

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 501**

51 Int. Cl.:

C12P 17/12	(2006.01) C12P 7/24	(2006.01)
C12N 15/52	(2006.01) C12P 7/42	(2006.01)
C12N 15/53	(2006.01) C12P 7/44	(2006.01)
C12N 15/60	(2006.01)	
C12N 15/63	(2006.01)	
C12N 9/02	(2006.01)	
C12N 9/06	(2006.01)	
C12N 9/88	(2006.01)	
C12P 13/00	(2006.01)	
C12P 13/22	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2015 PCT/CA2015/050542**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15192233**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2015 E 15810408 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3158073**

54 Título: **Composiciones y métodos para preparar (s)-norcoclaurina y (s)-norlaudanosolina e intermedios de síntesis de las mismas**

30 Prioridad:

19.06.2014 US 201462014367 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2020

73 Titular/es:

**WILLOW BIOSCIENCES INC. (100.0%)
3655-36th Street NW
Calgary, AB T2L 1Y8, CA**

72 Inventor/es:

FACCHINI, PETER JAMES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 765 501 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

Composiciones y métodos para preparar (s)-norcoclorina y (s)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas

Campo de la divulgación

Las composiciones y métodos que se desvelan en el presente documento se refieren a metabolitos secundarios y procesos para fabricar los mismos. Más en particular, la presente divulgación se refiere a (S)-norcoclorina y (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas y métodos para fabricar (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas.

Antecedentes de la divulgación

Los siguientes párrafos se proporcionan a modo de antecedentes de la presente divulgación. Sin embargo, no son una admisión de que ninguna de las cosas que se analizan en los mismos sea técnica anterior o parte del conocimiento de expertos en la materia.

Las vías bioquímicas de los organismos vivos se clasifican habitualmente como parte del metabolismo primario o parte del metabolismo secundario. Las vías que son parte del metabolismo primario de una célula viva están implicadas en el catabolismo para la producción de energía o en el anabolismo para la producción de componentes básicos para la célula. Por otro lado, los metabolitos secundarios son producidos por las células vivas y pueden carecer de cualquier función anabólica o catabólica obvia. Sin embargo, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que muchos metabolitos secundarios son útiles en muchos aspectos, incluyendo, por ejemplo, como agentes terapéuticos.

El metabolito secundario (S)-norcoclorina es producido por la adormidera (*Papaver somniferum*) y por otros miembros principalmente de las familias de plantas papaveráceas, ranunculáceas, berberidáceas y menispermáceas. No se ha descubierto (S)-norlaudanolina en la naturaleza, pero es estructuralmente similar a la (S)-norcoclorina y puede sintetizarse usando el mismo conjunto de enzimas naturales. Puede usarse (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas como materia prima para fabricar compuestos alcaloides que son útiles como compuestos medicinales, así como drogas o estimulantes recreativos. Los ejemplos de dichos compuestos alcaloides incluyen los analgésicos narcóticos codeína y morfina, los agentes antimicrobianos sanguinerina y berberina, los relajantes musculares papaverina y (+)-tubocurarina, y el supresor de la tos y posible fármaco antineoplásico noscapina.

Actualmente, pueden recogerse (S)-norcoclorina y determinados intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina de fuentes naturales, tales como la adormidera. Como alternativa, estos compuestos pueden prepararse de forma sintética. La (S)-norlaudanolina puede prepararse de forma sintética. Sin embargo, los métodos de fabricación existentes para la (S)-norcoclorina, la (S)-norlaudanolina y los intermedios de síntesis de las mismas tienen rendimientos bajos de (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis y/o son caros. Además, los métodos de fabricación sintéticos habitualmente conducen a grandes volúmenes de materiales de desecho, tales como disolventes orgánicos y catalizadores metálicos. Por tanto, existe en la técnica la necesidad de métodos mejorados para la síntesis de (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas.

Sumario de la divulgación

Los siguientes párrafos tienen por objeto presentar al lector la descripción más detallada a continuación y no definir ni limitar la materia objeto reivindicada de la presente divulgación.

La presente divulgación se refiere al metabolito secundario (S)-norcoclorina, al compuesto no natural (S)-norlaudanolina y a intermedios de síntesis de los mismos, así como a métodos de preparación de (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas. La presente divulgación se refiere adicionalmente a determinadas enzimas capaces de catalizar reacciones que dan como resultado la conversión de determinados intermedios de síntesis para formar (S)-norcoclorina y/o (S)-norlaudanolina.

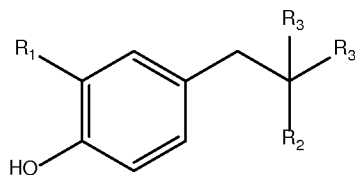
En consecuencia, la presente invención proporciona, en al menos un aspecto, al menos una realización de preparación de (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina que comprende:

- (a) proporcionar al menos un precursor de la vía de la (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina seleccionado entre un derivado de L-tirosina; y
- (b) poner en contacto el precursor de la vía de la (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina con NCS y, opcionalmente, MAO, en condiciones de reacción que permitan la catálisis del precursor de la vía de la (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina para formar (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina;

y

en donde el derivado de L-tirosina tiene la fórmula química (I):

(I)



en donde R₁ representa hidrógeno o hidroxilo;
 en donde R₂ representa hidrógeno; y
 en donde R₃ representa un grupo amino -(NH₂); y
 en donde R₃' representa un átomo de hidrógeno, a condición de que R₁ represente hidroxilo; o
 en donde R₃ y R₃' tomados juntos, forman un grupo carbonilo; y

en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ. ID. NO: 96; y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone como SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34 y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina que comprende:

(a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende como componentes unidos operativamente:

- (i) una secuencia de ácido nucleico que codifica NCS y, opcionalmente, MAO; y
- (ii) una o más secuencias de ácido nucleico capaces de controlar la expresión en una célula hospedadora;

(b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora y cultivar la célula hospedadora para producir NCS y, opcionalmente, MAO, y para producir una o más de (S)-norcoclaurina (S)-norlaudanosolina, o uno de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina;

(c) recuperar (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina;

en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ.ID. NO: 96; y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone como SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34; y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar NCS y, opcionalmente, MAO, que comprende:

(a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende como componentes unidos operativamente:

- (i) una o más secuencias de ácido nucleico que codifican NCS y, opcionalmente, MAO; y
- (ii) una o más secuencias de ácido nucleico capaces de controlar la expresión en una célula hospedadora;

(b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora y cultivar la célula hospedadora para producir NCS y, opcionalmente, MAO;

(c) recuperar NCS y, opcionalmente, MAO, de la célula hospedadora;

en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ.ID. NO. 96; y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34; y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina que consiste en: dopamina; 4-hidroxifenilacetaldehído; y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y que comprende:

(a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende

(i) una o más secuencias de ácido nucleico complementarias con todo o una porción del ARNm sintetizado mediante la secuencia de ácido nucleico que codifica los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en NCS y, opcionalmente, MAO; y

(ii) uno o más elementos capaces de controlar la transcripción de la secuencia de ácido nucleico complementaria, en donde la secuencia quimérica de ácido nucleico es capaz de producir un ARN antisentido complementario con todo o una porción del ARNm de la secuencia de ácido nucleico que codifica NCS y, opcionalmente, MAO;

- (b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora;
- (c) cultivar la célula hospedadora para producir el ARN antisentido e inhibir la síntesis de NCS y, opcionalmente, MAO, y para producir uno o más de un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolina, o un precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolina seleccionado entre el grupo de intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolina y precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolina que consiste en: dopamina; y 4-hidroxifenilacetaldehído; y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y
- (d) recuperar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o un intermedio de síntesis de (S)-norlaudanolina que consiste en dopamina; 4-hidroxifenilacetaldehído; y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ.ID. NO: 96; y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone como SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34; y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

En realizaciones preferidas de la invención, el derivado de L-tirosina es dopamina; 4-hidroxifenilacetaldehído; o 3,4-dihidroxifenilacetaldehído.

La presente divulgación proporciona al menos una realización de preparación de (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolina y cada uno de los siguientes intermedios de síntesis: tiramina, dopamina, L-DOPA, 4-hidroxifenilacetaldehído y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído. En consecuencia, la presente divulgación proporciona adicionalmente:

(I) al menos una realización de preparación de (S)-norcoclaurina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto L-tirosina con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas TYR, DODC, TYDC, MAO y NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en (S)-norcoclaurina.

(II) al menos una realización de preparación de dopamina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto L-tirosina con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas TYR y DODC en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en dopamina.

(III) al menos una realización de preparación de 4-hidroxifenilacetaldehído que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto L-tirosina con cantidades catalíticas de enzimas TYDC y MAO en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en 4-hidroxifenilacetaldehído; y

(IV) al menos una realización de preparación de L-DOPA que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto L-tirosina con cantidades catalíticas de la enzima TYR en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en L-DOPA;

(V) al menos una realización de preparación de tiramina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto L-tirosina con cantidades catalíticas de la enzima TYDC en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en tiramina;

(VI) al menos una realización de preparación de (S)-norlaudanolina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y

(b) poner en contacto L-tirosina con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas TYR, DODC, MAO y NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en (S)-norlaudanósolina; y

5 (VII) al menos una realización de preparación de 3,4-dihidroxi-fenilacetaldehído que comprende:

(a) proporcionar L-tirosina; y

10 (b) poner en contacto L-tirosina con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas TYR, DODC y MAO en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en 3,4-dihidroxi-fenilacetaldehído.

En un aspecto adicional más, la presente divulgación proporciona en al menos una realización, las realizaciones mencionadas anteriormente en donde la enzima, o mezclas que comprenden cantidades catalíticas de enzimas, según sea el caso, y los intermedios de síntesis (S)-norcoclorina y/o (S)-norlaudanósolina se juntan en condiciones de reacción *in vitro*. En otra realización, la enzima, o mezclas que comprenden cantidades catalíticas de enzimas, según sea el caso, y los intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina y/o (S)-norlaudanósolina se juntan en condiciones de reacción *in vivo*.

La presente divulgación proporciona adicionalmente en forma sustancialmente pura (S)-norcoclorina y (S)-norlaudanósolina y los siguientes intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina y/o (S)-norlaudanósolina: L-DOPA; dopamina; tiramina; 4-hidroxifenilacetaldehído y 3,4-hidroxifenilacetaldehído.

Otras características y ventajas de la presente divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debería comprenderse, sin embargo, que la descripción detallada, aunque indica implementaciones preferidas de la divulgación, se proporcionan solamente a modo de ilustración.

Breve descripción de los dibujos

Para una mejor comprensión de las diversas realizaciones de ejemplo que se describen en el presente documento y para mostrar más claramente cómo pueden realizarse estas diversas realizaciones, se hará referencia, a modo de ejemplo, a las figuras adjuntas que muestran al menos una realización de ejemplo y las figuras se describirán ahora brevemente. Debe comprenderse que las figuras del presente documento se proporcionan solo con fines ilustrativos y no tienen por objeto limitar la presente divulgación.

La FIG. 1 representa una vía de síntesis para la fabricación de (S)-norcoclorina e intermedios de síntesis de la misma. Se incluyen las estructuras químicas de los intermedios de síntesis y enzimas capaces de catalizar la conversión química de los intermedios de síntesis.

La FIG. 2 representa una vía de síntesis para la fabricación de (S)-norlaudanósolina e intermedios de síntesis de la misma. Se incluyen las estructuras químicas de los intermedios de síntesis y enzimas capaces de catalizar la conversión química de los intermedios de síntesis.

La FIG. 3 representa las estructuras químicas para (S)-norcoclorina (FIG. 3F), (S)-norlaudanósolina (FIG. 3H) y los siguientes intermedios de síntesis de las mismas: L-tirosina (FIG. 3A); tiramina (FIG. 3B); L-DOPA (FIG. 3C); dopamina (FIG. 3E); 4-hidroxifenilacetaldehído (FIG. 3D); y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído (FIG. 3G), respectivamente.

La FIG. 4 representa fragmentos de secuencia de ácido nucleico obtenidos de diversas especies de plantas que codifican múltiples polipéptidos de NCS. Las regiones que codifican NCS están representadas por cuadros de color negro, PSON = *Papaver somniferum*; PBR = *Papaverbracteatum*; CMA = *Chelidonium majus*; CCH = *Chordyalis cheilantifolia*; SDI = *Stylophorum diphyllum*; y ECA = *Eschscholzia californica*.

