaaaagacg 840
 gcagcttgga actcaggcac ctgcagcgtg accattacgg ttaattccaa aaagacaaaa 900
 gatctggtct tcacgaaaga atgcaccatc acggtgcagc aatatgacag caacggtacc 960
 10 aaactggaag gctctgcggt ggaaatcacg aaactggatg aaatcaaaaa tgcactgaaa 1020

15 <210> 121
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Lip-S2D1-S1D4_His_aa
 20 <220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN
 25 <400> 121

30 Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr
 1 5 10 15

 Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly
 20 25 30
 35 Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys
 35 40 45

 Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu Glu Val Lys Cys Gly Thr Val Thr
 50 55 60

 Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn
 65 70 75 80
 45 Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser
 85 90 95

 Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln
 100 105 110

 Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser
 115 120 125
 55 Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp
 130 135 140
 60

 65

ES 2 800 873 T3

	Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser	
	145 150 155 160	
5	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys	
	165 170 175	
10	Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu	
	180 185 190	
15	Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	
	195 200 205	
20	Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Thr Thr	
	210 215 220	
25	Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys	
	225 230 235 240	
30	Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala	
	245 250 255	
35	Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile	
	260 265 270	
40	Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys	
	275 280 285	
45	Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly	
	290 295 300	
50	Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys	
	305 310 315 320	
55	Gly Leu Glu His His His His His His	
	325	
60	<210> 122	
65	<211> 1047	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S2D1-S1D4_His_nt	
	<400> 122	
60	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
65	tgctcaagct tcaacgaaaa aggcgaactg tcggcgaaaa cgatgacgcg tgaaaacggc	120

ES 2 800 873 T3

accaaaactgg aatatacggg aatgaaaagc gatggcaccg gtaaagcgaa agaagttctg 180
 aaaaaacttta ccctggaagg caaagtcgcc aatgacaaag tcaccctgga agtgaaatgc 240
 5 ggcaccgtta cgctgtcaaa agaaattgca aaatcgggtg aagtgaccgt tgctctgaac 300
 gatacgaata ccacgcaagc gaccaagaaa accggcgccct gggacagcaa aacctctacg 360
 ctgaccatta gtgttaatag caagaaaacc acgcagctgg tcttcaccaa acaagatacg 420
 10 atcaccgtgc agaaatacga cagtgcgggt accaacctgg aaggcacggc tgttgaaatc 480
 aaaaccctgg acgaactgtg taacgccctg aaaggcacta gtgacaaaaa caatggctct 540
 ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattca acgaaaaagg cgaagtctcg 600
 15 gaaaaaatca ttaccctgtc ttgcggcacc cgtctggaat acaccggcat taaatcggat 660
 ggcagcggca aagcgaagga agttctgaaa aactttaccc tggaaggcaa agtcgcaaat 720
 20 gataagacca ccctggtggt gaaagaaggc accgttacgc tgagcaaaaa cattagtaag 780
 tccggtgaag tctctgtgga actgaatgat accgacagct ctgcggccac caaaaagacg 840
 gcagcttggg actcaggcac ctgcagcctg accattacgg ttaattccaa aaagacaaaa 900
 25 gatctggtct tcacgaaaga atgcaccatc acggtgcagc aatatgacag caacggtacc 960
 aaactggaag gctctgcggt ggaaatcacg aaactggatg aaatcaaaaa tgcactgaaa 1020
 ggtctcgagc accaccacca ccaccac 1047

<210> 123
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S4D4-S3D1_aa

<400> 123

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

ES 2 800 873 T3

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

<210> 124
 <211> 1023
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S4D4-S3D1_nt

<400> 124

ES 2 800 873 T3

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgctaa aggtgaactg tcggaaaaaa ccatcctgcg cgctgtggc	120
5	acccgcctgg aatacacgga aatcaagtcg gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtcctg	180
	aaagattttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa	240
	ggcacccgtg ttctgagcaa acatattccg aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac	300
10	gatagcaatt ctacgcaggc gaccaaaaaag acgggcaaat gggacagtaa tacctccacg	360
	ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc aaaaatattg tggttcacgaa ggaatgcacg	420
	atcacccgtt aaaaatatga ttccgcaggc accaacctgg aaggcaacgc tgtggaaatc	480
15	aaaaccctgg acgaactgaa aaacgcctg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtcg	600
20	gaaaaagtgg tcacccgcgc aatggcacc cgcttggaat acacggaaat caaaaacgat	660
	ggtagcggca aagcgaagga agttctgaaa ggctttgcc tggaaggtag cctgacggat	720
	ggcggtgaaa ccaaactgac cgtgacgtgc ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc	780
25	aagtctggtg aaatcacggt cgcactgaat gataccgaaa ccacgccggc tgacaaaaag	840
	accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg	900
	aagcaactgg tcttcaccaa agaaaacacg atcacctgc agaactataa tcgtgccggg	960
30	aatgctctgg aaggctcacc ggctgaaatc aaggacctgg ctgaactgtg tgcggcactg	1020
	aaa	1023

35 <210> 125
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Lip-S4D4-S3D1_His_aa

<220>
 <221> LÍPIDO
 45 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 125

50	Cys Ser Ser Phe Asn Ala Lys Gly Glu Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu
	1 5 10 15

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	
	275	280 285
5	Asn Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu	
	290	295 300
10	Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Cys Ala Ala Leu	
	305	310 315 320
	Lys Gly Leu Glu His His His His His His	
	325	330
15	<210> 126	
	<211> 1050	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Lip-S4D4-S3D1_His_nt	
	<400> 126	
25	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacgctaa aggtgaactg tcggaaaaaa ccatcctgcg cgcctgtggc	120
	acccgcctgg aatacacgga aatcaagtcg gacggcacgg gcaaagcaaa ggaagtctctg	180
30	aaagattttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacggaa	240
	ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac	300
	gatagcaatt ctacgcaggc gaccaaaaag acggggcaaat gggacagtaa tacctccacg	360
35	ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc aaaaatattg tggttcacgaa ggaatgcacg	420
	atcacctgtc aaaaatatga ttccgcaggc accaacctgg aaggcaacgc tgtggaaatc	480
40	aaaaccctgg acgaactgaa aaacgccctg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct	540
	ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtcg	600
	gaaaaagtgg tcaccgcgc aaatggcacc cgcctggaat acacggaaat caaaaacgat	660
45	ggtagcggca aagcgaagga agttctgaaa ggctttgcc tggaaggtac cctgacggat	720
	ggcggtgaaa ccaaactgac cgtgacgtgc ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc	780
	aagtctggtg aaatcacggt cgcactgaat gataccgaaa ccacgccggc tgacaaaaag	840
50	accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg	900
	aagcaactgg tcttcaccaa agaaaacacg atcacctgac agaactataa tcgtgccggg	960
55	aatgctctgg aaggctcacc ggctgaaatc aaggacctgg ctgaactgtg tgccggcactg	1020
	aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac	1050
60	<210> 127	
	<211> 318	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
65	<223> S4D1-S3D4_aa	

ES 2 800 873 T3

<400> 127

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

ES 2 800 873 T3

	210	215	220	
5	Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly 225 230 235 240			
	Glu Ile Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro Ala Asp Lys 245 250 255			
10	Lys Thr Gly Glu Trp Lys Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys 260 265 270			
15	Asn Ser Gln Lys Pro Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile 275 280 285			
20	Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu Gly Ser Pro 290 295 300			
	Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Lys 305 310 315			
25	<210> 128 <211> 1023 <212> ADN <213> Secuencia Artificial			
30	<220> <223> Lip-S4D1-S3D4_nt			
35	<400> 128			
	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt			60
	tgctcaagct tcaatgctaa gggcgaaactg agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc			120
40	accggtcttg aatacacoga aatcaaatacc gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtctctg			180
	aaagattttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc			240
	ggcaccgttg ttctgagcaa acatattccg aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac			300
45	gatagcaatt ctacgcaggc aaccaaaaag acggggcaaat gggacagtaa tacctccacg			360
	ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc aaaaatattg tggtcacgaa ggaagatacg			420
	atcaccggtt aaaaatatga ctccgcgggc accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc			480
50	aaaaccctgg atgaactgtg taacgccttg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct			540
	ggtagcaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtca			600
	gaaaaagtgg tcacccgcgc ttgtggcacc cgcttggaat acaccgaaat caaaaacgac			660
55	ggctcgggca aagcgaagga agttctgaaa ggctttgcc tggaaggtag cctgacggat			720
	ggcggtgaaa ccaaactgac cgtgacggaa ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc			780
60	aagtctggtg aaatcacggt cgactgaat gataccgaaa ccacgccggc tgacaaaaag			840

ES 2 800 873 T3

```

accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg      900
aagcaactgg tcttcaccaa agaatgcacg atcaccgtgc agaactataa tcgtgccggt      960
5  aatgctctgg aaggctcccc ggctgaaatc aaggacctgg cggaactgaa ggcggcactg      1020
    aaa                                     1023

```

10 <210> 129
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Lip-S4D1-S3D4_His_aa

<220>
 <221> LÍPIDO
 20 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 129

```

25      Cys Ser Ser Phe Asn Ala Lys Gly Glu Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu
      1          5          10          15

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

      Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr
          35          40          45

35      Leu Ala Ala Asp Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Val
          50          55          60

40      Leu Ser Lys His Ile Pro Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn
      65          70          75          80

      Asp Ser Asn Ser Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser
          85          90          95

45      Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn
          100          105          110

50      Ile Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser
          115          120          125

      Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp
55          130          135          140

      Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser

```

60

65

ES 2 800 873 T3

	145		150		155		160
5	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Asp Lys	165		170		175	
	Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu	180		185		190	
10	Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	195		200		205	
15	Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr	210		215		220	
	Lys Leu Thr Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser	225		230		235	
20	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro	245		250		255	
25	Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr	260		265		270	
30	Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	275		280		285	
	Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu	290		295		300	
35	Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu	305		310		315	
40	Lys Gly Leu Glu His His His His His His	325		330			
	<210> 130						
	<211> 1050						
45	<212> ADN						
	<213> Secuencia Artificial						
	<220>						
	<223> Lip-S4D1-S3D4_His_nt						
50	<400> 130						
	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt					60	
55	tgctcaagct tcaatgctaa gggcgaaactg agcgaaaaaa cgatcctgcg tgcgaatggc					120	
	acccgtctgg aatacaccga aatcaaatcc gatggtacgg gcaaagcaaa ggaagtcttg					180	
	aaagattttg ctctggaagg taccctggcg gccgacaaaa ccacgctgaa ggtgacgtgc					240	
60							
65							

ES 2 800 873 T3

```

5      ggcaccgtgg ttctgagcaa acatattccg aactctggtg aaatcacctg tgaactgaac      300
      gatagcaatt ctacgcaggc aaccaaaaag acggggcaa at gggacagtaa tacctccacg      360
      ctgaccattt cagtcaactc gaaaaagacc aaaaatattg tgttcacgaa ggaagatacg      420
      atcaccttcc aaaaatatga ctccgcgggc accaacctgg aaggcaatgc cgtcgaaatc      480
      aaaaccctgg atgaactgtg taacgccctg aagggtacta gtgacaaaaa caatggctct      540
10     ggtagcaaaag agaaaaacaa agatggcaag tactcattta acgataaggg caaactgtca      600
      gaaaaagtgg tcaccgcgcg ttgtggcacc cgcttgggaat acaccgaaat caaaaacgac      660
      ggctcgggca aagcgaagga agttctgaaa ggctttgccc tggaaggtac cctgacggat      720
15     ggcggtgaaa ccaaactgac cgtgacggaa ggcaccgtta cgctgtctaa aaacattagc      780
      aagtctggtg aaatcacggt cgactgaat gataccgaaa ccacgccggc tgacaaaaag      840
      accggcgaat ggaaaagtga cacctccacg ctgaccattt caaagaactc gcagaaaccg      900
20     aagcaactgg tcttcaccaa agaatgcacg atcacctgac agaactataa tcgtgccggt      960
      aatgctctgg aaggctcccc ggctgaaatc aaggacctgg cggaactgaa ggcggcactg      1020
25     aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac      1050

```

```

30     <210> 131
      <211> 318
      <212> PRT
      <213> Secuencia Artificial

      <220>
      <223> S6D4-S5D1_aa
35     <400> 131

```

```

40     Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Cys
      1          5          10          15

      Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys
      20          25          30

45     Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala
      35          40          45

50     Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser
      50          55          60

      Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser
      65          70          75          80

55     Asp Thr Thr Arg Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr
      85          90          95

```

60

65

ES 2 800 873 T3

	Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val	
	100	105 110
5	Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly	
	115	120 125
10	Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu	
	130	135 140
15	Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser	
	145	150 155 160
20	Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu	
		165 170 175
25	Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr	
		180 185 190
30	Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys	
		195 200 205
35	Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu	
		210 215 220
40	Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser	
		225 230 235 240
45	Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser Gly Asn Lys	
		245 250 255
50	Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys	
		260 265 270
55	Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile	
		275 280 285
60	Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala	
		290 295 300
65	Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys	
		305 310 315

<210> 132
 <211> 1023
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Lip-S6D4-S5D1_nt
 <400> 132

ES 2 800 873 T3

```

    atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt      60
    tgctcaagct tcaacggcaa aggtgaaacg agtgaaaaaa cgattgttcg cgctgtggc      120
5    accgcctgga aatacacgga tatcaagtcg gatgggttcg gcaaagcaaa ggaagtctcg      180
    aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacg      240
    gaaggcaccg tggttctgtc aaaaaacatt ctgaagtcgg gtgaaatcac cgcagctctg      300
10   gatgacagcg ataccacgcg tgctacgaaa aagaccggta aatgggacag caagacctct      360
    acgctgacca ttagtgtaa ctcccagaaa acgaagaatc tgggtgtcac caaagaatgc      420
    acgatcaccg ttcaacgcta tgatagtgcg ggcaccaacc tggaaggcaa agccgttgaa      480
15   attaccacgc tgaaagaact gaagaatgct ctgaaaggta ctagtgacaa aaacaatggc      540
    tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgaaaa aggcgaaatc      600
    tcagaaaaaa ccatcgctcg cgctaacggc accgcctgga aatacaccga catcaaata      660
20   gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg aaagatttta cgctggaagg taccctggca      720
    gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc tgcggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt      780
25   agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag      840
    agcgggtacct gggattcagg cacctcgacg ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc      900
    aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg atcaccgtgc aaaactatga cagcgcaggt      960
30   accaatctgg aaggcaaagc tgtggaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg      1020
    aaa
    
```

1023

```

35   <210> 133
    <211> 330
    <212> PRT
    <213> Secuencia Artificial

40   <220>
    <223> Lip-S6D4-S5D1_His_aa

    <220>
    <221> LÍPIDO
45   <222> (1)..(1)
    <223> LIPIDACIÓN

    <400> 133
    
```

```

50   Cys Ser Ser Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val
     1          5          10          15

    Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly
55   20          25          30

    Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr
     35          40          45

60   Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val
     50          55          60

    Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu
65   65          70          75          80
    
```

ES 2 800 873 T3

	Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp	85	90	95
5	Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys	100	105	110
10	Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp	115	120	125
	Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu	130	135	140
15	Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly	145	150	155
20	Ser Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu	165	170	175
	Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg	180	185	190
25	Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys Ala Lys Glu	195	200	205
30	Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys	210	215	220
	Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile	225	230	235
35	Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser	245	250	255
40	Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr	260	265	270
45	Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	275	280	285
	Asp Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	290	295	300
50	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu	305	310	315
55	Lys Gly Leu Glu His His His His His His	325	330	
	<210> 134			
	<211> 1050			
	<212> ADN			
60	<213> Secuencia Artificial			
	<220>			
	<223> Lip-S6D4-S5D1_His_nt			
65	<400> 134			

ES 2 800 873 T3

atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt 60
 tgctcaagct tcaacggcaa aggtgaaacg agtgaaaaaa cgattgttcg cgcctgtggc 120
 5 accgcctgga aatacacgga tatcaagtcg gatgggttcg gcaaagcaaa ggaagtcctg 180
 aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacg 240
 gaaggcaccg tggttctgtc aaaaaacatt ctgaagtcgg gtgaaatcac cgcagctctg 300
 10 gatgacagcg ataccacgcg tgctacgaaa aagaccggta aatgggacag caagacctct 360
 acgctgacca ttagtgtcaa ctcccagaaa acgaagaatc tgggtgtcac caaagaatgc 420
 acgatcaccg ttcaacgcta tgatagtgcg ggcaccaacc tggaaggcaa agccgttgaa 480
 15 attaccacgc tgaaagaact gaagaatgct ctgaaaggta ctagtgacaa aaacaatggc 540
 tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgaaa aggcgaaatc 600
 tcagaaaaaa ccatcgctcg cgctaacggc accgcctgga aatacaccga catcaaatca 660
 20 gacaagaccg gtaaagcgaa ggaagttctg aaagatttta cgctggaagg taccctggca 720
 gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc tgcggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt 780
 25 agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgacctg gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag 840
 agcggtagct gggattcagg cacctcgacg ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc 900
 aagcagctgg tcttcacgaa agaagatacg atcaccgtgc aaaactatga cagcgcaggt 960
 30 accaatctgg aaggcaaagc tgttgaaatt accacgctga aagaactgtg taatgctctg 1020
 aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac 1050

35 <210> 135
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> S6D1-S5D4_aa
 <400> 135

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

ES 2 800 873 T3

	Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val	100	105	110
5	Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly	115	120	125
10	Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu	130	135	140
	Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser	145	150	155
15	Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu	165	170	175
20	Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr	180	185	190
25	Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys	195	200	205
	Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu	210	215	220
30	Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser	225	230	235
35	Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser Gly Asn Lys	245	250	255
40	Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys	260	265	270
	Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile	275	280	285
45	Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala	290	295	300
50	Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys	305	310	315

<210> 136
 <211> 1023
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S6D1-S5D4_nt

<400> 136

ES 2 800 873 T3

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgctcaagct tcaacggcaa aggtgaaacg agcgaaaaga ccatcgtgcg tgcgaacggg	120
5	acccgccttg aatatacgga cattaatcg gacggcagcg gcaaagcaaa ggaagtcttg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacg	240
	tgcggcaccg tggttctgtc aaaaaacatt ctgaagtcgg gtgaaatcac cgcagctctg	300
10	gatgacagcg ataccacgcg tgctacgaaa aagaccggta aatgggatag caagacctct	360
	acgtgacca ttagtgtcaa ctcccagaaa acgaagaatc tgggtgttcac caaagaagat	420
	acgatcaccg ttcaacgcta tgacagtgcg ggcaccaacc tggaaggcaa agccgttgaa	480
15	attaccacgc tgaaagaact gtgtaatgct ctgaaaggta ctagtgacaa aaacaatggc	540
	tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgaaaa aggcgaaatc	600
20	agtgaaaaaa ccattgtgcg tgcgtgtggc acccgtctgg aatataccga catcaagagc	660
	gataaaacgg gttaaagcga ggaagttctg aaagatttta cgctggaagg taccctggca	720
	gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc gaaggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt	780
25	agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag	840
	agcgggtacct gggactcagg cacctcgacg ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc	900
	aagcagctgg tcttcacgaa agaatgcacg atcaccgtgc aaaactatga tagcgcaggt	960
30	accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt accacgctga aagaactgaa gaatgctctg	1020
	aaa	1023