La FIG. 5 representa una inmunotransferencia que usa anticuerpos anti-marcadores de His que muestra la expresión de polipéptidos de NCS de diversas especies de plantas en *E. coli*. Son secuencias polipeptídicas utilizadas: SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); TFLNCS2 (SEQ.ID. NO: 22); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 17); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); CMANCS1 (SEQ.ID. NO: 53); PBRNCS3 (SEQ.ID. NO: 11); ECANCS1 (SEQ.ID. NO: 18); CCHNCS1 (SEQ.ID. NO: 27); PBRNCS4 (SEQ.ID. NO: 12); CCHNCS5 (SEQ.ID. NO: 31); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); XSINCS1 [SEQ.ID. NO: 41]; y PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42).

La FIG. 6 representa placas TLPC que muestran la producción de norcoclorina en *E. coli* usando diversas secuencias polipeptídicas de NCS intactas (FIG. 6A; FIG. 6B) y secuencias de NCS truncadas FIG. 6C. Son secuencias de NCS intactas utilizadas SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 17); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); y PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42); TFLNCS2 (SEQ.ID. NO: 87); CMANCS1 (SEQ.ID. NO: 85); PBRNCS3 (SEQ.ID. NO: 83); ECANCS1 (SEQ.ID. NO: 56); CCHNCS1 (SEQ.ID. NO: 65); PBRNCS4 (SEQ.ID. NO: 50); CCHNCS5 (SEQ.ID. NO: 92); XSINCS1 (SEQ.ID. NO: 93). Son secuencias truncadas TFLNCSΔ19 (SEQ.ID. NO: 112); TFLNCS2Δ25 (SEQ.ID. NO: 109); CMANCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 105); PBRNCS3Δ25 (SEQ.ID. NO: 107); ECANCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 106); CCHIVCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 103); PBRNCS4Δ25 (SEQ.ID. NO: 108); CCHNCSΔ25 (SEQ.ID. NO: 104); XSINCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 113).

La FIG. 7 representa una inmunotransferencia que usa anticuerpos anti-marcadores de His que muestra la expresión de polipéptidos de NCS en levadura (FIG. 7A) y placas TLPC que muestran la producción de

norcoclaurina en levadura usando diversos polipéptidos de NCS (FIG. 7B). La expresión se muestra usando polipéptidos TFLNCSΔ19 (SEQ.ID. NO: 112); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 89); PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42); TFLNCS2Δ25 (SEQ.ID. NO: 109); XSINCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 113) y PSONCS2 (SEQ.ID. NO: 111).
 5 PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); y SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14). La producción de norcoclaurina se muestra usando polipéptidos TFLNCSΔ19 (SEQ.ID. NO: 112); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 89); PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42); TFLNCS2Δ25 (SEQ.ID. NO: 109); XSINCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 113) y PSONCS2 (SEQ.ID. NO: 111) PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); CCHNCS2
 10 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); y SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14). Los controles son levadura transformada con un vector que no comprende un gen de NCS ["vector vacío"]; y levadura y *E. coli* que expresan TFLNCS Δ19 (SEQ.ID. NO: 112).

Descripción detallada de la divulgación

A continuación se describirán diversas composiciones y métodos para proporcionar un ejemplo de una realización de cada materia objeto reivindicada. Ninguna realización que se describe a continuación limita ninguna materia objeto reivindicada y ninguna materia objeto reivindicada puede abarcar métodos, procesos, composiciones o sistemas que difieran de los que se describen a continuación. La materia objeto reivindicada no se limita a composiciones o
 20 métodos que tengan todas las características de una composición, método, sistema o proceso cualesquiera que se describen a continuación o características comunes a múltiples o todas las composiciones, sistemas o métodos que se describen a continuación. Es posible que una composición, sistema, método o proceso que se describe a continuación no sea una realización de ninguna materia objeto reivindicada. Cualquier materia objeto desvelada en una composición, sistema, método o proceso que se describa a continuación que no se reivindique en el presente
 25 documento puede ser materia objeto de otro instrumento de protección, por ejemplo, una solicitud de patente continua, y los solicitantes, inventores o propietarios no tienen la intención abandonar, renunciar o dedicar al público ninguna materia objeto por su divulgación en el presente documento.

Definiciones

El término "(S)-norcoclaurina" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto químico que tiene la estructura química representada en la FIG. 3F.

El término "(S)-norlaudanolina" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto químico que
 35 tiene la estructura química representada en la FIG. 3H.

El término "L-tirosina" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto químico que tiene la estructura química representada en la FIG. 3A.

El término "tiramina" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto químico que tiene la estructura química representada en la FIG. 3B.

Los términos "L-DOPA" y "L-3,4-dihidroxifenilalanina", que pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a un compuesto químico que tiene la estructura química representada en la FIG. 3C.

El término "dopamina" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto químico que tiene la estructura química representada en la FIG. 3E.

Los términos "4-hidroxifenilacetaldehído" o "4HPAA", que pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a un compuesto químico que tiene la estructura química representada en la FIG. 3D.

Los términos "3,4-dihidroxifenilacetaldehído" o "3,4DHPAA", que pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a un compuesto químico que tiene la estructura química representada en la FIG. 3G.

Las expresiones "vía de síntesis de (S)-norcoclaurina" y "vía de síntesis de (S)-norlaudanolina", se refieren a la vía metabólica para la síntesis de "(S)-norcoclaurina" representada en la FIG. 1 y "(S)-norlaudanolina" representada en la FIG. 2, respectivamente. Cuando se hace referencia a un primer compuesto químico dentro de las vías de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolina como "corriente arriba" respecto de un segundo compuesto químico en la vía, se entiende en el presente documento que la síntesis del primer compuesto químico precede a la
 60 síntesis del segundo compuesto químico. Por el contrario, cuando se hace referencia a un primer compuesto químico como "corriente abajo" respecto de un segundo compuesto químico en las vías de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolina, se entiende en el presente documento que la síntesis del segundo compuesto químico precede a la síntesis del primer compuesto químico.

Las expresiones "precursor de la vía de la (S)-norcoclaurina" y "precursor de la vía de la (S)-norlaudanolina", como se usan en el presente documento, se refieren a cualquiera de los compuestos químicos en las vías de

síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanოსოლიna que se exponen en la FIG. 3A; la FIG. 3B; la FIG. 3C; la FIG. 3D; la FIG. 3E; y la FIG. 3G; junto con la expresión "intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina", "precursor de la vía de la (S)-norcoclaurina" se refiere a un compuesto sintetizado corriente arriba de un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina.

Las expresiones "intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina" e "intermedio de síntesis de (S)-norlaudanოსოლიna" como se usan en el presente documento se refieren a cualquiera de los compuestos químicos en las vías de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanოსოლიna que se exponen en la FIG. 3B; la FIG. 3C; la FIG. 3D; la FIG. 3E y la FIG. 3G; junto con las expresiones "precursor de la vía de la (S)-norcoclaurina" o "precursor de la vía de la (S)-norlaudanოსოლიna", "intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina" e "intermedio de síntesis de (S)-norlaudanოსოლიna" se refieren a un compuesto sintetizado corriente abajo de un precursor de la vía de la (S)-norcoclaurina o la (S)-norlaudanოსოლიna.

Las expresiones "tirosina hidroxilasa", "polifenol oxidasa" y "TYR", que pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a todas y cada una de las enzimas que comprenden una secuencia de restos de aminoácidos que (i) es sustancialmente idéntica a las secuencias de aminoácidos que constituyen cualquier polipéptido de TYR que se expone en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 98 o (ii) está codificada por una secuencia de ácido nucleico capaz de hibridarse en condiciones al menos moderadamente rigurosas con cualquier secuencia de ácido nucleico que codifique cualquier polipéptido de TYR que se expone en el presente documento, pero para el uso de codones sinónimos.

Las expresiones "tirosina descarboxilasa" y "TYDC", como pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a todas y cada una de las enzimas que comprenden una secuencia de restos de aminoácidos que (i) es sustancialmente idéntica a las secuencias de aminoácidos que constituyen cualquier polipéptido de TYDC que se expone en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 102 o (ii) está codificada por una secuencia de ácido nucleico capaz de hibridarse en condiciones al menos moderadamente rigurosas con cualquier secuencia de ácido nucleico que codifique cualquier polipéptido de TYDC que se expone en el presente documento, pero para el uso de codones sinónimos.

Las expresiones "dihidroxifenilalanina descarboxilasa", "DOPA descarboxilasa" y "DODC", como pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a todas y cada una de las enzimas que comprenden una secuencia de restos de aminoácidos que (i) es sustancialmente idéntica a las secuencias de aminoácidos que constituyen cualquier polipéptido de DODC que se expone en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 100 o (ii) está codificada por una secuencia de ácido nucleico capaz de hibridarse en condiciones al menos moderadamente rigurosas con cualquier secuencia de ácido nucleico que codifique cualquier polipéptido de DODC que se expone en el presente documento, pero para el uso de codones sinónimos.

Las expresiones "monoamino oxidasa" o "MAO", como pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a todas y cada una de las enzimas que comprenden una secuencia de restos de aminoácidos que (i) es sustancialmente idéntica a las secuencias de aminoácidos que constituyen cualquier polipéptido de MAO que se expone en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 96 o (ii) está codificada por una secuencia de ácido nucleico capaz de hibridarse en condiciones al menos moderadamente rigurosas con cualquier secuencia de ácido nucleico que codifique cualquier polipéptido de MAO que se expone en el presente documento, pero para el uso de codones sinónimos.

Las expresiones "norcoclaurina sintasa" y "NCS", como pueden usarse indistintamente en el presente documento, se refieren a todas y cada una de las enzimas que comprenden una secuencia de restos de aminoácidos que (i) es sustancialmente idéntica a las secuencias de aminoácidos que constituyen cualquier polipéptido de NCS que se expone en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 1 a SEQ.ID. NO: 42 o (ii) está codificada por una secuencia de ácido nucleico capaz de hibridarse en condiciones al menos moderadamente rigurosas con cualquier secuencia de ácido nucleico que codifique cualquier polipéptido de NCS que se expone en el presente documento, pero para el uso de codones sinónimos.

La expresión "secuencia de ácido nucleico", como se usa en el presente documento, se refiere a una secuencia de monómeros de nucleósidos o nucleótidos que consiste en bases de origen natural, azúcares y enlaces interazúcar (cadena principal). La expresión también incluye secuencias modificadas o sustituidas que comprenden monómeros de origen no natural o porciones de los mismos. Las secuencias de ácido nucleico de la presente divulgación pueden ser secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) o secuencias de ácido ribonucleico (ARN) y pueden incluir bases de origen natural incluyendo adenina, guanina, citosina, timidina y uracilo. Las secuencias también pueden contener bases modificadas. Los ejemplos de dichas bases modificadas incluyen aza y desaza adenina, guanina, citosina, timidina y uracilo y xantina e hipoxantina.

Las expresiones utilizadas indistintamente en el presente documento "secuencia de ácido nucleico que codifica TYR" y "secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de TYR", se refieren a todas y cada una de las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de TYR, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 97. Las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de TYR incluyen adicionalmente todas y cada una de las

secuencias de ácido nucleico que (i) codifican polipéptidos que son sustancialmente idénticos a las secuencias polipeptídicas de TYR que se exponen en el presente documento; o (ii) se hibridan con cualesquier secuencias de ácido nucleico de TYR que se exponen en el presente documento en condiciones de hibridación al menos moderadamente rigurosas o que se hibridarían con las mismas en condiciones al menos moderadamente rigurosas pero para el uso de codones sinónimos.

Las expresiones utilizadas indistintamente en el presente documento "secuencia de ácido nucleico que codifica TYDC" y "secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de TYDC", se refieren a todas y cada una de las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de TYDC, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 101. Las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de TYDC incluyen adicionalmente todas y cada una de las secuencias de ácido nucleico que (i) codifican polipéptidos que son sustancialmente idénticos a las secuencias polipeptídicas de TYDC que se exponen en el presente documento; o (ii) se hibridan con cualesquier secuencias de ácido nucleico de TYDC que se exponen en el presente documento en condiciones de hibridación al menos moderadamente rigurosas o que se hibridarían con las mismas en condiciones al menos moderadamente rigurosas pero para el uso de codones sinónimos.

Las expresiones utilizadas indistintamente en el presente documento "secuencia de ácido nucleico que codifica MAO" y "secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de MAO", se refieren a todas y cada una de las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de MAO, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 95. Las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de MAO incluyen adicionalmente todas y cada una de las secuencias de ácido nucleico que (i) codifican polipéptidos que son sustancialmente idénticos a las secuencias polipeptídicas de NCS que se exponen en el presente documento; o (ii) se hibridan con cualesquier secuencias de ácido nucleico de MAO que se exponen en el presente documento en condiciones de hibridación al menos moderadamente rigurosas o que se hibridarían con las mismas en condiciones al menos moderadamente rigurosas pero para el uso de codones sinónimos.

Las expresiones utilizadas indistintamente en el presente documento "secuencia de ácido nucleico que codifica NCS" y "secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de NCS", se refieren a todas y cada una de las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de NCS, incluyendo, por ejemplo, SEQ.ID. NO: 43 a SEQ.ID. NO: 80. Las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de NCS incluyen adicionalmente todas y cada una de las secuencias de ácido nucleico que (i) codifican polipéptidos que son sustancialmente idénticos a las secuencias polipeptídicas de NCS que se exponen en el presente documento; o (ii) se hibridan con cualesquier secuencias de ácido nucleico de NCS que se exponen en el presente documento en condiciones de hibridación al menos moderadamente rigurosas o que se hibridarían con las mismas en condiciones al menos moderadamente rigurosas pero para el uso de codones sinónimos.

Por la expresión "sustancialmente idéntico" se entiende que dos secuencias polipeptídicas son preferentemente al menos un 70 % idénticas y más preferentemente son al menos un 85 % idénticas y mucho más preferentemente al menos un 95 % idénticas, por ejemplo, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % idénticas. Con el fin de determinar el porcentaje de identidad entre dos secuencias polipeptídicas, las secuencias de aminoácidos de dichas dos secuencias se alinean, usando, por ejemplo, el método de alineación de Needleman y Wunsch (*J. Mol. Biol.*, 1970, 48: 443), revisado por Smith y Waterman (*Adv. Appl. Math.*, 1981, 2: 482) de manera que se obtenga la coincidencia de orden más alto entre las dos secuencias y se determine el número de aminoácidos idénticos entre las dos secuencias. Se reconocen generalmente en la técnica métodos para calcular el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos e incluyen, por ejemplo, los descritos por Carillo y Lipton (*SIAM J. Applied Math.*, 1988, 48: 1073) y los descritos en *Computational Molecular Biology*, Lesk, e.d. Oxford University Press, Nueva York, 1988, *Biocomputing: Informatics and Genomics Projects*. En general, para dichos cálculos, se emplearán programas informáticos. Los programas informáticos que pueden usarse en este sentido incluyen, pero sin limitación, GCG (Devereux et al., *Nucleic Acids Res.*, 1984, 12: 387) BLASTP, BLASTN y FASTA (Altschul et al., *J. Molec. Biol.*, 1990: 215: 403). Un método particularmente preferido para determinar el porcentaje de identidad entre dos polipéptidos implica el algoritmo Clustal W (Thompson, J D, Higgins, D G y Gibson T J. 1994, *Nucleic Acid Res* 22 (22): 4673-4680 junto con la matriz de puntuación BLOSUM 62 (Henikoff S y Henikoff, J G, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10915-10919 usando una penalización de apertura de hueco de 10 y una penalización de extensión de hueco de 0,1, de manera que la coincidencia de mayor orden se obtiene entre dos secuencias en donde al menos el 50 % de la longitud total de una de las dos secuencias está implicada en la alineación.

Por "condiciones de hibridación al menos moderadamente rigurosas" se quiere decir que se seleccionan condiciones que promueven la hibridación selectiva entre dos moléculas de ácido nucleico complementarias en solución. La hibridación puede producirse en toda o una porción de una molécula de secuencia de ácido nucleico. La porción de hibridación tiene normalmente al menos 15 (por ejemplo 20, 25, 30, 40 o 50) nucleótidos de longitud. Los expertos en la materia reconocerán que la capacidad de un dúplex de ácido nucleico, o híbridos, se determina por la T_f , que en tampones que contienen sodio es función de la concentración del ion sodio y la temperatura ($T_f = 81,5^\circ\text{C} - 16,6 (\text{Log}_{10} [\text{Na}^+] + 0,41(\% (\text{G}+\text{C}) - 600/\text{L}))$ o una ecuación similar). En consecuencia, los parámetros en las condiciones de lavado que determinan la estabilidad del híbrido son la concentración de iones de sodio y la temperatura. Con el fin de identificar moléculas que son similares, pero no idénticas, con una molécula de ácido nucleico conocida, puede suponerse que una falta de coincidencia del 1 % produce una disminución de aproximadamente 1°C de la T_f , por

ejemplo, si se buscan moléculas de ácido nucleico que tienen una identidad >95 %, la temperatura de lavado final se reducirá en aproximadamente 5 °C. En base a estas consideraciones, los expertos en la materia podrán seleccionar fácilmente las condiciones de hibridación apropiadas. En realizaciones preferidas, se seleccionan condiciones de hibridación rigurosas. A modo de ejemplo, pueden emplearse las siguientes condiciones para conseguir una hibridación rigurosa: hibridación a cloruro de sodio 5x/citrato de sodio (SSC)/solución de Denhardt 5x/SDS al 1,0 % a Tf (basada en la ecuación anterior) -5 °C, seguido de un lavado de 0,2 x SSC/SDS al 0,1 % a 60 °C. Las condiciones de hibridación moderadamente rigurosas incluyen una etapa de lavado en 3x SSC a 42 °C. Se entiende, sin embargo, que puede conseguirse una rigurosidad equivalente usando tampones, sales y temperaturas alternativas. Pueden encontrarse directrices adicionales con respecto a condiciones de hibridación en: *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y., 1989, 6.3.1-6.3.6 y en: Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Vol. 3.

El término "quimérico" como se usa en el presente documento en el contexto de secuencias de ácido nucleico se refiere a al menos dos secuencias de ácido nucleico unidas, que no están unidas de forma natural. Las secuencias de ácido nucleico quimérico incluyen secuencias de ácido nucleico unidas de diferentes orígenes naturales. Por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que constituye un promotor de levadura unido a una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína TYR se considera quimérica. Las secuencias de ácido nucleico quimérico también pueden comprender secuencias de ácido nucleico del mismo origen natural, a condición de que no estén unidas de forma natural. Por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que constituye un promotor obtenido de un tipo de célula particular puede estar unida a una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido obtenido a partir de ese mismo tipo de célula, pero normalmente no está unida a la secuencia de ácido nucleico que constituye el promotor. Las secuencias de ácido nucleico quimérico también incluyen secuencias de ácido nucleico que comprenden cualquier secuencia de ácido nucleico de origen natural unida a cualquier secuencia de ácido nucleico de origen no natural.

Las expresiones "sustancialmente puro" y "aislado", como pueden usarse indistintamente en el presente documento, describen un compuesto, por ejemplo, un intermedio de síntesis de vía o un polipéptido, que se ha separado de los componentes que lo acompañan de forma natural. Normalmente, un compuesto es sustancialmente puro cuando al menos un 60 %, más preferentemente al menos un 75 %, más preferentemente al menos un 90 %, un 95 %, un 96 %, un 97 % o un 98 % y mucho más preferentemente al menos un 99 % del material total de interés (en volumen, en peso húmedo o seco o, en porcentaje molar o fracción molar) en una muestra es el compuesto de interés. La pureza puede medirse mediante cualquier método apropiado, por ejemplo, en el caso de polipéptidos, mediante cromatografía, electroforesis en gel o análisis por HPLC.

La expresión "*in vivo*" como se usa en el presente documento para describir métodos de preparación de (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolsolina o intermedios de síntesis de las mismas se refiere a poner en contacto un precursor de la vía de la (S)-norcoclaurina o un precursor de la vía de la (S)-norlaudanolsolina con una enzima capaz de catalizar la conversión de un precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina dentro de una célula viva, incluyendo, por ejemplo, una célula microbiana o una célula vegetal, para formar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o un intermedio de síntesis de (S)-norlaudanolsolina, o para formar (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina.

La expresión "*in vitro*" como se usa en el presente documento para describir métodos de preparación de (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolsolina o intermedios de síntesis de las mismas se refiere a poner en contacto un precursor de la vía de la (S)-norcoclaurina o un precursor de la vía de la (S)-norlaudanolsolina con una enzima capaz de catalizar la conversión de un precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina en un entorno exterior a una célula viva, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, en una placa de micropocillos, un tubo, un matraz, un vaso de precipitados, un tanque, un reactor y similares, para formar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o intermedio de síntesis de (S)-norlaudanolsolina, o para formar (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina.

Debe observarse que términos de grado tales como "sustancialmente", "aproximadamente" y "alrededor" como se usan en el presente documento significan una cantidad razonable de desviación del término modificado de manera que el resultado final no cambie significativamente. Estos términos de grado deben interpretarse como que incluyen una desviación del término modificado si esta desviación no negase el significado del término que modifica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "y/o" tiene por objeto representar un inclusive-o. Es decir, "X y/o Y" significa X o Y o ambos, por ejemplo.

Como ejemplo adicional, "X, Y y/o Z" pretende significar X o Y o Z o cualquier combinación de los mismos.

Implementación general

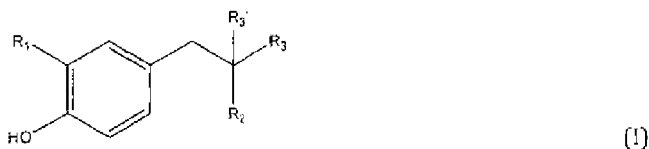
Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, la presente divulgación se refiere a los metabolitos secundarios (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolsolina e intermedios de síntesis de las mismas, así como a métodos de preparación de (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolsolina e intermedios de síntesis de las mismas. La divulgación actual se refiere adicionalmente a determinadas enzimas capaces de catalizar reacciones químicas que

dan como resultado la conversión de intermedios de síntesis de (S)-norcocclaurina y (S)-norlaudanოსოლიna para formar (S)-norcocclaurina y (S)-norlaudanოსოლიna, respectivamente. Los métodos proporcionados en el presente documento representan un medio novedoso y eficiente de fabricación de (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas. Los métodos proporcionados en el presente documento no se basan en la síntesis química y pueden realizarse a escala comercial. Según el conocimiento del inventor, la divulgación actual proporciona por primera vez una metodología para fabricar NCS, (S)-norcocclaurina y (S)-norlaudanოსოლიna usando células de levadura que normalmente no son capaces de sintetizar (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanოსოლიna. Dichas células pueden usarse como fuente de donde puede extraerse (S)-norcocclaurina y/o (S)-norlaudanოსოლიna económicamente. La (S)-norcocclaurina y/o la (S)-norlaudanოსოლიna producidas de acuerdo con la presente divulgación son útiles, entre otras cosas, en la fabricación de composiciones farmacéuticas.

En consecuencia, la presente divulgación proporciona al menos una realización de preparación de (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna o un intermedio de síntesis de las mismas que comprende:

- (a) proporcionar al menos un precursor biosintético de (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanოსოლიna seleccionado entre L-tirosina o un primer derivado de L-tirosina; y
- (b) poner en contacto el precursor biosintético de (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanოსოლიna con al menos una de las enzimas seleccionadas entre el grupo de enzimas que consiste en (i) TYR; (ii) TYDC; (iii) DODC; (iv) MAO; y (v) NCS en condiciones de reacción que permitan la catálisis del precursor biosintético de (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanოსოლიna para formar (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna o un intermedio de síntesis de las mismas, en donde el intermedio de síntesis es un segundo derivado de L-tirosina;

y
en donde el primer y el segundo derivado de L-tirosina tienen la fórmula química (I):



- en donde R₁ representa hidrógeno o hidroxilo;
 en donde R₂ representa hidrógeno o un grupo amino -(NH₂); y
 en donde R₃ representa un grupo carboxilo -(COOH) o un grupo amino -(NH₂);
 en donde R₃' representa un átomo de hidrógeno; o
 R₃ y R₃' tomados juntos, forman un grupo carbonilo.

En realizaciones preferidas de la divulgación, el primer y/o el segundo derivado de L-tirosina es L-DOPA; tiramina; dopamina; 4-hidroxifenilacetaldehído o 3,4-dihidroxifenilacetaldehído.