35	<210> 137
	<211> 330
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
40	<220>
	<223> Lip-S6D1-S5D4_His_aa
45	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
50	<400> 137

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Ser	Gly	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Glu	
					165					170					175		
5	Lys	Gly	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Cys	Gly	Thr	Arg	
				180					185					190			
10	Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Lys	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
			195					200					205				
15	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	
		210					215					220					
20	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	
	225					230					235					240	
25	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	
					245					250					255		
30	Gly	Asn	Lys	Lys	Ser	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
				260					265					270			
35	Ile	Ser	Lys	Asn	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	
		275					280						285				
40	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	
		290					295					300					
45	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	
	305					310					315					320	
50	Lys	Gly	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His							
					325					330							

<210> 138

<211> 1050

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S6D1-S5D4_His_nt

<400> 138

ES 2 800 873 T3

	atgaaagcta ctaaactggt actgggcgcg gtaatcctgg gttctactct gctggcaggt	60
	tgtctcaagct tcaacggcaa aggtgaaacg agcgaaga ccatcgtgcg tgcgaacggg	120
5	accgccttg aatatacga cattaaatcg gacggcagcg gcaaagcaaa ggaagtctctg	180
	aaagatttta cgctggaagg taccctggca gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacg	240
	tgcggcaccg tggttctgtc aaaaaacatt ctgaagtcgg gtgaaatcac cgcagctctg	300
10	gatgacagcg ataccacgcg tgctacgaaa aagaccggta aatgggatag caagacctct	360
	acgctgacca ttagtgtcaa ctcccagaaa acgaagaatc tgggtgtcac caaagaagat	420
15	acgatcaccg ttcaacgcta tgacagtgcg ggcaccaacc tggaaggcaa agccgttgaa	480
	attaccacgc tgaaagaact gtgtaatgct ctgaaaggta ctagtgacaa aaacaatggc	540
	tctggtagca aagagaaaaa caaagatggc aagtactcat tcaacgaaa aggcgaaatc	600
20	agtgaaaaaa ccattgtgcg tgcgtgtggc acccgtctgg aatataccga catcaagagc	660
	gataaaacgg gtaaagcgaa ggaagttctg aaagatttta cgctggaagg taccctggca	720
	gcagacggta aaaccacgct gaaggtgacc gaaggtaccg ttacgctgtc caaaaacatt	780
25	agtaagtccg gcgaaatcac ggtcgccctg gatgacaccg atagctctgg caacaaaaag	840
	agcggctacct gggactcagg cacctcgacg ctgaccattt ctaaaaatcg tacgaaaacc	900
30	aagcagctgg tcttcacgaa agaatgcacg atcaccgtgc aaaactatga tagcgcaggt	960
	accaatctgg aaggcaaagc tgtggaaatt accacgctga aagaactgaa gaatgctctg	1020
	aaaggtctcg agcaccacca ccaccaccac	1050

35	<210> 139
	<400> 139
	000
40	<210> 140
	<211> 156
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
45	<220>
	<223> Lip-S2D0-His
50	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
55	<400> 140

60

65

ES 2 800 873 T3

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

	<210> 141
	<211> 156
	<212> PRT
40	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Lip-S2D1-His
45	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
50	<400> 141

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

<210> 142
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D2-His

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 142

ES 2 800 873 T3

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

	<210>	143
	<211>	156
40	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
	<223>	Lip-S2D3-His
45	<220>	
	<221>	LÍPIDO
	<222>	(1)..(1)
	<223>	LIPIDACIÓN
50	<400>	143

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
			20						25					30			
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
30	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
					100				105					110			
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Cys	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Cys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
45																	
50																	
55																	
60																	
65																	

<210> 144
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D4-His

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 144

ES 2 800 873 T3

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

<210> 145

<211> 156

40 <212> **PRT**

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S2D5-His

45 <220>

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

50 <400> 145

55

60

65

ES 2 800 873 T3

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

<210> 146
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D6-His

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 146

ES 2 800 873 T3

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

<210> 147
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D7-His

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 147

Cys Lys Gln Asn Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly

ES 2 800 873 T3

	1		5		10		15									
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala
			20					25						30		
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp
			35				40						45			
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu
		50					55					60				
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Cys	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr
	65					70					75					80
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr
					85					90					95	
30	Cys	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr
			100						105					110		
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn
			115					120					125			
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn
		130					135					140				
45	Ala	Leu	Lys	Gly	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His				
	145					150					155					
50	<210>	148														
	<211>	156														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
55	<220>															
	<223>	Lip-S2D8-His														
60	<220>															
	<221>	LÍPIDO														
	<222>	(1)..(1)														
	<223>	LIPIDACIÓN														
65	<400>	148														
	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly
	1				5					10				15		
70	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala
			20						25					30		

ES 2 800 873 T3

	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
5	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
10	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
15	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
				100					105					110			
20	Lys	Gln	Asp	Thr	Cys	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120						125			
25	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Cys	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
	Ala	Leu	Lys	Gly	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His					
	145					150						155					
30																	
	<210> 149																
	<211> 156																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
35																	
	<220>																
	<223> Lip-S2D9-His																
40																	
	<220>																
	<221> LÍPIDO																
	<222> (1)..(1)																
	<223> LIPIDACIÓN																
45																	
	<400> 149																
50																	
55																	
60																	
65																	

ES 2 800 873 T3

[illegible]

ES 2 800 873 T3

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

	<210> 151
	<211> 156
	<212> PRT
40	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Lip-S2D11-His
45	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
50	<400> 151

ES 2 800 873 T3

	Cys Lys Gln Asn Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly	
	1 5 10 15	
5	Thr Lys Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala	
	20 25 30	
10	Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp	
	35 40 45	
15	Lys Val Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu	
	50 55 60	
20	Ile Ala Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr	
	65 70 75 80	
25	Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr	
	85 90 95	
30	Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr	
	100 105 110	
35	Lys Gln Asp Thr Ile Thr Val Cys Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn	
	115 120 125	
40	Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn	
	130 135 140	
45	Ala Leu Lys Gly Leu Glu His His His His His His	
	145 150 155	
50	<210> 152	
	<211> 156	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
55	<220>	
	<223> Lip-S2D12-His	
60	<220>	
	<221> LÍPIDO	
	<222> (1)..(1)	
	<223> LIPIDACIÓN	
65	<400> 152	

ES 2 800 873 T3

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

<210> 153
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D0

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 153

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
30	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
					100				105					110			
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
45	Ala	Leu	Lys														
	145																

<210> 154
 <211> 147
 <212> **PRT**
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D1

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 154

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
10			35					40					45				
	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
15	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
20					85					90					95		
	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
25				100					105					110			
	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
30	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Cys	Asn	
		130					135					140					
35	Ala	Leu	Lys														
	145																

	<210> 155
	<211> 147
40	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Lip-S2D2
45	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
50	<400> 155

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
10			35					40					45				
	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
15	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
20					85					90					95		
	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
25				100					105					110			
	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
30	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
35	Ala	Cys	Lys														
	145																

	<210>	156
	<211>	147
40	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
	<223>	Lip-S2D3
45	<220>	
	<221>	LÍPIDO
	<222>	(1)..(1)
	<223>	LIPIDACIÓN
50	<400>	156

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	1		5		10		15									
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala
			20					25						30		
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp
			35				40						45			
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu
		50					55					60				
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr
	65					70					75					80
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr
					85					90					95	
30	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr
			100						105					110		
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Cys	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn
			115					120					125			
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Cys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn
		130					135					140				
45	Ala	Leu	Lys													
	145															
50	<210>	157														
	<211>	147														
55	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
60	<220>															
	<223>	Lip-S2D4														
65	<220>															
	<221>	LÍPIDO														
	<222>	(1)..(1)														
	<223>	LIPIDACIÓN														
70	<400>	157														
75	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Cys	Gly
	1				5					10				15		
80	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala
			20						25					30		
85																
90																
95																

ES 2 800 873 T3

	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
5	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
10	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
15	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
				100					105					110			
20	Lys	Gln	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
25	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
	Ala	Leu	Lys														
	145																
30																	
	<210> 158																
	<211> 147																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
35																	
	<220>																
	<223> Lip-S2D5																
40																	
	<220>																
	<221> LÍPIDO																
	<222> (1)..(1)																
	<223> LIPIDACIÓN																
45																	
	<400> 158																
50																	
55																	
60																	
65																	

ES 2 800 873 T3

[illegible]

	<210> 159
	<211> 147
	<212> PRT
40	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Lip-S2D6
45	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
50	<400> 159

ES 2 800 873 T3

[illegible]

	<210> 160
	<211> 147
	<212> PRT
40	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Lip-S2D7
45	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
50	<400> 160

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Cys	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
30	Cys	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
				100					105					110			
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
45	Ala	Leu	Lys														
	145																

<210> 161
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D8

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 161

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
30	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
					100				105					110			
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Cys	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Cys	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
							Ala	Leu	Lys								
							145										

	<210> 162
	<211> 147
	<212> PRT
40	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Lip-S2D9
45	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
50	<400> 162

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Cys	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Cys	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
30	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
				100					105					110			
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
45	Ala	Leu	Lys														
	145																

40	<210> 163
	<211> 147
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
45	<220>
	<223> Lip-S2D10
50	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
55	<400> 163

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
10			35					40					45				
	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
15	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Cys	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
20					85					90					95		
	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
25					100				105					110			
	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
30	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
35	Ala	Leu	Lys														
	145																

40 <210> 164
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Lip-S2D11

50 <220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 164

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	
	1				5					10					15		
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	
				20					25					30			
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	
			35					40					45				
15	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	
		50					55					60					
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	
	65					70					75					80	
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	
					85					90					95		
30	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	
				100					105					110			
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Cys	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	
			115					120					125				
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Cys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	
		130					135					140					
45	Ala	Leu	Lys														
	145																

<210> 165
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S2D12

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 165

55	Cys	Lys	Gln	Asn	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly

60

65

ES 2 800 873 T3

	1		5		10		15									
5	Thr	Lys	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala
			20						25					30		
10	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Cys	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp
			35					40					45			
15	Lys	Val	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu
		50					55					60				
20	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr
	65					70					75					80
25	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr
					85					90					95	
30	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr
				100					105					110		
35	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn
			115					120					125			
40	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn
		130					135					140				
45	Ala	Leu	Lys													
	145															
50	<210>	166														
55	<211>	143														
60	<212>	PRT														
65	<213>	Borrelia afzelii														
	<400>	166														

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
10	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
			35					40					45				
15	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	
		50					55					60					
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	
	65						70					75				80	
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90					95		
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	
				100					105					110			
35	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys		
		130					135					140					
45																	
	<210> 167																
	<211> 143																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
50																	
	<220>																
	<223> S2D1																
55																	
	<400> 167																
60																	
65																	

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
10	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
			35					40					45				
15	Glu	Val	Lys	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	
		50					55					60					
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	
	65					70					75					80	
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90					95		
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	
				100					105					110			
35	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys		
		130					135					140					

35 <210> 168
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223> S2D2
 <400> 168

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
10	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
			35					40					45				
15	Glu	Val	Lys	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	
		50					55					60					
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	
	65					70					75					80	
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90					95		
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	
				100					105					110			
35	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Cys	Lys		
		130					135					140					
45																	
	<210> 169																
	<211> 143																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
50																	
	<220>																
	<223> S2D3																
55																	
	<400> 169																
60	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
65	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	

ES 2 800 873 T3

	20	25	30
5	Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu 35 40 45		
10	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser 50 55 60		
15	Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr 65 70 75 80		
20	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser 85 90 95		
25	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr 100 105 110		
30	Ile Cys Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr 115 120 125		
35	Cys Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys 130 135 140		
40	<210> 170 <211> 143 <212> PRT <213> Secuencia Artificial		
45	<220> <223> S2D4 <400> 170		
50			
55			
60			
65			

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Cys	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
	1				5					10					15	
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu
				20					25					30		
10	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu
			35					40					45			
15	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser
		50					55					60				
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr
	65					70					75					80
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
					85					90					95	
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Cys	Thr
				100					105					110		
35	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr
			115					120					125			
40	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys	
		130					135					140				

<210> 171
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S2D5

<400> 171

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
10	Lys	Asn	Cys	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
			35					40					45				
15	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	
		50					55					60					
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	
	65					70					75					80	
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90					95		
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	
				100					105					110			
35	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Cys	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys		
		130					135					140					

<210> 172

<211> 143

<212> **PRT**

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> S2D6

<400> 172

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
10	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
			35					40					45				
15	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Cys	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	
		50					55					60					
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	
	65					70					75					80	
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90					95		
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	
				100					105					110			
35	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Cys	Lys		
		130					135					140					
45																	
	<210> 173																
	<211> 143																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia Artificial																
50																	
	<220>																
	<223> S2D7																
55																	
	<400> 173																
60	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
65	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
			35					40					45				

ES 2 800 873 T3

	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser	50	55	60	
5	Gly Glu Val Thr Cys Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr	65	70	75	80
10	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Cys Thr Ile Ser		85	90	95
	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr		100	105	110
15	Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr		115	120	125
20	Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys		130	135	140
25	<210> 174 <211> 143 <212> PRT <213> Secuencia Artificial				
30	<220> <223> S2D8 <400> 174				
35	Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu	1	5	10	15
40	Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu		20	25	30
	Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu		35	40	45
45	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser	50	55	60	
50	Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr	65	70	75	80
	Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser		85	90	95
55	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr		100	105	110
60	Cys Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr		115	120	125
65	Ala Val Glu Cys Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys		130	135	140

ES 2 800 873 T3

<210> 175
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> S2D9

<400> 175

10

Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 1 5 10 15

15

Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu
 20 25 30

20

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

Glu Val Lys Glu Gly Cys Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser
 50 55 60

25

Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Cys Asn Thr Thr Gln Ala Thr
 65 70 75 80

30

Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

35

Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr
 100 105 110

Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr
 115 120 125

40

Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys
 130 135 140

45

<210> 176
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50

<220>
 <223> S2D10

<400> 176

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Glu 1	Leu	Ser	Ala 5	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu 10	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu 15	Glu
5	Tyr	Thr	Glu 20	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr 25	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu 30	Val	Leu
10	Lys	Asn 35	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys 40	Val	Ala	Asn	Asp	Lys 45	Val	Thr	Leu
15	Glu 50	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val 55	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu 60	Ile	Ala	Lys	Ser
20	Gly 65	Glu	Val	Thr	Val 70	Ala	Cys	Asn	Asp	Thr	Asn 75	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr 80
25	Lys	Lys	Thr	Cys 85	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys 90	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile 95	Ser
30	Val	Asn	Ser 100	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu 105	Val	Phe	Thr	Lys	Gln 110	Asp	Thr
35	Ile	Thr 115	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser 120	Ala	Gly	Thr	Asn 125	Leu	Glu	Gly	Thr
40	Ala 130	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu 135	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn 140	Ala	Leu	Lys	

35	<210> 177
	<211> 143
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
40	<220>
	<223> S2D11
	<400> 177

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
10	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	
			35					40					45				
15	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	
		50					55					60					
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	
	65					70					75					80	
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90					95		
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	
				100					105					110			
35	Ile	Thr	Val	Cys	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Cys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys		
		130					135					140					

<210> 178
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> S2D12

<400> 178

ES 2 800 873 T3

	Glu	Leu	Ser	Ala	Lys	Thr	Met	Thr	Arg	Glu	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
	1				5					10					15		
5	Tyr	Thr	Glu	Met	Lys	Ser	Asp	Gly	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	
				20					25					30			
10	Lys	Asn	Phe	Thr	Cys	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Cys	
			35					40					45				
15	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	
	50						55					60					
20	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	
	65					70					75					80	
25	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
					85					90						95	
30	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	
				100					105					110			
35	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	
			115					120					125				
40	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys		
			130					135					140				
45	<210> 179																
50	<211> 148																
55	<212> PRT																
60	<213> Secuencia Artificial																
65	<220>																
	<223> B. burgdorferi s.s. (cepa B31, serotipo 1), OspA_aa 126-273 con sustitución de la secuencia similar a hLFA del serotipo 1 OspA																
	<400> 179																

ES 2 800 873 T3

	Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp
	1				5				10						15	
5	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys
				20					25					30		
10	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn
			35					40					45			
15	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys
		50					55					60				
20	Asn	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp
	65					70					75					80
25	Ser	Ser	Ala	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Gly	Thr	Ser
					85					90					95	
30	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asp	Leu	Val	Phe
				100					105					110		
35	Thr	Lys	Glu	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asn	Gly	Thr
			115					120					125			
40	Lys	Leu	Glu	Gly	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Lys	Leu	Asp	Glu	Ile	Lys
		130					135					140				
45	Asn	Ala	Leu	Lys												
	145															
50	<210>	180														
	<211>	149														
	<212>	PRT														
	<213>	Borrelia garinii														
55	<400>	180														
60	Phe	Asn	Asp	Lys	Gly	Lys	Leu	Ser	Glu	Lys	Val	Val	Thr	Arg	Ala	Asn

ES 2 800 873 T3

	1		5		10		15									
5	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Ile	Lys	Asn	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys
			20					25					30			
10	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Gly	Phe	Ala	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Thr	Asp
			35				40					45				
15	Gly	Gly	Glu	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser
		50				55						60				
20	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr
	65					70				75					80	
25	Glu	Thr	Thr	Pro	Ala	Asp	Lys	Lys	Thr	Gly	Glu	Trp	Lys	Ser	Asp	Thr
				85					90						95	
30	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asn	Ser	Gln	Lys	Pro	Lys	Gln	Leu	Val
			100					105					110			
35	Phe	Thr	Lys	Glu	Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asn	Arg	Ala	Gly
			115				120						125			
40	Asn	Ala	Leu	Glu	Gly	Ser	Pro	Ala	Glu	Ile	Lys	Asp	Leu	Ala	Glu	Leu
		130					135					140				
45	Lys	Ala	Ala	Leu	Lys											
	145															
50	<210>	181														
55	<211>	148														
60	<212>	PRT														
65	<213>	Borrelia bavariensis														
	<400>	181														