Síntesis de (S)-norcocclaurina

En una realización de la presente divulgación, se proporciona un método de preparación de (S)-norcocclaurina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto L-tirosina con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYR; (ii) TYDC; (iii) DODC; (iv) MAO; y (v) NCS; en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en (S)-norcocclaurina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcocclaurina que comprende:

- (a) proporcionar L-DOPA y L-tirosina; y
- (b) poner en contacto la L-DOPA y la L-tirosina con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYDC; (ii) DODC; (iv) MAO; y (iv) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-DOPA y L-tirosina en (S)-norcocclaurina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcocclaurina que comprende:

- (a) proporcionar dopamina y L-tirosina; y
- (b) poner en contacto la dopamina y la L-tirosina con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYDC; (ii) MAO; y (iii) NCS; en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de dopamina y L-tirosina en (S)-norcocclaurina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcocclaurina que comprende:

- (a) proporcionar dopamina y tiramina; y
- (b) poner en contacto dopamina y tiramina con cantidades catalíticas de las enzimas (i) MAO y (ii) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de dopamina y tiramina en (S)-norcoclorina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcoclorina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina y tiramina; y
- (b) poner en contacto dopamina y tiramina con cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYR, (ii) DODC; (iii) MAO y (iv) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina y tiramina en (S)-norcoclorina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcoclorina que comprende:

- (a) proporcionar L-DOPA y tiramina; y
- (b) poner en contacto L-DOPA y tiramina con cantidades catalíticas de las enzimas (i) DODC; (ii) MAO y (iii) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-DOPA y tiramina en (S)-norcoclorina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcoclorina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina y 4-hidroxifenilacetaldehído; y
- (b) poner en contacto L-tirosina y 4-hidroxifenilacetaldehído con cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYR; (ii) DODC y (iii) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina y 4-hidroxifenilacetaldehído en (S)-norcoclorina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcoclorina que comprende:

- (a) proporcionar L-DOPA y 4-hidroxifenilacetaldehído; y
- (b) poner en contacto L-DOPA y 4-hidroxifenilacetaldehído con cantidades catalíticas de las enzimas (i) DODC y (iii) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-DOPA y 4-hidroxifenilacetaldehído en (S)-norcoclorina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norcoclorina que comprende:

- (a) proporcionar dopamina y 4-hidroxifenilacetaldehído; y
- (b) poner en contacto la dopamina y el 4-hidroxifenilacetaldehído con cantidades catalíticas de la enzima NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de dopamina y 4-hidroxifenilacetaldehído en (S)-norcoclorina.

Las realizaciones anteriores de la divulgación para preparar (S)-norcoclorina se ilustran adicionalmente en la Tabla A.

Las reacciones anteriores pueden realizarse en condiciones *in vivo* o *in vitro* como se detalla a continuación en el presente documento.

Síntesis de dopamina

En una realización de la divulgación, se proporciona un método de preparación de dopamina. En consecuencia, se proporciona un método de preparación de dopamina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto la L-tirosina, con una mezcla de enzimas que comprenda cantidades catalíticas de las enzimas (i) DODC; y (ii) TYR en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en dopamina;

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de dopamina que comprende:

- (a) proporcionar L-DOPA; y
- (b) poner en contacto la L-DOPA con cantidades catalíticas de la enzima DODC en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-DOPA en dopamina.

Las reacciones anteriores pueden realizarse en condiciones *in vivo* o *in vitro* como se detalla a continuación en el presente documento.

Síntesis de 4-hidroxifenilacetaldehído

En una realización de la divulgación, se proporciona un método de preparación de 4-hidroxifenilacetaldehído. En consecuencia, se proporciona un método de preparación de 4-hidroxifenilacetaldehído que comprende:

- 5 (a) proporcionar L-tirosina; y
 (b) poner en contacto la L-tirosina con cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYDC y (ii) MAO en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en 4-hidroxifenilacetaldehído.

10 En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de 4-hidroxifenilacetaldehído que comprende:

- (a) proporcionar tiramina; y
 (b) poner en contacto la tiramina con cantidades catalíticas de la enzima MAO en condiciones de reacción que
15 permitan una conversión química catalizada por enzimas de tiramina en 4-hidroxifenilacetaldehído.

La reacción anterior puede realizarse en condiciones *in vivo* o *in vitro* como se detalla a continuación en el presente documento.

20 Síntesis de L-DOPA

En una realización de la divulgación, se proporciona un método de preparación de L-DOPA. En consecuencia, se proporciona un método de preparación de L-DOPA que comprende:

- 25 (a) proporcionar tirosina; y
 (b) poner en contacto la L-tirosina con cantidades catalíticas de la enzima TYR en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina para formar L-DOPA.

La reacción anterior puede realizarse en condiciones *in vivo* o *in vitro* como se detalla a continuación en el presente documento.

30 Síntesis de tiramina

En una realización de la divulgación, se proporciona un método de preparación de tiramina. En consecuencia, se proporciona un método de preparación de tiramina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
 (b) poner en contacto la L-tirosina con cantidades catalíticas de la enzima TYDC en condiciones de reacción que
40 permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina para formar tiramina.

La reacción anterior puede realizarse en condiciones *in vivo* o *in vitro* como se detalla a continuación en el presente documento.

45 Síntesis de (S)-norlaudanosolina

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norlaudanosolina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
 (b) poner en contacto la L-tirosina con cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYR; (ii) DODC; (iii) MAO y (iv)
50 NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en (S)-norlaudanosolina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norlaudanosolina que comprende:

- 55 (a) proporcionar L-DOPA; y
 (b) poner en contacto la L-DOPA con cantidades catalíticas de las enzimas (i) DODC; (ii) MAO y (iii) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-DOPA en (S)-norlaudanosolina.

60 En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norlaudanosolina que comprende:

- (a) proporcionar dopamina; y
 (b) poner en contacto la dopamina con cantidades catalíticas de las enzimas (i) MAO y (ii) NCS en condiciones
de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de dopamina en (S)-norlaudanosolina;

65 En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norlaudanosolina que comprende:

- (a) proporcionar dopamina y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y
- (b) poner en contacto la dopamina y el 3,4-dihidroxifenilacetaldehído con cantidades catalíticas de la enzima NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de dopamina y 4-hidroxifenilacetaldehído en (S)-norlaudanosolina,

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norlaudanosolina que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y
- (b) poner en contacto la L-tirosina y el 3,4-dihidroxifenilacetaldehído con cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYR; (ii) DODC y (iii) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina y 4-hidroxifenilacetaldehído en (S)-norlaudanosolina.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de (S)-norlaudanosolina que comprende:

- (a) proporcionar L-DOPA y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y
- (b) poner en contacto la L-DOPA y el 3,4-dihidroxifenilacetaldehído con cantidades catalíticas de las enzimas (i) DODC y (ii) NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-DOPA y 4-hidroxifenilacetaldehído en (S)-norlaudanosolina.

Las realizaciones anteriores de la divulgación para preparar (S)-norlaudanosolina se ilustran adicionalmente en la Tabla B.

Las reacciones anteriores pueden realizarse en condiciones *in vivo* o *in vitro* como se detalla a continuación en el presente documento.

Síntesis de 3,4-dihidroxifenilacetaldehído

En una realización de la divulgación, se proporciona un método de preparación de 3,4-dihidroxifenilacetaldehído. En consecuencia, se proporciona un método de preparación de 3,4-dihidroxifenilacetaldehído que comprende:

- (a) proporcionar L-tirosina; y
- (b) poner en contacto la L-tirosina con cantidades catalíticas de las enzimas (i) TYR; (ii) DODC; y (iii) MAO en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-tirosina en 3,4-dihidroxifenilacetaldehído.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de 3,4-dihidroxifenilacetaldehído que comprende:

- (a) proporcionar L-DOPA; y
- (b) poner en contacto la L-DOPA con cantidades catalíticas de las enzimas (i) DODC; y (ii) MAO en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de L-DOPA en 3,4-dihidroxifenilacetaldehído.

En una realización adicional, se proporciona un método de preparación de 3,4-dihidroxifenilacetaldehído que comprende:

- (a) proporcionar dopamina; y
- (b) poner en contacto la dopamina con cantidades catalíticas de la enzima MAO en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de dopamina en 3,4-dihidroxifenilacetaldehído.

La reacción anterior puede realizarse en condiciones *in vivo* o *in vitro* como se detalla a continuación en el presente documento.

Producción *in vitro* de (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanosolina e intermedios de síntesis de las mismas

De acuerdo con la presente divulgación, se ponen en contacto precursores de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina y/o intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina con cantidades catalíticas de una o más de las enzimas TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de precursores de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina y/o intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina en condiciones de reacción *in vitro*. En dichas condiciones de reacción *in vitro*, los constituyentes de la reacción inicial se proporcionan en forma más o menos pura y se mezclan en condiciones que permitan que las reacciones químicas requeridas, tras la catálisis enzimática, transcurran sustancialmente. Las formas sustancialmente puras de los precursores de síntesis iniciales de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina y/o intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina pueden sintetizarse químicamente o aislarse de fuentes naturales incluyendo *Papaver somniferum* y otros miembros

de las familias de plantas papaveráceas, ranunculáceas, berberidáceas y menispermáceas que comprenden dichos compuestos según se desee. Los miembros adecuados de las papaveráceas incluyen, pero sin limitación, especies que pertenecen al género *Papaver*; *Argemone*; *Corydalis*; *Chelidonium*; *Eschscholzia*; *Glaucium*; *Romeria*; *Sanguinaria*; y *Stylophorum*. Dichas especies que pueden ser capaces de producir (S)-norcoclaurina, incluyen, pero sin limitación, especies de plantas seleccionadas entre *Argemone mexicana*; *Chelidonium majus*; *Corydalis bulbosa*; *Corydalis cava*; *Chordyalis cheilanthifolia*; *Corydalis ochotensis*; *Corydalis ophiocarpa*; *Corydalis platycarpa*; *Corydalis saxicola*; *Corydalis tuberosa*; *Eschscholzia californica*; *Glaucium flavum*; *Papaver armeniacum*; *Papaver bracteatum*; *Papaver cylindricum*; *Papaver decaisnei*; *Papaver fugax*; *Papaver oreophyllum*; *Papaver orientale*; *Papaver paeonifolium*; *Papaver persicum*; *Papaver pseudo-orientale*; *Papaver rhoeas*; *Papaver rhopalotheca*; *Papaver setigerum*; *Papaver somniferum*; *Papaver tauricum*; *Papaver triniaefolium*; *Romeria carica*; *Sanguinaria canadensis*; *Stylophorum diphyllum*. Los miembros adecuados de las ranunculáceas incluyen, pero sin limitación, especies que pertenecen al género *Thalictrum*; *Hydrastis*; *Nigella*; *Coptis* y *Xanthoriza*. Dichas especies que pueden ser capaces de producir (S)-norcoclaurina, incluyen, pero sin limitación, especies de plantas seleccionadas entre: *Thalictrum flavum*; *Hydrastis canadensis*; *Nigella sativa*; *Coptis japonica* y *Xanthoriza simplicissima*. Los miembros adecuados de las berberidáceas incluyen, pero sin limitación, especies que pertenecen al género *Berberis*; *Mahonia*; *Jeffersonia* y *Nandina*. Dichas especies que pueden ser capaces de producir (S)-norcoclaurina, incluyen, pero sin limitación, especies de plantas seleccionadas entre *Berberis thunbergii*; *Mahonia aquifolium*; *Jeffersonia diphylla* y *Nandina domestica*. Los miembros adecuados de las menispermáceas, incluyen, pero sin limitación, especies de plantas seleccionadas entre: *Menispermum*, *Cocculus*, *Tinospora* y *Cissempeles*. Dichas especies que pueden ser capaces de producir (S)-norcoclaurina, incluyen, pero sin limitación, especies de plantas seleccionadas entre *Menispermum canadense*; *Cocculus trilobus*; *Tinospora cordifolia* y *Cissempeles mucronata*. Todas las especies de plantas mencionadas anteriormente pueden ser capaces de producir precursores de la vía de síntesis de la norcoclaurina y/o intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina.

De acuerdo con el presente documento, pueden aislarse formas más o menos puras de las enzimas de fuentes naturales, especies microbianas y las especies de plantas mencionadas anteriormente, incluyendo *Papaver somniferum* o pueden prepararse de forma recombinante. Por tanto, en el presente documento se proporciona un método adicional para preparar una enzima seleccionada entre el grupo de enzimas que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS que comprende:

(a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende como componentes unidos operativamente:

(i) una o más secuencias de ácido nucleico que codifican uno o más de los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS; y
(ii) una o más secuencias de ácido nucleico capaces de controlar la expresión en una célula hospedadora;

(b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora y cultivar la célula hospedadora para producir uno o más de los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS; y

(c) recuperar TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS de la célula hospedadora.

En realizaciones preferidas, las enzimas son polipéptidos que tienen una secuencia de polipéptidos representada por SEQ.ID. NO: 98 (TYR); SEQ.ID. NO: 100 (DODC); SEQ.ID. NO: 102 (TYDC); SEQ.ID. NO: 96 (MAO); y SEQ.ID. NO: 1 a SEQ.ID. NO: 42 (NCS).

El crecimiento de las células hospedadoras conduce a la producción de TYR; DODC; TYDC; MAO y/o NCS. Los polipéptidos posteriormente pueden recuperarse, aislarse y separarse de otros componentes de la célula hospedadora mediante una diversidad de diferentes técnicas de purificación de proteínas incluyendo, por ejemplo, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de exclusión por tamaño, cromatografía de afinidad, cromatografía de interacción hidrofóbica, cromatografía de fase inversa, filtración en gel, etc. Pueden encontrarse directrices generales adicionales con respecto a la purificación de proteínas, por ejemplo, en: Cutler, P. *Protein Purification Protocols*, Humana Press, 2004, segunda ed. Por tanto, pueden obtenerse preparaciones sustancialmente puras de los polipéptidos de TYR; DODC; TYDC; MAO y/o NCS. Pueden prepararse combinaciones y mezclas de los polipéptidos de TYR; DODC; TYDC; MAO y NCS y seleccionarse en consecuencia, y todas y se incluye específicamente cada una de las combinaciones de las enzimas que se exponen en el presente documento.

De acuerdo con el presente documento, se ponen en contacto precursores de la vía de síntesis de la norcoclaurina o intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina con cantidades catalíticas de una o más de las enzimas TYR; DODC; TYDC; MAO y/o NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de los precursores de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina y/o intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanosolina. En realizaciones preferidas, los agentes se ponen en contacto entre sí y se mezclan para formar una mezcla. En realizaciones preferidas, la mezcla es una mezcla acuosa que comprende agua y, opcionalmente, más agentes adicionales para facilitar la catálisis enzimática, incluyendo agentes tamponadores, sales, agentes modificadores del pH, así como cofactores, por ejemplo, NAD⁺ y NADP⁺. La reacción puede realizarse a un intervalo de temperaturas diferentes. En realizaciones preferidas, la reacción se realiza a una

temperatura entre aproximadamente 18 °C y 37 °C. Tras completar la reacción *in vitro* pueden obtenerse (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina o intermedios de síntesis de las mismas en forma más o menos pura. Se observa que en realizaciones de la presente divulgación donde la síntesis de (S)-norlaudanolina requiere que una porción del sustrato de dopamina disponible se convierta en 3,4-DHPAA y una porción se usa para acoplarse a 3,4-DHPAA con el fin de producir (S)-norlaudanolina en presencia de NCS, la actividad de MAO puede regularse con el fin de obtener un equilibrio estequiométrico de ambos sustratos de NCS. Dicha regulación puede conseguirse, por ejemplo, a nivel transcripcional o traduccional.

Producción *in vivo* de (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas

De acuerdo con la presente divulgación los precursores de la vía de síntesis de la (S)-norcoclorina y/o los intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina se ponen en contacto con cantidades catalíticas de una o más de las enzimas TYR; DODC; TYDC; MAO; y/o NCS en condiciones de reacción que permitan una conversión química catalizada por enzimas de los precursores de síntesis de (S)-norcoclorina y (S)-norlaudanolina y los intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina y (S)-norlaudanolina en condiciones de reacción *in vivo*. En dichas condiciones de reacción *in vivo*, las células vivas se modifican de manera que producen (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina o intermedios de síntesis de las mismas. En determinadas realizaciones, las células vivas son microorganismos, incluyendo células bacterianas y células fúngicas. En otras realizaciones, las células vivas son organismos multicelulares, incluyendo plantas.

En una realización, las células vivas se seleccionan para que sean células hospedadoras capaces de producir al menos uno de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina de la presente divulgación, pero incapaces de producir (S)-norcoclorina o una o más de (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina o intermedios de síntesis de la presente divulgación. Dichas células incluyen, sin limitación, bacterias, levaduras, otras células fúngicas, células vegetales o células animales. Por tanto, a modo de ejemplo solamente, una célula hospedadora puede ser una célula hospedadora de levadura capaz de producir L-tirosina, pero no dopamina, (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina. Con el fin de modular dichas células hospedadoras de manera que produzcan (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina o intermedios de síntesis de las mismas, una o más de las enzimas seleccionadas entre el grupo de enzimas que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO y NCS de acuerdo con el presente documento pueden introducirse heterológamente y expresarse en las células hospedadoras.

En otras realizaciones, las células vivas producen de forma natural uno o más de los precursores de síntesis de (S)-norcoclorina y (S)-norlaudanolina, y/o intermedios de síntesis de los mismos, y/o (S)-norcoclorina, y/o (S)-norlaudanolina de la presente divulgación, sin embargo, las células vivas se modulan de manera que los niveles de uno o más de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina y (S)-norlaudanolina, o (S)-norcoclorina y/o (S)-norlaudanolina producidos en las células se modulen, con respecto a los niveles producidos por las células sin la introducción heteróloga de ninguna de las enzimas mencionadas anteriormente en dichas células vivas.

Con el fin de producir (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina o un intermedio de síntesis de (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina, se proporciona en el presente documento un método adicional para preparar (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina y/o uno o más de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina seleccionados entre el grupo de intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina que consiste en: tiramina; L-DOPA; 4-hidroxifenilacetaldéhid, 3,4-dihidroxifenilacetaldéhid; y dopamina que comprende:

(a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende como componentes unidos operativamente:

(i) una o más secuencias de ácido nucleico que codifican uno o más de los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC, MAO; y NCS; y

(ii) una o más secuencias de ácido nucleico capaces de controlar la expresión en una célula hospedadora;

(b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora y cultivar la célula hospedadora para producir el polipéptido seleccionado entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS y para producir una o más de (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina o uno de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina; y

(c) recuperar (S)-norcoclorina, (S)-norlaudanolina o un intermedio de síntesis de (S)-norcoclorina o (S)-norlaudanolina.

En algunas realizaciones, las secuencias de ácido nucleico pueden aislarse de las especies de plantas mencionadas anteriormente, incluyendo *Papaver somniferum*, o de especies microbianas. En realizaciones preferidas, las secuencias de ácido nucleico se seleccionan entre las secuencias de ácido nucleico que se exponen en el presente documento como una o más de SEQ. ID. NO: 43 a SEQ. ID. NO.: 80; SEQ. ID. NO: 95; SEQ. ID. NO: 97; SEQ. ID. NO: 99; o SEQ. ID. NO: 101. En determinadas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica TYR, DODC, TYDC, MAO o NCS puede contener múltiples secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de TYR, DODC, TYDC, MAO o NCS, por ejemplo, 2, 3, 4 o 5 secuencias de ácido nucleico. Las secuencias de ácido nucleico específicas que codifican múltiples secuencias de NCS que pueden usarse de acuerdo con el presente

documento incluyen SEQ. ID. NO: 80; SEQ. ID. NO: 48; SEQ. ID. NO: 51; SEQ. ID. NO: 53; SEQ. ID. NO: 54; SEQ. ID. NO: 65; SEQ. ID. NO: 66; SEQ. ID. NO: 55; y SEQ. ID. NO: 57. Será evidente para los expertos en la materia que una secuencia de ácido nucleico que codifica menos regiones codificantes de NCS (por ejemplo, 1 región codificante, 2 regiones codificantes, 3 regiones codificantes, 4 regiones codificantes, 5 regiones codificantes o 6 regiones codificantes) que las proporcionadas por la región codificante múltiple que contiene secuencias de ácido nucleico puede aislarse de las secuencias de ácido nucleico mencionadas anteriormente. En este sentido, la FIG. 4 identifica las regiones codificantes de NCS de cada una de estas secuencias de ácido nucleico. Además, puede seleccionarse una única región codificante, por ejemplo, una de las regiones codificantes que se muestran en la FIG. 4 y se usa para preparar multímeros (por ejemplo, un homo-dímero, homo-trímero, homo-tetrámero, homo-pentámero u homo-hexámero). En otras realizaciones, pueden seleccionarse y combinarse dos o más regiones codificantes, del mismo o diferentes organismos, para preparar multímeros (por ejemplo, un hetero-dímero, hetero-trímero, hetero-tetrámero, hetero-pentámero o hetero-hexámero). Se observa adicionalmente que puede usarse una secuencia de ácido nucleico que codifica formas de longitud completa o truncadas de TYR, DODC, TYDC, MAO y NSC, por ejemplo, los péptidos señal N-terminales, que representan normalmente no más de hasta 30 aminoácidos, pueden retirarse de los extremos N, como se proporciona en o SEQ. ID. NO: 103 - SEQ. ID. NO: 110. Como se ilustra en el Ejemplo 3, las secuencias truncadas pueden proporcionar niveles más significativos de norcoclaurina que la secuencia intacta y, por tanto, pueden usarse en realizaciones preferidas de la presente divulgación. El polipéptido o polipéptidos mencionados anteriormente en el presente documento se seleccionan de acuerdo con el intermedio o intermedios de síntesis específicos de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanოსოლიна, o (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanოსოლიна que se desea obtener. Por tanto, a modo de ejemplo no limitante, si se desea preparar (S)-norcoclaurina, puede introducirse en una célula hospedadora capaz de producir L-tirosina, una secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora que codifique los polipéptidos TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS (es decir, una secuencia de ácido nucleico que comprende SEQ.ID. NO: 97 (TYR); SEQ.ID. NO: 99 (DODC); SEQ.ID. NO: 101 (TYDC); SEQ.ID. NO: 95 (MAO); y una de SEQ.ID. NO: 43 - SEQ.ID. NO: 80 (NCS).

Se observa adicionalmente que en determinadas realizaciones de la presente divulgación, la secuencia de ácido nucleico quimérico puede codificar múltiples polipéptidos de TYR, DODC, TYDC; MAO; y/o NCS. Por tanto, en determinadas realizaciones de la presente divulgación, la secuencia de ácido nucleico quimérico puede codificar adicionalmente, un segundo; segundo y tercer; segundo, tercer y cuarto; segundo, tercer, cuarto y quinto; o un segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto polipéptido seleccionado entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO y NCS. En realizaciones donde se proporcionan secuencias de ácido nucleico quimérico que codifican múltiples polipéptidos, cada una de las secuencias de ácido nucleico adicionales y/o los polipéptidos pueden ser idénticos o no idénticos. Son secuencias de ácido nucleico que pueden usarse de acuerdo con estas realizaciones CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 66); CMANCS1 (SEQ.ID. NO: 85); CCHNCS1 (SEQ.ID. NO: 65); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 90); y PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 94) (de los cuales la expresión y la producción de (S)-norcoclaurina se muestran en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3, respectivamente) y PBRNCS2 (SEQ.ID. NO: 48), SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 89) y CMANCS2 (SEQ.ID. NO: 54).

De acuerdo con el presente documento, la secuencia de ácido nucleico que codifica TYR; DODC; TYDC; MAO; y/o NCS está unida a una secuencia de ácido nucleico capaz de controlar la expresión de TYR; DODC; TYDC; MAO; y/o NCS en una célula hospedadora. En consecuencia, la presente divulgación también proporciona una secuencia de ácido nucleico que codifica TYR; DODC; TYDC; MAO; y/o NCS unido a un promotor capaz de controlar la expresión en una célula hospedadora. Las secuencias de ácido nucleico capaces de controlar la expresión en células hospedadoras que pueden usarse en el presente documento incluyen cualquier promotor transcripcional capaz de controlar la expresión de polipéptidos en células hospedadoras. En general, se usan promotores obtenidos de células bacterianas cuando se selecciona un hospedador bacteriano de acuerdo con el presente documento, mientras que se usará un promotor fúngico cuando se selecciona un hospedador fúngico, se usará un promotor vegetal cuando se selecciona una célula vegetal, etc. Los elementos de ácido nucleico adicionales capaces de controlar la expresión en una célula hospedadora incluyen terminadores transcripcionales, potenciadores y similares, todos los cuales pueden incluirse en las secuencias de ácido nucleico quimérico de la presente divulgación.