ES 2 800 873 T3

[illegible]

<210> 182
<211> 148
<212> PRT
<213> Borrelia garinii

<400> 182

ES 2 800 873 T3

	Phe Asn Glu Lys Gly Glu Ile Ser Glu Thr	Ile Val Arg Ala Asn
	1 5 10 15	
5	Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys	
	20 25 30	
10	Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala	
	35 40 45	
15	Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser	
	50 55 60	
20	Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr	
	65 70 75 80	
25	Asp Ser Ser Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser	
	85 90 95	
30	Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe	
	100 105 110	
35	Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr	
	115 120 125	
40	Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys	
	130 135 140	
45	Asn Ala Leu Lys	
	145	
<210>	183	
<211>	149	
<212>	PRT	
<213>	Borrelia garinii	
<400>	183	

	Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn	
	1 5 10 15	
5	Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys	
	20 25 30	
10	Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala	
	35 40 45	
15	Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser	
	50 55 60	
20	Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser	
	65 70 75 80	
25	Asp Thr Thr Arg Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr	
	85 90 95	
30	Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val	
	100 105 110	
35	Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly	
	115 120 125	
40	Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu	
	130 135 140	
45	Lys Asn Ala Leu Lys	
	145	
	<210> 184	
	<211> 21	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> El péptido enlazador LN1 se construyó a partir de dos regiones de lazos separadas de la mitad N-terminal de OspA de la cepa B31 de B. burgdorferi s.s. (aa 65-74 y aa 42-53, intercambio de aminoácidos en la posición 53: D53S)	
	<400> 184	
50	Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys	
	1 5 10 15	
55	Asp Gly Lys Tyr Ser	
	20	
60	<210> 185	
	<211> 320	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S1D4-S2D4_aa	
65	<220>	

<221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

5 <400> 185

	Cys	Ser	Ser	Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	
	1				5					10				15			
10	Arg	Ala	Cys	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	
				20					25					30			
15	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	
			35					40					45				
20	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	
		50					55					60					
25	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	
	65				70						75					80	
30	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asp	
				100					105					110			
35	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	
			115					120					125				
40	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Gly	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Lys	Leu	Asp	
		130					135					140					

ES 2 800 873 T3

	Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser	
	145	150 155 160
5	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys	
		165 170 175
10	Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Cys Gly Thr Lys Leu	
		180 185 190
	Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val	
		195 200 205
15	Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr	
		210 215 220
20	Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys	
		225 230 235 240
	Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala	
		245 250 255
25	Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile	
		260 265 270
30	Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Cys	
		275 280 285
35	Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly	
		290 295 300
	Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys	
		305 310 315 320
40		
	<210> 186	
	<211> 320	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S1D1-S2D1_aa	
50	<220>	
	<221> LÍPIDO	
	<222> (1)..(1)	
	<223> LIPIDACIÓN	
55	<400> 186	
	Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr	
	1	5 10 15
60		
65		

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp
275 280 285

5 Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly
290 295 300

10 Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys
305 310 315 320

<210> 187
<211> 321
15 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
20 <223> Lip-S3D4-S4D4_aa

<220>
25 <221> LÍPIDO
<222> (1)..(1)
<223> LIPIDACIÓN

<400> 187

Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr
1 5 10 15

30 Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly
20 25 30

35 Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr
35 40 45

40 Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Thr Glu Gly Thr Val
50 55 60

45 Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu
65 70 75 80

Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys
85 90 95

50 Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys
100 105 110

55 Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn
115 120 125

Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu

ES 2 800 873 T3

	130	135	140
5	Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly 145 150 155 160		
10	Ser Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Ala 165 170 175		
15	Lys Gly Glu Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu Arg Ala Cys Gly Thr Arg 180 185 190		
20	Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu 195 200 205		
25	Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Lys Thr 210 215 220		
30	Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys His Ile Pro 225 230 235 240		
35	Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn Asp Ser Asn Ser Thr Gln 245 250 255		
40	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr 260 265 270		
45	Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu 275 280 285		
50	Cys Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu 290 295 300		
55	Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu 305 310 315 320		
60	Lys		

<210> 188
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S3D1-S4D1_aa

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 188

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn Asp Ser Asn Ser Thr Gln	245	250	255
5	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr	260	265	270
10	Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu	275	280	285
15	Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	290	295	300
20	Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu	305	310	315
	Lys			320
25	<210> 189 <211> 321 <212> PRT <213> Secuencia Artificial			
30	<220> <223> Lip-S5D4-S6D4_aa			
35	<220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN			
40	<400> 189			
45	Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val	1	5	10
	Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys	20	25	30
50	Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr	35	40	45
55	Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val	50	55	60
	Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu	65	70	75
60	Asp Asp Thr Asp Ser Ser Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser	85	90	95
65				

ES 2 800 873 T3

	Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln	
	100	105 110
5	Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser	
	115	120 125
10	Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys	
	130	135 140
	Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser	
	145	150 155 160
15	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Gly Lys	
		165 170 175
20	Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu	
		180 185 190
	Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	
25		195 200 205
	Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr	
	210	215 220
30	Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu	
	225	230 235 240
35	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg	
		245 250 255
	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr	
40		260 265 270
	Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu	
	275	280 285
45	Cys Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	
	290	295 300
50	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu	
	305	310 315 320
	Lys	
55		
	<210> 190	
	<211> 321	
	<212> PRT	
60	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S5D1-S6D1_aa	
65	<220>	
	<221> LÍPIDO	

ES 2 800 873 T3

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

<400> 190

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

ES 2 800 873 T3

	Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	
	195 200 205	
5	Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr	
	210 215 220	
10	Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu	
	225 230 235 240	
	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg	
	245 250 255	
15	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr	
	260 265 270	
20	Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu	
	275 280 285	
25	Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	
	290 295 300	
30	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu	
	305 310 315 320	
35	<210> 191	
	<211> 320	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
40	<220>	
	<223> Lip-S2D4-S1D4_aa	
45	<220>	
	<221> LÍPIDO	
	<222> (1)..(1)	
	<223> LIPIDACIÓN	
	<400> 191	
50	Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr	
	1 5 10 15	
55	Arg Glu Cys Gly Thr Lys Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly	
	20 25 30	
60	Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys	
	35 40 45	
65		

ES 2 800 873 T3

	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	
	50						55					60					
5	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ala	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Ala	Leu	Asn	
	65					70					75					80	
	Asp	Thr	Asn	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Ala	Trp	Asp	Ser	
10					85					90					95		
	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	
				100					105					110			
15	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	
			115					120					125				
	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	
20		130					135					140					
	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	
25		145				150					155					160	
	Gly	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Glu	Lys	
					165					170					175		
30	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Cys	Gly	Thr	Arg	Leu	
				180					185					190			
	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	
35			195					200					205				
	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Thr	Thr	
		210					215					220					
40	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys	
		225				230					235					240	
	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	
45					245					250					255		
	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	
				260					265					270			
50	Thr	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asp	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Cys	
			275					280					285				
	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Gly	
55		290					295					300					
	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Lys	Leu	Asp	Glu	Ile	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys	
60		305				310					315					320	

<210> 192

<211> 320

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Lip-S2D1-S1D1_aa

<220>

5 <221> LÍPIDO

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

<400> 192

10

Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr
1 5 10 15

15

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

20

Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys
35 40 45

25

Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu Glu Val Lys Cys Gly Thr Val Thr
50 55 60

Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn
65 70 75 80

30

Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser
85 90 95

35

Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln
100 105 110

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

40

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

45

Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser
145 150 155 160

Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys

50

55

60

65

ES 2 800 873 T3

					165					170					175	
5	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu
				180					185					190		
	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val
10			195					200					205			
	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys	Thr	Thr
		210					215					220				
15	Leu	Val	Val	Lys	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys
	225					230					235					240
	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala
20					245					250					255	
	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile
				260					265					270		
25	Thr	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asp	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asn
			275					280					285			
30	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Gly
		290					295					300				
	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Lys	Leu	Asp	Glu	Ile	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys
35		305				310					315					320
40	<210> 193 <211> 321 <212> PRT <213> Secuencia Artificial															
45	<220> <223> Lip-S4D4-S3D4_aa															
50	<220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN															
55	Cys	Ser	Ser	Phe	Asn	Ala	Lys	Gly	Glu	Leu	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Leu
	1				5					10					15	
60	Arg	Ala	Cys	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly
				20					25					30		
65																

ES 2 800 873 T3

	Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr	35	40	45
5	Leu Ala Ala Asp Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val	50	55	60
10	Leu Ser Lys His Ile Pro Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn	65	70	75
	Asp Ser Asn Ser Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser	85	90	95
15	Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn	100	105	110
20	Ile Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser	115	120	125
	Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp	130	135	140
25	Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser	145	150	155
30	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Asp Lys	165	170	175
	Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu	180	185	190
35	Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	195	200	205
40	Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr	210	215	220
45	Lys Leu Thr Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser	225	230	235
	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro	245	250	255
50	Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr	260	265	270
55	Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	275	280	285
	Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu	290	295	300
60	Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu	305	310	315
65	Lys			320

<210> 194
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Lip-S4D1-S3D1_aa

10

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

15

<400> 194

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

20

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

25

Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr
 35 40 45

30

Leu Ala Ala Asp Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Val
 50 55 60

Leu Ser Lys His Ile Pro Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn
 65 70 75 80

35

Asp Ser Asn Ser Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser
 85 90 95

40

Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn
 100 105 110

Ile Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser
 115 120 125

45

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

50

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser	
	145	150 155 160
5	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Asp Lys	
		165 170 175
10	Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu	
		180 185 190
15	Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	
		195 200 205
20	Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr	
		210 215 220
25	Lys Leu Thr Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser	
		225 230 235 240
30	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro	
		245 250 255
35	Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr	
		260 265 270
40	Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	
		275 280 285
45	Asn Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu	
		290 295 300
50	Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Cys Ala Ala Leu	
		305 310 315 320
55	Lys	
60	<210> 195	
	<211> 321	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Lip-S6D4-S5D4_aa	
	<220>	
	<221> LÍPIDO	
	<222> (1)..(1)	
	<223> LIPIDACIÓN	
	<400> 195	

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser	245	250	255
5	Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr	260	265	270
10	Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	275	280	285
15	Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	290	295	300
20	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu	305	310	315
	Lys			
25	<210> 196 <211> 321 <212> PRT <213> Secuencia Artificial			
30	<220> <223> Lip-S6D1-S5D1_aa			
35	<220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN			
40	Cys Ser Ser Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val	1	5	10
45	Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly	20	25	30
50	Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr	35	40	45
55	Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val	50	55	60
60	Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu	65	70	75
65	Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp	85	90	95

ES 2 800 873 T3

	Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys	
	100	105 110
5	Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp	
	115	120 125
10	Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu	
	130	135 140
15	Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly	
	145	150 155 160
20	Ser Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu	
	165	170 175
25	Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg	
	180	185 190
30	Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys Thr Gly Lys Ala Lys Glu	
	195	200 205
35	Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys	
	210	215 220
40	Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile	
	225	230 235 240
45	Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Thr Asp Ser Ser	
	245	250 255
50	Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr	
	260	265 270
55	Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	
	275	280 285
60	Asp Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	
	290	295 300
65	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu	
	305	310 315 320
	Lys	
	<210> 197	
	<211> 320	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Lip-S1D4-S2D1_aa	
	<220>	
	<221> LÍPIDO	

ES 2 800 873 T3

<222> (1)..(1)

<223> LIPIDACIÓN

<400> 197

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

ES 2 800 873 T3

	195	200	205
5	Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr 210 215 220		
10	Leu Glu Val Lys Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys 225 230 235 240		
15	Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala 245 250 255		
20	Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile 260 265 270		
25	Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp 275 280 285		
30	Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly 290 295 300		
35	Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys 305 310 315 320		
40	<210> 198 <211> 320 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <223> Lip-S1D1-S2D4_aa <220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN <400> 198		
45	Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr 1 5 10 15		
50	Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly 20 25 30		
55	Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys 35 40 45		
60	Val Ala Asn Asp Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Cys Gly Thr Val Thr 50 55 60		
65			

ES 2 800 873 T3

	Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn	65	70	75	80
5	Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser	85	90	95	
10	Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp	100	105	110	
15	Leu Val Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser	115	120	125	
20	Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp	130	135	140	
25	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys	145	150	155	160
30	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys	165	170	175	
35	Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Cys Gly Thr Lys Leu	180	185	190	
40	Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val	195	200	205	
45	Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr	210	215	220	
50	Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala Lys	225	230	235	240
55	Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln Ala	245	250	255	
60	Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile	260	265	270	
65	Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Cys	275	280	285	
	Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly	290	295	300	
	Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys	305	310	315	320
	<210> 199				
	<211> 321				
	<212> PRT				
	<213> Secuencia Artificial				
	<220>				
	<223> Lip-S3D4-S4D1_aa				

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

5

<400> 199

10

Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr
 1 5 10 15

Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly
 20 25 30

15

Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr
 35 40 45

20

Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Thr Glu Gly Thr Val
 50 55 60

25

Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu
 65 70 75 80

Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys
 85 90 95

30

Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys
 100 105 110

35

Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn
 115 120 125

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

40

Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly
 145 150 155 160

45

Ser Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Ala
 165 170 175

50

Lys Gly Glu Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu Arg Ala Asn Gly Thr Arg
 180 185 190

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu	
	195	200 205
5	Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Lys Thr	
	210	215 220
10	Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Val Leu Ser Lys His Ile Pro	
	225	230 235 240
15	Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn Asp Ser Asn Ser Thr Gln	
	245	250 255
20	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr	
	260	265 270
25	Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu	
	275	280 285
30	Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu	
	290	295 300
35	Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Cys Asn Ala Leu	
	305	310 315 320
40	Lys	
45	<210> 200	
	<211> 321	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> Lip-S3D1-S4D4_aa	
55	<220>	
	<221> LÍPIDO	
	<222> (1)..(1)	
	<223> LIPIDACIÓN	
60	<400> 200	
65	Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr	
	1	5 10 15
70	Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly	
	20	25 30
75	Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr	

ES 2 800 873 T3

	35	40	45	
5	Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Thr Cys Gly Thr Val 50 55 60 80			
10	Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu 65 70 75 80			
15	Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys 85 90 95			
20	Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys 100 105 110			
25	Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn 115 120 125			
30	Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu 130 135 140			
35	Ala Glu Leu Cys Ala Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly 145 150 155 160			
40	Ser Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Ala 165 170 175			
45	Lys Gly Glu Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu Arg Ala Cys Gly Thr Arg 180 185 190			
50	Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu 195 200 205			
55	Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Lys Thr 210 215 220			
60	Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys His Ile Pro 225 230 235 240			
65	Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn Asp Ser Asn Ser Thr Gln 245 250 255			
70	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr 260 265 270			
75	Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu 275 280 285			
80	Cys Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu 290 295 300			
85	Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu 305 310 315 320			
90	Lys			

<210> 201
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Lip-S5D4-S6D1_aa

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

<400> 201

Cys Ser Ser Phe Asn Glu Lys Gly Glu Ile Ser Glu Lys Thr Ile Val
 1 5 10 15

Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Lys
 20 25 30

Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr
 35 40 45

Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val
 50 55 60

Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu
 65 70 75 80

Asp Asp Thr Asp Ser Ser Gly Asn Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser
 85 90 95

Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Arg Thr Lys Thr Lys Gln
 100 105 110

Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asp Ser
 115 120 125

Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys
 130 135 140

ES 2 800 873 T3

	Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser
	145 150 155 160
5	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Gly Lys
	165 170 175
10	Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu
	180 185 190
15	Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val
	195 200 205
20	Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr
	210 215 220
25	Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu
	225 230 235
30	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg
	245 250 255
35	Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr
	260 265 270
40	Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu
	275 280 285
45	Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
	290 295 300
50	Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Cys Asn Ala Leu
	305 310 315 320
55	Lys
60	<210> 202
	<211> 321
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
65	<220>
	<223> Lip-S5D1-S6D4_aa
	<220>
	<221> LÍPIDO
	<222> (1)..(1)
	<223> LIPIDACIÓN
	<400> 202

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

[illegible]

ES 2 800 873 T3

	Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln	
	100	105 110
5	Leu Val Phe Thr Lys Gln Cys Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser	
	115	120 125
10	Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp	
	130	135 140
	Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser	
	145	150 155 160
15	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Glu Lys	
		165 170 175
20	Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu	
		180 185 190
	Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	
	195	200 205
25	Leu Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Thr Thr	
	210	215 220
30	Leu Val Val Lys Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys	
	225	230 235 240
	Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala	
35		245 250 255
	Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile	
	260	265 270
40	Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Asn	
	275	280 285
45	Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly	
	290	295 300
	Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Cys Asn Ala Leu Lys	
50	305	310 315 320
55	<210> 204	
	<211> 320	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Lip-S2D1-S1D4_aa	
	<220>	
	<221> LÍPIDO	
	<222> (1)..(1)	
	<223> LIPIDACIÓN	
65	<400> 204	

ES 2 800 873 T3

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

ES 2 800 873 T3

	Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys	225	230	235	240
5	Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala	245	250	255	
10	Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile	260	265	270	
15	Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Cys	275	280	285	
20	Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly	290	295	300	
25	Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys	305	310	315	320
30	<210> 205 <211> 321 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <223> Lip-S4D4-S3D1_aa <220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN <400> 205				
40	Cys Ser Ser Phe Asn Ala Lys Gly Glu Leu Ser Glu Lys Thr Ile Leu	1	5	10	15
45	Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Ser Asp Gly	20	25	30	
50	Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr	35	40	45	
55	Leu Ala Ala Asp Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val	50	55	60	
60	Leu Ser Lys His Ile Pro Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn	65	70	75	80
65	Asp Ser Asn Ser Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser				

ES 2 800 873 T3

	85	90	95
5	Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn 100 105 110		
10	Ile Val Phe Thr Lys Glu Cys Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser 115 120 125		
15	Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp 130 135 140		
20	Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser 145 150 155 160		
25	Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Asp Lys 165 170 175		
30	Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu 180 185 190		
35	Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val 195 200 205		
40	Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr 210 215 220		
45	Lys Leu Thr Val Thr Cys Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser 225 230 235 240		
50	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro 245 250 255		
55	Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr 260 265 270		
60	Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu 275 280 285		
65	Asn Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu 290 295 300		
	Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Cys Ala Ala Leu 305 310 315 320		
	Lys		
	<210> 206 <211> 321 <212> PRT <213> Secuencia Artificial		
	<220> <223> Lip-S4D1-S3D4_aa		

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

5

<400> 206

10

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

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

15

Thr Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Ala Leu Glu Gly Thr
 35 40 45

20

Leu Ala Ala Asp Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val Val
 50 55 60

25

Leu Ser Lys His Ile Pro Asn Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Asn
 65 70 75 80

Asp Ser Asn Ser Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser
 85 90 95