De acuerdo con la presente divulgación, las secuencias de ácido nucleico quimérico que comprenden un promotor capaz de controlar la expresión en la célula hospedadora unido a una secuencia de ácido nucleico que codifica TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS, pueden integrarse en un vector de expresión recombinante que garantiza una buena expresión en la célula hospedadora. En consecuencia, la presente divulgación incluye un vector de expresión recombinante que comprende en la dirección 5' a 3' de la transcripción como componentes unidos operativamente:

- (i) una secuencia de ácido nucleico capaz de controlar la expresión en una célula hospedadora; y
- (ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS,

en donde el vector de expresión es adecuado para la expresión en una célula hospedadora. La expresión "adecuado para la expresión en una célula hospedadora" significa que el vector de expresión recombinante comprende la secuencia de ácido nucleico quimérico de la presente divulgación unida a elementos genéticos necesarios para conseguir la expresión en una célula hospedadora. Los elementos genéticos que pueden incluirse en el vector de expresión a este respecto incluyen una región de terminación transcripcional, una o más secuencias de ácido nucleico que codifican genes marcadores, uno o más orígenes de replicación y similares. En realizaciones

preferidas, el vector de expresión comprende adicionalmente elementos genéticos necesarios para la integración del vector o una porción del mismo en el genoma de la célula hospedadora, por ejemplo, si se usa una célula hospedadora vegetal, las secuencias de los bordes izquierdo y derecho de ADN-T que facilitan la integración en el genoma nuclear de la planta.

De acuerdo con la presente divulgación, el vector de expresión puede contener adicionalmente un gen marcador. Los genes marcadores que pueden usarse de acuerdo con la presente divulgación incluyen todos los genes que permiten la distinción de células transformadas de células no transformadas, incluyendo todos los genes marcadores seleccionables y detectables. Un gen marcador puede ser un marcador de resistencia tal como un marcador de resistencia a antibióticos contra, por ejemplo, kanamicina o ampicilina. Los marcadores seleccionables que pueden emplearse para identificar transformantes a través de inspección visual incluyen β -glucuronidasa (GUS) (Patentes de los EE.UU. N.º 5.268.463 y 5.599.670) y proteína verde fluorescente (GFP) (Niedz et al., 1995, *Plant Cell Rep.*, 14: 403).

Una célula hospedadora que puede usarse de manera particularmente conveniente es *Escherichia coli*. La preparación de los vectores de *E. coli* puede realizarse usando técnicas habitualmente conocidas tales como digestión de restricción, ligadura, gelectroforesis, secuenciación de ADN, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otras metodologías. Hay disponible una amplia diversidad de vectores de clonación para realizar las etapas necesarias para preparar un vector de expresión recombinante. Entre los vectores con un sistema de replicación funcional en *E. coli*, se encuentran vectores tales como pBR322, la serie de vectores pUC, la serie de vectores M13 mp, pBluescript etc. Normalmente, estos vectores de clonación contienen un marcador que permite la selección de células transformadas. Pueden introducirse secuencias de ácido nucleico en estos vectores y los vectores pueden introducirse en *E. coli* preparando células competentes, electroporación o usando otras metodologías bien conocidas para un experto en la materia. Puede cultivarse *E. coli* en un medio apropiado, tal como medio Luria-Broth, y recogerse. Pueden recuperarse fácilmente vectores de expresión recombinantes de las células tras la recogida y la lisis de las células. Adicionalmente, pueden encontrarse directrices generales con respecto a la preparación de vectores recombinantes y el crecimiento de organismos recombinantes en, por ejemplo: Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001, Tercera Ed.

Se incluyen adicionalmente en la presente divulgación una célula hospedadora en donde célula hospedadora comprende una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende en la dirección de transcripción 5' a 3' como componentes unidos operativamente una o más secuencias de ácido nucleico que codifican uno o más de los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS. Como se ha mencionado anteriormente, la célula hospedadora es preferentemente una célula hospedadora capaz de producir al menos uno de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina o precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina de la presente divulgación, pero es incapaz producir (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolsolina o uno o más de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina, u otros intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanolsolina de la presente divulgación, pero para la introducción de las secuencias de ácido nucleico quimérico de la presente divulgación. Pueden seleccionarse combinaciones de secuencias de ácido nucleico con el fin de producir (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina de acuerdo con el presente documento haciendo referencia a la Tabla A y la Tabla B, todas y cada una de las combinaciones de secuencias de ácido nucleico que codifican los polipéptidos que se exponen en las Tablas A y B se incluyen específicamente en el presente documento.

Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, en otras realizaciones, las células vivas producen de forma natural uno o más de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanolsolina, precursores de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanolsolina o (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanolsolina de la presente divulgación, sin embargo, las células vivas están moduladas de manera que los niveles de uno o más de los intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina, o (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina producidos en las células se modulen, sin la introducción heteróloga de ninguna de las enzimas mencionadas anteriormente en dichas células vivas. Dichas modulaciones pueden conseguirse mediante una diversidad de técnicas de modificación, incluyendo, pero sin limitación, la modulación de una o más de las actividades enzimáticas de TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS, por ejemplo, modulando las secuencias de ácido nucleico nativas que codifican TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS, por ejemplo, mediante metodologías de silenciamiento génico, tales como metodologías antisentido: o mediante el uso de técnicas de modificación que dan como resultado la modulación de la actividad de las enzimas usando, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis dirigida, mutagénesis aleatoria, silenciamiento génico inducido por virus, la adición de disolventes orgánicos, combinación de genes o una combinación de estas y otras técnicas conocidas por los expertos en la materia, estando cada metodología diseñada para alterar la actividad de las enzimas de TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS, de manera que aumente la acumulación de uno o más de (S)-norcoclaurina o los intermedios de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina en las células vivas. Por tanto, la presente divulgación incluye adicionalmente realizaciones que implican la modulación de células vivas reduciendo la producción de NCS con el fin de producir dopamina y/o 4-hidroxifenilacetaldehído y/o 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; modulando células vivas reduciendo la producción de DODC con el fin de producir L-DOPA; modulando células vivas reduciendo la producción de TYR con el fin de producir L-tirosina; modulando células vivas reduciendo la producción de TYDC con el fin de producir L-tirosina; modulando células vivas reduciendo la producción de MAO con el fin de producir dopamina. Por tanto, quedará claro que de acuerdo con las realizaciones anteriores, pueden producirse

intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina y precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina inhibiendo una enzima que convierte el intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina inmediatamente corriente abajo del intermedio de síntesis (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina deseada, o el precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina deseado, y proporcionando el intermedio de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina o el precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina inmediatamente corriente arriba (como se representa en la FIG. 1 y la FIG. 2) del intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina, o precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina en condiciones que permitan la producción del intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina deseado o precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina del componente corriente arriba inmediato. Por tanto, estrictamente a modo de ejemplo, uno puede seleccionar una planta que comprenda la vía de síntesis completa representada en la FIG. 1 (*Papaver somniferum*, por ejemplo) e inhibir NCS en dicha planta, proporcionando de este modo L-DOPA y/o tiramina en condiciones que permitan la producción de dopamina o 4-hidroxifenilacetaldehído, respectivamente; o, y nuevamente, estrictamente a modo de ejemplo, uno puede seleccionar una planta que comprenda la vía de síntesis completa representada en la FIG. 1 (*Papaver somniferum*, por ejemplo) e inhibir DODC en dicha planta, proporcionando de este modo L-tirosina en condiciones que permitan la producción de L-DOPA.

En el presente documento se proporciona adicionalmente un método para preparar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina, o un precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina seleccionado entre el grupo de intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina y precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina que consiste en: L-tirosina; L-DOPA; dopamina; tiramina; 4-hidroxifenilacetaldehído y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y que comprende:

- (a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende (i) una o más secuencias de ácido nucleico complementarias con todo o una porción del ARNm sintetizado por la secuencia de ácido nucleico que codifica los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS; y (ii) uno o más elementos capaces de controlar la transcripción de la secuencia complementaria de ácido nucleico, en donde la secuencia quimérica de ácido nucleico es capaz de producir un ARN antisentido complementario con todo o una porción del ARNm de la secuencia de ácido nucleico que codifica los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS;
- (b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora;
- (c) cultivar la célula hospedadora para producir el ARN antisentido e inhibir la síntesis del polipéptido seleccionado entre el grupo de polipéptidos que consiste en TYR; DODC; TYDC; MAO; y NCS y para producir uno o más de un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina o un precursor de la vía de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina seleccionado entre el grupo de intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina y precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina que consiste en L-tirosina; L-DOPA; dopamina; tiramina; 4-hidroxifenilacetaldehído y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y
- (d) recuperar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina o un precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina seleccionado entre el grupo de intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina y precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina que consiste en L-tirosina; L-DOPA; dopamina; tiramina; 4-hidroxifenilacetaldehído y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído.

Composiciones que comprenden intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina y (S)-norlaudanolsolina

De acuerdo con la presente divulgación, se proporcionan métodos para preparar diversos intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina. En consecuencia, se incluyen adicionalmente en la presente divulgación formas sustancialmente puras o aisladas de dichos intermedios de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanolsolina. En la presente divulgación se incluye tiramina sustancialmente pura o aislada que tiene la fórmula química que se expone en la FIG. 3B; L-DOPA sustancialmente pura o aislada que tiene la fórmula química que se expone en la FIG. 3C; una dopamina sustancialmente pura o aislada que tiene la fórmula química que se expone en la FIG. 3E; 4-hidroxifenilacetaldehído sustancialmente puro o aislado que tiene la fórmula química que se expone en la FIG. 3D; y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído sustancialmente puro o aislado que tiene la fórmula química que se expone en la FIG. 3G; y (S)-norlaudanolsolina sustancialmente pura o aislada que tiene la fórmula química que se expone en la FIG. 3H.

Secuencias de ácido nucleico que codifican polipéptidos y polipéptidos implicados en (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolsolina e intermedios de síntesis de las mismas

La presente divulgación se refiere a secuencias de ácido nucleico que codifican polinucleótidos implicados en (S)-norcoclaurina, (S)-norlaudanolsolina e intermedios de síntesis de las mismas. En consecuencia, la presente divulgación proporciona las siguientes secuencias de ácido nucleico que codifican polipéptidos de NCS: SEQ. ID. NO: 1 a SEQ. ID. NO: 42. Las secuencias de nucleótidos anteriores pueden obtenerse en forma pura o sustancialmente pura y pueden proporcionarse en vectores de expresión. En consecuencia, la presente divulgación comprende adicionalmente un vector de expresión que comprende una cualquiera de SEQ. ID. NO: 1 a SEQ. ID. NO: 41.

La presente divulgación también proporciona los siguientes polipéptidos de NCS: SEQ. ID. NO: 42 a SEQ. ID. NO:

79. Los polipéptidos anteriores de acuerdo con la presente divulgación pueden obtenerse en forma más o menos pura de acuerdo con la presente divulgación.

Uso de (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas

La (S)-norcocclaurina, la (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas obtenidos de acuerdo con la presente divulgación pueden formularse para su uso como material de origen o producto intermedio químico para fabricar un fármaco farmacéutico, una droga recreativa, un estimulante, un agente terapéutico o un agente medicinal, incluyendo los estimulantes cafeína y nicotina, la cocaína estimulante y anestésica local, la quinina fármaco antipalúdico, la morfina analgésica, los antimicrobianos sanguinerina y berberina, el relajante muscular papaverina y el supresor de la tos noscapina, y derivados de cualquiera de los anteriores. Puede usarse otra (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanოსოლიna como fármaco farmacéutico, una droga recreativa, un estimulante, un agente terapéutico o un agente medicinal. Por tanto, la presente divulgación incluye adicionalmente una composición farmacéutica o composición precursora farmacéutica que comprende (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas preparada de acuerdo con los métodos de la presente divulgación. Las preparaciones de fármacos farmacéuticos o precursores farmacéuticos que comprenden (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas de acuerdo con la presente divulgación preferentemente comprenden adicionalmente vehículos, excipientes y sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponadoras del pH y similares. Estos vehículos, excipientes y sustancias adyuvantes son generalmente agentes farmacéuticos que pueden administrarse sin toxicidad indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, líquidos tales como agua, solución salina, polietilenglicol, ácido hialurónico, glicerol y etanol. También pueden incluirse sales farmacéuticamente aceptables en las mismas, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, fosfatos, sulfatos y similares; y las sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, benzoatos y similares. También se prefiere, aunque no es necesario, que la preparación contenga un excipiente farmacéuticamente aceptable que sirva como estabilizador. Los ejemplos de vehículos adecuados que también actúan como estabilizadores para péptidos incluyen, sin limitación, grados farmacéuticos de dextrosa, sacarosa, lactosa, sorbitol, inositol, dextrano y similares. Otros vehículos adecuados incluyen, de nuevo sin limitación, almidón, celulosa, fosfatos de sodio o calcio, ácido cítrico, glicina, polietilenglicoles (PEG) y combinaciones de los mismos. La composición farmacéutica puede formularse para la administración oral e intravenosa y otras vías de administración según se desee. La dosis puede variar.