30

Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn
 100 105 110

35

Ile Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser
 115 120 125

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

40

Glu Leu Cys Asn Ala Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser
 145 150 155 160

45

Gly Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Phe Asn Asp Lys
 165 170 175

50

Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu
 180 185 190

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Glu Tyr Thr Glu Ile Lys Asn Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val	
	195 200 205	
5	Leu Lys Gly Phe Ala Leu Glu Gly Thr Leu Thr Asp Gly Gly Glu Thr	
	210 215 220	
10	Lys Leu Thr Val Thr Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser	
	225 230 235 240	
15	Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Glu Thr Thr Pro	
	245 250 255	
20	Ala Asp Lys Lys Thr Gly Glu Trp Lys Ser Asp Thr Ser Thr Leu Thr	
	260 265 270	
25	Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Pro Lys Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu	
	275 280 285	
30	Cys Thr Ile Thr Val Gln Asn Tyr Asn Arg Ala Gly Asn Ala Leu Glu	
	290 295 300	
35	Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Ala Glu Leu Lys Ala Ala Leu	
	305 310 315 320	
40	Lys	
45	<210> 207 <211> 321 <212> PRT <213> Secuencia Artificial <220> <223> Lip-S6D4-S5D1_aa <220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN <400> 207	
50	Cys Ser Ser Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val	
	1 5 10 15	
55	Arg Ala Cys Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly	
	20 25 30	
60	Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr	
	35 40 45	
65		

ES 2 800 873 T3

	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	
	50						55					60					
5	Val	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Leu	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Ala	Ala	Leu	
	65					70					75					80	
10	Asp	Asp	Ser	Asp	Thr	Thr	Arg	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	
					85					90					95		
15	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Gln	Lys	Thr	Lys	
				100					105					110			
20	Asn	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Arg	Tyr	Asp	
			115					120					125				
25	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	
		130					135					140					
30	Lys	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	
	145				150						155					160	
35	Ser	Gly	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Glu	
					165					170					175		
40	Lys	Gly	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	
				180					185					190			
45	Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Lys	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
			195				200						205				
50	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	
		210					215					220					
55	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Cys	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	
	225					230					235					240	
60	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	
					245					250					255		
65	Gly	Asn	Lys	Lys	Ser	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
			260						265					270			
70	Ile	Ser	Lys	Asn	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	
			275					280					285				
75	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	
					290			295				300					
80	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	
	305					310					315					320	
85	Lys																

<210> 208
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Lip-S6D1-S5D4_aa

10

<220>
 <221> LÍPIDO
 <222> (1)..(1)
 <223> LIPIDACIÓN

15

<400> 208

Cys Ser Ser Phe Asn Gly Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val
 1 5 10 15

20

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

25

Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr
 35 40 45

30

Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Cys Gly Thr Val
 50 55 60

Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Ala Ala Leu
 65 70 75 80

35

Asp Asp Ser Asp Thr Thr Arg Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp
 85 90 95

40

Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys
 100 105 110

Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Arg Tyr Asp
 115 120 125

45

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

50

55

60

65

ES 2 800 873 T3

	Lys	Glu	Leu	Cys	Asn	Ala	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	145	150	155	160
5	Ser	Gly	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Asn	Glu	165	170	175	
10	Lys	Gly	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Cys	Gly	Thr	Arg	180	185	190	
15	Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Lys	Thr	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	195	200	205	
20	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	210	215	220	
25	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	225	230	235	240
30	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	245	250	255	
35	Gly	Asn	Lys	Lys	Ser	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	260	265	270	
40	Ile	Ser	Lys	Asn	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	275	280	285	
45	Cys	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Asn	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	290	295	300	
50	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu	Lys	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	305	310	315	320
55	Lys																			
60	<210>	209																		
65	<211>	266																		
	<212>	PRT																		
	<213>	Secuencia Artificial																		
	<220>																			
	<223>	B. afzelii (cepa K78; OspA de serotipo 2) aa 17-273, secuencia eliminada de la señal de lipidación, etiqueta His del extremo C-terminal																		
	<400>	209																		
	Cys	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Ala	Ser	Val	1	5	10	15

ES 2 800 873 T3

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

<210> 210

<211> 268

60 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> B. burgdorferi

65

<220>

ES 2 800 873 T3

<221> LÍPIDO
<222> (1)..(1)
<223> LIPIDACIÓN

5

<400> 210

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

ES 2 800 873 T3

	Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser
	195 200 205
5	Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe
	210 215 220
10	Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr
	225 230 235 240
15	Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys
	245 250 255
20	Asn Ala Leu Lys Leu Glu His His His His His His
	260 265
25	<210> 211 <211> 4 <212> PRT <213> Borrelia afzelii
30	<400> 211
35	Cys Lys Gln Asn 1
40	<210> 212 <211> 257 <212> PRT <213> Secuencia Artificial
45	<220> <223> OspA quimérica Serotipo1/Serotipo 2
50	<220> <221> LÍPIDO <222> (1)..(1) <223> LIPIDACIÓN
55	<400> 212
60	Cys Ala Gln Lys Gly Ala Glu Ser Ile Gly Ser Val Ser Val Asp Leu
	1 5 10 15
65	Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys Asn Gly
	20 25 30
70	Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys Gly Thr
	35 40 45
75	Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys Thr Asn
	50 55 60

ES 2 800 873 T3

	Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln Thr Thr	65	70	75	80
5	Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val	85	90	95	
10	Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly	100	105	110	
15	Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu	115	120	125	
20	Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Tyr Val Leu	130	135	140	
25	Lys Asn Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Thr Thr Leu	145	150	155	160
	Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Met Asn Ile Ser Lys Ser	165	170	175	
30	Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr	180	185	190	
35	Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser	195	200	205	
40	Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr	210	215	220	
	Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr	225	230	235	240
45	Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys Leu	245	250	255	
50	Glu				
	<210> 213				
	<211> 149				
	<212> PRT				
	<213> Borrelia garinii				
55	<400> 213				
60	Phe Asn Asp Lys Gly Lys Leu Ser Glu Lys Val Val Thr Arg Ala Asn	1	5	10	15
65					

ES 2 800 873 T3

	Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Glu Ile Gln Asn Asp Gly Ser Gly Lys	
	20 25 30	
5	Ala Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala	
	35 40 45	
10	Asp Gly Glu Thr Lys Leu Thr Val Glu Ala Gly Thr Val Thr Leu Ser	
	50 55 60	
15	Lys Asn Ile Ser Glu Ser Gly Glu Ile Thr Val Glu Leu Lys Asp Thr	
	65 70 75 80	
20	Glu Thr Thr Pro Ala Asp Lys Lys Ser Gly Thr Trp Asp Ser Lys Thr	
	85 90 95	
25	Ser Thr Leu Thr Ile Ser Lys Asn Ser Gln Lys Thr Lys Gln Leu Val	
	100 105 110	
30	Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asn Thr Ala Gly	
	115 120 125	
35	Thr Lys Leu Glu Gly Ser Pro Ala Glu Ile Lys Asp Leu Glu Ala Leu	
	130 135 140	
40	Lys Ala Ala Leu Lys	
	145	
45	<210> 214	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
50	<220>	
	<223> cebador de pcr	
55	<400> 214	
	catgctcttg atcctgttta 20	
60	<210> 215	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
65	<220>	
	<223> Etiqueta His C-terminal	
	<400> 215	
70	Gly Leu Glu His His His His His His	
	1 5	
75	<210> 216	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
80	<220>	
	<223> cebador de pcr	

<400> 216
cccatttctc catctatctc 20

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende el polipéptido con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 190; o cualquier variante funcional de dicha secuencia de aminoácidos
 - con una identidad de secuencia de al menos 80 %, con mayor preferencia al menos 85 %, incluso con mayor preferencia al menos 90 %, con la máxima preferencia al menos 95 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO: 190, y
 - con una diferencia en la capacidad protectora (Apc) entre la variante funcional y el control placebo (negativo) de al menos 50 %, específicamente al menos 60 %, preferentemente, al menos 70 %, con mayor preferencia al menos 80 %, incluso con mayor preferencia 90 %, incluso con mayor preferencia 95 %, con la máxima preferencia al menos 95 %.
2. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 que consiste en Lip-S5D1-S6D1 (SEQ ID NO: 190).
3. Un ácido nucleico que codifica el polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2.
4. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 3.
5. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 3 o el vector como se define en la reivindicación 4, en donde dicha célula huésped es preferentemente *E. coli*.
6. Un proceso para producir una célula que expresa el polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que comprende transformar o transfectar una célula huésped adecuada con el vector de conformidad con la reivindicación 4.
7. Un método para producir el polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por** las siguientes etapas:
 - a) introducir un vector que codifica el polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2 en una célula huésped,
 - b) cultivar la célula huésped en condiciones que permitan la expresión de dicho polipéptido,
 - c) homogeneizar dicha célula huésped, y
 - d) someter el homogeneizado de la célula huésped a etapas de purificación.
8. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2 y/o un ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 3 y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende L-metionina.
10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8 o 9, que comprende, además, al menos un antígeno adicional derivado de una especie de *Borrelia* que causa la borreliosis de Lyme.
11. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 que comprende, además, al menos un antígeno adicional, en donde el antígeno adicional es de un patógeno transmitido por garrapatas, en donde el patógeno transmitido por garrapatas se selecciona del grupo que comprende *Borrelia hermsii*, *Borrelia parkeri*, *Borrelia duttoni*, *Borrelia miyamotoi*, *Borrelia turicatae*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia australis*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia helvetica*, *Rickettsia parkeri*, *Francisella tularensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia sennetsu*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Coxiella burnetii* y *Borrelia lonestari*, virus de encefalitis transmitido por garrapatas (TBEV), virus de la fiebre de Colorado transmitido por garrapatas (CTFV), virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV), virus de la enfermedad forestal de Kyasanur (KFDV), virus de Powassan, virus de Heartland, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk (OHFV) y *Babesia* spp.
12. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizada porque** comprende, además, una sustancia inmunoestimuladora, preferentemente seleccionada del grupo que consiste en polímeros policatiónicos, específicamente péptidos policatiónicos, oligodesoxinucleótidos inmunoestimuladores (ODN), específicamente oligo(dIdC)₁₃ (SEQ ID NO: 32), péptidos que contienen al menos dos motivos LysLeuLys, específicamente el péptido KLKLLLLLKLK (SEQ ID NO: 33), compuestos neuroactivos, específicamente la hormona de crecimiento humano, hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, adyuvantes completo o incompleto de Freund, o combinaciones de estos.
13. La composición farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde dicha composición farmacéutica es una vacuna.
14. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2 o la composición farmacéutica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 para usar como un medicamento, particularmente como una vacuna.

15. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2 o la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13 para usar en un método de tratamiento o prevención de una infección por *Borrelia*, particularmente una infección por *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. andersoni*, *B. bavariensis*, *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi* o *B. sinica*, preferentemente, una infección por *B. burgdorferi* s.s., *B. afzelii* o *B. garinii*.

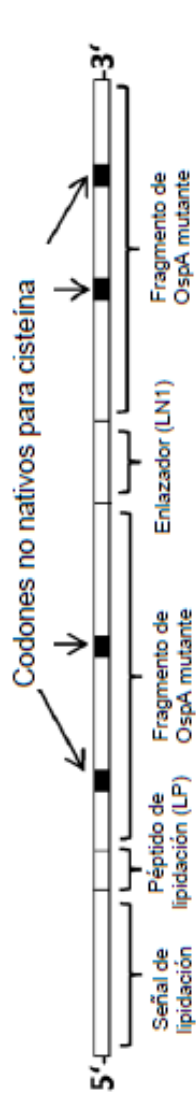
10

Figura 1

ST3 (17-274)	(1)	1	60
ST1 (17-273)	(1)		
ST4 (17-273)	(1)		
ST5 (17-273)	(1)		
ST6 (17-274)	(1)		
ST2 (17-273)	(1)		
Consenso			
ST3 (17-274)	(61)	61	120
ST1 (17-273)	(61)		
ST4 (17-273)	(61)		
ST5 (17-273)	(61)		
ST6 (17-274)	(61)		
ST2 (17-273)	(61)		
Consenso			
ST3 (17-274)	(121)	121	180
ST1 (17-273)	(121)		
ST4 (17-273)	(121)		
ST5 (17-273)	(121)		
ST6 (17-274)	(121)		
ST2 (17-273)	(121)		
Consenso			
ST3 (17-274)	(181)	181	240
ST1 (17-273)	(180)		
ST4 (17-273)	(180)		
ST5 (17-273)	(181)		
ST6 (17-274)	(181)		
ST2 (17-273)	(180)		
Consenso			
ST3 (17-274)	(241)	241	258
ST1 (17-273)	(240)		
ST4 (17-273)	(240)		
ST5 (17-273)	(240)		
ST6 (17-274)	(241)		
ST2 (17-273)	(240)		
Consenso			

Figura 2

A. Ácido nucleico que codifica un heterodímero de polipéptido de OspA mutante:



Traducción

B. Polipéptido intermedio:



Modificación post-traduccion

C. Polipéptido final lipidado:

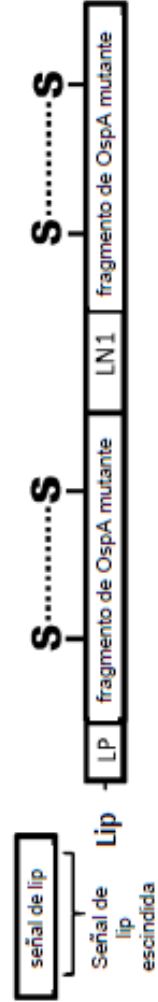


Figura 3

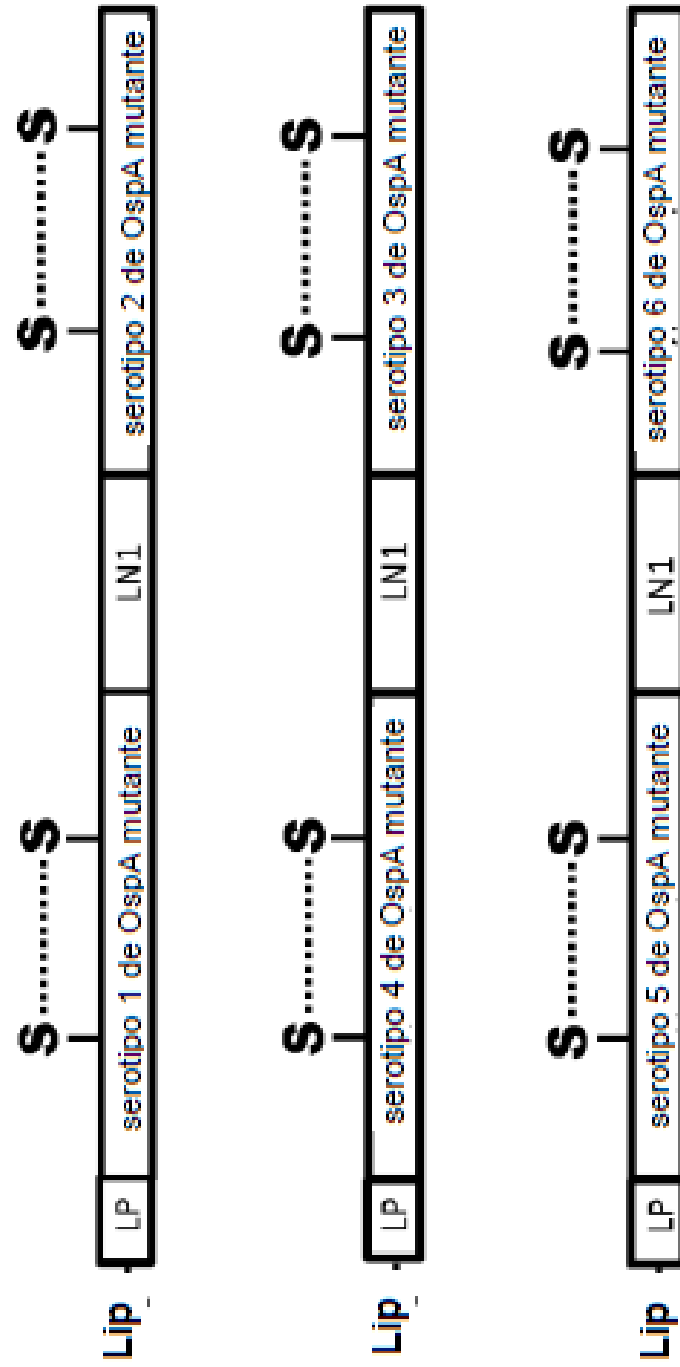


Figura 4

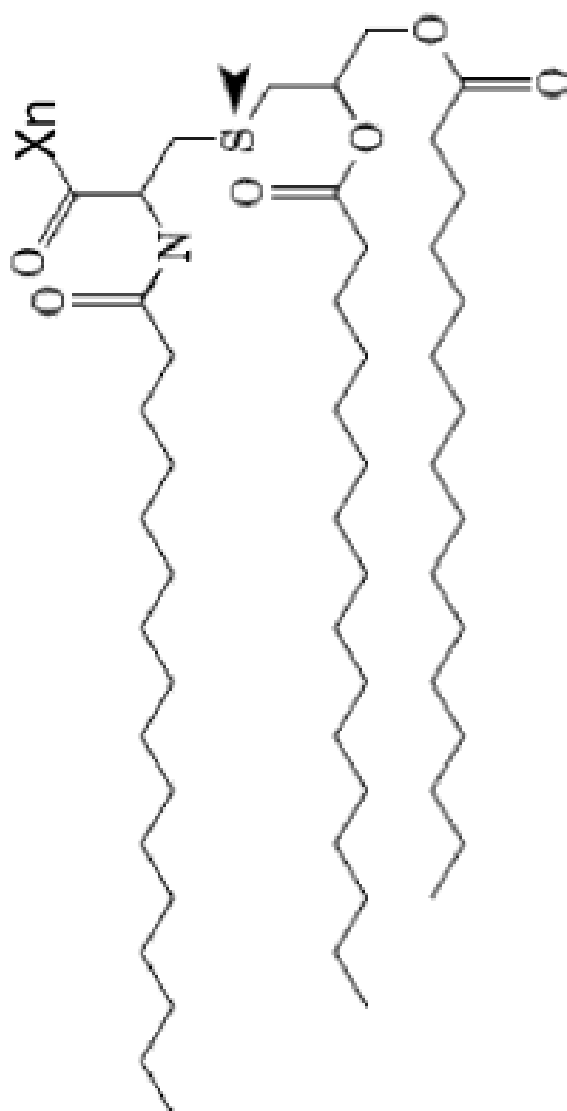


Figura 5