En realizaciones adicionales, la presente divulgación proporciona métodos para tratar a un paciente con una composición farmacéutica que comprenda (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas preparados de acuerdo con la presente divulgación. En consecuencia, la presente divulgación proporciona adicionalmente un método para tratar a un paciente con (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas preparados de acuerdo con los métodos de la presente divulgación, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición que comprende (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas, en donde (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas se administran en una cantidad suficiente para mejorar una afección médica en el paciente.

La presente divulgación también proporciona un uso de una composición que comprende (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas, para mejorar una afección médica en un paciente. La presente divulgación proporciona adicionalmente (S)-norcocclaurina, (S)-norlaudanოსოლიna e intermedios de síntesis de las mismas para su uso en la mejora de una afección médica en un paciente. Puede usarse (S)-norcocclaurina para mejorar la relajación vascular y como estimulante broncodilatador.

Ejemplos

A continuación en el presente documento se proporcionan ejemplos de realizaciones específicas para realizar los métodos de la presente divulgación, así como realizaciones que representan las composiciones de la presente divulgación. Los ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación de ninguna manera.

Ejemplo 1 - Aislamiento de secuencias de ácido nucleico candidatas que codifican NCS

Los genes candidatos de NCS de longitud completa se identificaron mediante búsquedas BLAST en la web con secuencias de consulta que incluyen PsNSC (véase: SEQ. ID. NO: 7; SEQ. ID. NO: 8), TfNCS (véase: SEQ. ID. NO: 3) y AmNCS (SEQ. ID. NO: 4; SEQ. ID. NO: 5). El ADNc de la primera cadena se sintetizó a partir del ARN total de cada una de las 20 especies de plantas usando cebadores de transcriptasa inversa y oligo-dT, y se amplificaron ADNc que codifican genes candidatos de NCS de longitud completa mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando los cebadores directos e inversos enumerados en la Tabla C. Se usaron las siguientes especies de plantas: *Argemone mexicana*; *Chelidonium majus*; *Chordyalis cheilanthifolia*; *Eschscholzia californica*; *Glaucium flavum*; *Papaver bracteatum*; *Sanguinaria canadensis*; *Stylophorum majus*; *Thalictrum flavum*; *Ydrastis canadensis*; *Nigella sativa*; *Xanthorhiza simplicissima*; *Berberis thunbergii*; *Mahonia aquifolium*; *Jeffersonia diphylla*; *Nandina domestica*; *Menispermum canadense*; *Coccolus trilobus*; *Tinospora cordifolia* y *Cissempeles mucronata*. Se

realizaron treinta ciclos de PCR que consistieron en 94 °C durante 30 segundos, 52 °C durante 30 segundos y extensión a 72 °C durante 2 min. La reacción contenía cada desoxinucleósido trifosfato a una concentración de 0,3 mM, 0,3 mM de cada cebador, 50 ng de molde y 5 x tampón de reacción KAPAhifi y ADN polimerasa KAPA Hifi (Kapa biosystems). Cada producto amplificado se clonó en el vector fácil pGEM-T y se usó como molde para una reacción de PCR adicional. Para obtener la región codificante de los genes candidatos de NCS clonados en un vector de expresión, se diseñaron cebadores para incluir HindIII o BamHI o XhoI en sus secuencias como se proporciona en la Tabla D. Se realizó PCR en las condiciones descritas para estas construcciones, después se clonaron en primer lugar en el vector pGEMT-easy y el plásmido resultante se digirió con HindIII y XhoI o BamHI y XhoI. El fragmento de gen candidato de NCS interno [SEQ. ID. NO: 80 - SEQ. ID. NO: 93] se subclonó en el vector pET 29b y se ligó a ADN ligasa T4 (Invitrogen) y la mezcla de ligadura se transformó en *E. coli* BL21 pLysS o ER2566 pLysS. Para obtener versiones truncadas de genes candidatos de NCS que carecieran de 25 restos de aminoácidos de la proteína intacta, se diseñaron cebadores directos, excepto el cebador para la proteína SDINCS1 truncada a la que le faltan los primeros 30 restos de aminoácidos como se proporciona en la Tabla E [SEQ.ID. NO: 103 a SEQ.ID. NO: 110]. Después de la PCR para genes candidatos truncados de NCS, los productos de PCR resultantes se purificaron y se ligaron en el vector pGEM-T easy. El plásmido resultante se subclonó usando sitios de restricción HindIII/XhoI o BamHI/XhoI en el vector pET 29 y BL21 pLys. Se determinaron secuencias de ácido nucleico de 32 fragmentos de secuencia de ácido nucleico que codifica NCS (SEQ. ID. NO: 48 - SEQ. ID. NO: 80) y se obtuvieron las secuencias de aminoácidos deducidas (SEQ. ID. NO: 10 - SEQ. ID. NO: 42). En determinados casos, el fragmento de nucleótido que codifica el polipéptido NCS comprende múltiples (es decir, 2, 3, 4 o 5) regiones codificantes de NCS. Estos fragmentos y la orientación relativa de múltiples regiones codificantes de NCS se muestran en la FIG. 4.

Ejemplo 2 - Expresión de polipéptidos de NCS en *Escherichia coli*

Un total de 14 construcciones de proteína de fusión 6 x-His que contenían ADNC candidatos de NCS de longitud completa o truncados se expresaron en *E. coli* mediante inducción con IPTG 0,5 mM durante 4,5 h a 37 °C. Para la proteína PSONCS3, se aplicó inducción a baja temperatura (4 °C) durante la noche. Se usaron las siguientes secuencias de ácido nucleico: SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 52); TFLNCS2 (SEQ.ID. NO: 87); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 89); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 66); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 72); CMANCS1 (SEQ.ID. NO: 85); (PBRNCS3 (SEQ.ID. NO: 83); ECANCS1 (SEQ.ID. NO: 56); CCHNCS1 (SEQ.ID. NO: 65); PBRNCS4 (SEQ.ID. NO: 50); CCHNCS5 (SEQ.ID. NO: 92); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 90); XSINCS1 (SEQ.ID. NO: 93); y PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 94). Los cultivos se recogieron mediante centrifugación a 8.000 g durante 10 min y se resuspendieron en Tris 20 mM frío, pH 7,5, KCl 100 mM, glicerol al 10 %. Las células se alteraron rutinariamente mediante ultrasonidos, seguido de separación en proteínas solubles e insolubles mediante centrifugación. La proteína recombinante de cada lisado se separó en SDS-PAGE (geles al 12 %) y se examinaron mediante inmunotransferencia usando anticuerpo anti-His-tag. La inmunotransferencia que muestra polipéptidos de NCS 14 expresados (SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); TFLNCS2 (SEQ.ID. NO: 22); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 17); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); CMANCS1 (SEQ.ID. NO: 53); (PBRNCS3 (SEQ.ID. NO: 11); ECANCS1 (SEQ.ID. NO: 18); CCHNCS1 (SEQ.ID. NO: 27); PBRNCS4 (SEQ.ID. NO: 12); CCHNCS5 (SEQ.ID. NO: 31); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); XSINCS1 (SEQ.ID. NO: 41); y PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42)) se muestra en la FIG. 5.

Ejemplo 3 - Producción de norcoclaurina en *Escherichia coli* recombinante que expresa NCS

La actividad de NCS se midió como se describe por Liscombe, DK, Macleod BP, Loukanina N, Nandi OI y Facchini PJ, Fé de erratas de 2005 a "Evidence for the monophyletic evolution of bensoisoquinoline alkaloid biosynthesis in angiosperms" *Phytochemistry* 66: 1374-1393. En resumen, se incubaron mezclas de reacción que contienen cada proteína recombinante con dopamina [8-¹⁴C] 1 nmol y 4-HPAA 10 nmol durante 1,5 horas a 37 °C. Las mezclas de reacción se aplicaron puntualmente sobre una CCF de gel de sílice 60 F₂₅₄ y se desarrollaron en n-BuOH:HOAc:H₂O (4:1:5, v/v/v). Las placas de CCF se visualizaron y se analizaron usando un Bio-Imaging Analyzer. Los resultados se muestran en la FIG. 6. Se analizó un total de 14 cepas de *E. coli*, cada una de las cuales expresaba uno de los polipéptidos aislados en el Ejemplo 1. La FIG. 6A muestra los resultados obtenidos usando *E. coli* que expresaba las 6 secuencias polipeptídicas de NCS intactas: SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 17); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); y PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42) y todo ello proporcionó niveles sustanciales de producción de norcoclaurina. La FIG. 6B muestra los resultados obtenidos usando *E. coli* que expresaba 8 secuencias polipeptídicas intactas: TFLNCS2 (SEQ.ID. NO: 87); CMANCS1 (SEQ.ID. NO: 85); (PBRNCS3 (SEQ.ID. NO: 83); ECANCS1 (SEQ.ID. NO: 56); CCHNCS1 (SEQ.ID. NO: 65); PBRNCS4 (SEQ.ID. NO: 50); CCHNCS5 (SEQ.ID. NO: 92); XSINCS1 (SEQ.ID. NO: 93) y todo ello proporcionó ninguna producción visualmente detectable de norcoclaurina. Se prepararon secuencias de ácido nucleico truncado [véase: SEQ.ID. NO: 103 - SEQ.ID. NO: 110] usando las siguientes secuencias de ácido nucleico que codificaban NCS intactas: TFLNCS2 (SEQ.ID. NO: 87), (generando TFLNCS2Δ25 (SEQ.ID. NO: 109)); CMANCS1 (SEQ.ID. NO: 85), (generando TMANCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 105)); (PBRNCS3 (SEQ.ID. NO: 83) (generando PBRNCS3Δ25 (SEQ.ID. NO: 107)); ECANCS1 (SEQ.ID. NO: 56) (generando ECANCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 106)); CCHNCS1 (SEQ.ID. NO: 65) (generando CCHNCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 103)); PBRNCS4 (SEQ.ID. NO: 50) (generando PBRNCS4Δ25 (SEQ.ID. NO: 108)); CCHNCS5 (SEQ.ID. NO: 92) (generando CCHNCS5Δ25 (SEQ.ID. NO: 104)); y XSINCS1 (SEQ.ID. NO: 93) (generando XSINCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 113)); se usó un gen de NCS de *Thalictrum flavum* (TFLNCS) como control. Se muestra la producción de

norcoclaurina de las secuencias truncadas en la FIG. 6C. Se observa que el truncamiento de dos secuencias (TLFNCS 2 (SEQ.ID. NO: 87) y XSIN (SEQ.ID. NO: 93) dio como resultado una producción más sustancial de norcoclaurina cuando se expresa la forma truncada, con respecto a cuando la forma intacta de estas proteínas se expresa en *E. coli*.

Ejemplo 4 - Expresión de polipéptidos de NCS en levadura

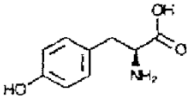
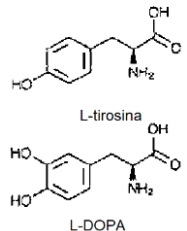
El gen de SDINCS1 sintético incluía un marcador de His₆ C-terminal y estaba flanqueado por sitios de restricción *NotI* y *SacI* para inserción directa en el vector de expresión de levadura pESC-leu2d (Agilent). Los marcadores His₆ C-terminales se fusionaron con otros candidatos de NCS mediante la reamplificación de candidatos del gen de NCS mediante PCR usando cebadores inversos que incluían secuencias que codificaban el marcador de His₆ (Tabla F). Se ligaron amplicones en pESC-leu2d usando *NotI* y *BglII*, *NotI* y *SpeI*, *SpeI* y *PacI* o *NotI* y *SacI* y se usaron vectores de expresión para transformar la cepa YPH 499 de *Saccharomyces cerevisiae* (Gietz y Schiestl, 2007). Se usó una única colonia de levadura transformada para inocular 2 ml de medio de Compuesto Sintético (SC) que carecía de leucina, pero que contenía glucosa al 2 % (p/v) y se cultivó durante la noche a 30 °C y 200 rpm. Se inoculó un matraz que contenía 50 ml de medio SC que carecía de leucina, pero que contenía galactosa al 1,8 % (p/v), glucosa al 0,2 % (p/v) y rafinosa al 0,1 % (p/v), con 1 ml del cultivo de una noche y cultivado a 30 °C y 200 rpm durante aproximadamente 55 h. Las células de levadura se recogieron mediante centrifugación y se suspendieron en 3 ml de tampón fosfato 50 mM, pH 7,3. Las células se lisaron mediante ultrasonidos, se retiraron los restos celulares a 4 °C mediante centrifugación durante 30 min a 20.000xg y el sobrenadante se usó para ensayos enzimáticos. La FIG. 7A muestra los resultados de la expresión usando TFLNCSΔ19 (SEQ.ID. NO: 112); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 89); PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42); TFLNCS2Δ25 (SEQ.ID. NO: 109); XSINCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 113) y PSONCS2 (SEQ.ID. NO: 111).

Ejemplo 5 - Actividad de norcoclaurina sintasa en levaduras recombinantes que expresaban NCS

Se incubaron mezclas de reacción de NCS que contenían proteína recombinante en bruto, dopamina [8-¹⁴C] 1 nmol y 4-HPAA 10 nmol durante 1,5 h a 37 °C. Las mezclas de reacción se aplicaron puntualmente sobre una CCF de gel de sílice 60 F₂₅₄ y se desarrollaron en n-BuOH:HOAc:H₂O (4:1:5, v/v/v). La placa de CCF se visualizó y se analizó usando un Bio-Imaging Analyzer. La FIG. 7B muestra la producción de norcoclaurina para TFLNCSΔ19 (SEQ.ID. NO: 112); PBRNCS5 (SEQ.ID. NO: 13); CCHNCS2 (SEQ.ID. NO: 28); NDONCS3 (SEQ.ID. NO: 34); SCANCS1 (SEQ.ID. NO: 14); SDINCS1 (SEQ.ID. NO: 89); PSONCS3 (SEQ.ID. NO: 42); TFLNCS2Δ25 (SEQ.ID. NO: 109); XSINCS1Δ25 (SEQ.ID. NO: 113) y PSONCS2 (SEQ.ID. NO: 111). Los controles son levadura transformada con un vector que no comprende un gen de NCS ("vector vacío"); y levadura y *E. coli* que expresan TFLNCS Δ19 (SEQ.ID. NO: 112).

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a lo que se consideran los ejemplos preferidos en el presente documento, debe comprenderse que la invención no se limita a los ejemplos desvelados.

TABLA A

(S)-norcoclaurina					
	TYR	TYDC	DODC	MAO	NCS
 L-tirosina	✓	✓	✓	✓	✓
 L-tirosina L-DOPA		✓	✓	✓	✓

(continuación)

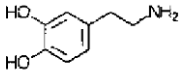
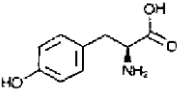
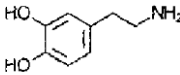
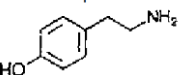
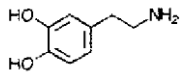
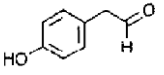
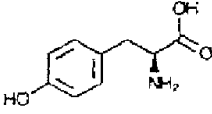
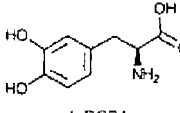
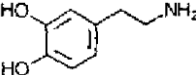
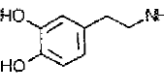
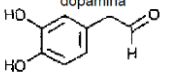
(S)-norcoclorina					
	TYR	TYDC	DODC	MAO	NCS
 dopamina		✓		✓	✓
 L-tirosina					
 dopamina				✓	✓
 tiramina					
 dopamina					✓
 4-hidroxi-fenilacetaldehido (4-HFAA)					

TABLA B

(S)-norlaudanolina				
	TYR	DODC	MAO	NCS
 L-tirosina	✓	✓	✓	✓
 L-DOPA		✓	✓	✓
 dopamina			✓	✓
 dopamina				✓
 3,4-dihidroxi-fenilacetaldehido (3,4-DHPAA)				

(continuación)

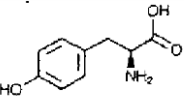
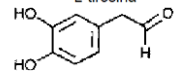
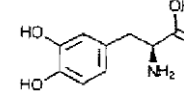
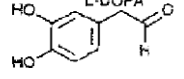
(S)-norlaudanosolina				
	TYR	DODC	MAO	NCS
 L-tirosina  3,4-dihidroxi-fenilacetaldehído (3,4-DHPAA)	✓	✓		✓
 L-DOPA  3,4-dihidroxi-fenilacetaldehído (3,4-DHPAA)		✓		✓

Tabla C

Cebadores	Descripción	
PBR_rep_c6824-F (PBRNCS2)	AGTGTTCAGAGAGTATGATGAGGA	
PBR_rep_c6824-R (PBRNCS2)	CCCGAATGACATCTAGCTT	
PBRContig25754-F (PBRNCS4)	ACATCGACCGTGTAAGCGA	
PBRContig25754-R (PBRNCS4)	ACCTTAGAGTGGAACACGTCC	
PBR_rep_c8842-F (PBRNCS3)	ACTTCCTGGTGTCTTCGTGAAA	
PBR_rep_c8842-R (PBRNCS3)	ACTTGGCTTATGCTTTTAGACCTC	
PBRContig45733-F (PBRNCS5)	AGTGAGTGAGTGTTTCAGAGAGT	
PBRContig45733-R (PBRNCS5)	ACCTTAGAGTGGAACACGTCC	
SCAContig30427-F (SCANCS1)	AGAGAGAGAAAATGAGGAAGGAAC	
SCAContig30427-R (SCANCS1)	ACCGAACTTAGAATGGAACACCT	
CMAContig5713-F (CMANCS2)	GTGTTTCAGAGAGAACGATGAGG	
CMAContig5713-R (CMANCS2)	ACCTTAGAGTGGAACACCAGC	
CMA_rep_c1557-F (CMANCS1)	CACGAGAAGCGATTGAAAGAGGTG	
CMA_rep_c1557-R (CMANCS1)	TGGACCGGACGGTATACATGACCAT	
SDI_rep_c489-F (SDINCS1)	GAGAAAATGAGGAAGGAAGTACGATA	
SDI_rep_c489-R (SDINCS2)	CCGGTACTTAGAGTGGAACACC	
ECAContig18893-F (ECANCS2)	AACCAAGAGAAGCGACTCAA	
ECAContig18893-R (ECANCS2)	ACCTAAAGTAACTGAACTATGCTG	
ECA_rep_c12486-F (ECANCS1)	GCGAAAATACAGAGAGAAGTTTGTGA	

ES 2 765 501 T3

(continuación)

Cebadores	Descripción	
ECA_rep_c12486-R (ECANCS1)	CCCCTGGAGGAAAAACAATTTGG	
AME_rep_c2186-F (AMENCS1)	AGGGAGAGAAAATGAGGAAAGAAGT	
AME_rep_c2186-R (AMENCS1)	CCTCAATGACATCTAACTTTTC	
AMEcomp935-F (AMENCS2)	CAACCCTGCTATCTCCAAGTATGTT	
AMEcomp935-R (AMENCS2)	AACAGGTAGCTAGGGCAGCTGTTTAT	
TFLcomp2119-F (TFLNCS4)	AATGAGGAAGGAACTAACACATGAGA	---
TFLcomp2119-R (TFLNCS4)	GTGGCCTATCTCATCTTCACAGTACT	
TFLcomp21856-F (TFLNCS5)	CAAGTTCATCACACTAACACAAGTAAG	---
TFLcomp21856-R (TFLNCS5)	CTTCGAATTCTAGGCAGAAGAATCCAC	---
TFL_rep_c456-F (TFLNCS2)	ACCAAAGGTCCTATTACCGAAGATGA	?
TFL_rep_c456-R (TFLNCS2)	CTCTAGACTACATCTTTCAAGCCCCA	}
TFL_rep_c2110-F (TFLNCS3)	GAATATATATGAAGATGGAAGCTAC	!
TFL_rep_c2110-R (TFLNCS3)	CCACTTAAGTACCTACAAACCCCAA	;
BTH_c15840-F (BTHNCS1)	GAATTGGTAAATGAGATGGTAGTGGC	;
BTH_c15840-R (BTHNCS2)	GTAGTATCTTGTTAACACGATTTGTC	7
MCAcomp5594-F (MCANCS1)	CAGTCCATCCCTTCTCAGTCAATTAA	}
MCAcomp5594-R (MCANCS1)	GTCAATCCCATAAGCCTAATAACCA	}
CCH_rep_c1173-F (CCHNCS1)	AGATGGAAGTGGCTACTTCAGCTGAT	)
CCH_rep_c1173-R (CCHNCS1)	TCTTGATTGAATTGGATCCCCCTCAAT	!
CCH_rep_c7133-F (CCHNCS2)	GAGTGTGATAGTAGAAAGAAATGAG	?
CCH_rep_c7133-R (CCHNCS2)	CATTGCCTTCAATGACATCCTAGTC	}
CCH_rep_c1524-F (CCHNCS3)	CGAGAGACTAAAAGTAAGGAAAAG	!
CCH_rep_c1524-R (CCHNCS3)	ACCTTGACACCATTATTAGTACTTCC	;
CCH_rep_c156-F (CCHNCS4)	TAGCAAGAATGAGGAAGCATCTTG	;
CCH_rep_c156-R (CCHNCS4)	AGCTAGCTAGGTGCATCCATCATAAG	7
CCH_rep_c2691-F (CCHNCS5)	AATGAGGAAGGAACTCACAAATGAGT	}
CCH_rep_c2691-R (CCHNCS5)	TCTCCCAAGCAAACAAAGCATTG	}
NDO_rep_c12880-F (NDONCS1)	TCTAGTTTGCATTATCAAGGAGAGGA	)
NDO_rep_c12880-R (NDONCS1)	ACATAGCGATGATGATTATATTTCTGA	!
NDO_rep_c17645-F (NDONCS2)	CTTGAAATGGTATTTCTCCAGGA	?
NDO_rep_c17645-R (NDONCS2)	AGTCGCATACATCCACATTTTGTTTC	}
NDO_rep_c11505-F (NDONCS3)	AATGAGGAGTGGAATTGTTTTCTG	!
NDO_rep_c11505-R (NDONCS3)	GATTACACTACACGATGCAACTTTG	;

(continuación)

Cebadores	Descripción	
NDO_rep_c14985-F (NDONCS4)	GTAAATGAGATGGAAGTGGCTGCGT	5
NDO_rep_c14985-R (NDONCS4)	AGCATACATCTTGTTAATGACGCTTC	7
CTR_c5246-1-F (CTRNC1)	GCCTGCATCAGCTTAGAACAC	3
CTR_c5246-1-R (CTRNC1)	TGGCAGTCCACTTCCAATTCA	9
HCA_rep_c19-F (HCANCS1)	CGATCTTGCATCTGTAAACATTTCA	9
HCA_rep_c19-R (HCANCS1)	GCGTACGTAACAAACAAGTATTTCT	1, 1
NCA_rep_c28-F (NCANCS1)	TAAATAAGATGGTTCAGTTCAGCAGA	
NCA_rep_c28-R (NCANCS1)	GAGCAGAAGTTGTGTTCCCTCAGATTG	
NCA_rep_c877-F (NCANCS2)	TGAGAGGAAGCAAGCACAAGG	
NCA_rep_c877-R (NCANCS2)	CGGTCTTGTACCTGGGATGAT	
XSIcomp133-F (XSINCS1)	GCAAGAAGGTTTCCTTAGTGCAA	
XSIcomp133-R (XSINCS1)	TCAGTAGCTGCTTTGAACCAT	
PSO_rep_c3975-F (PSONCS3)	TCGAGTGTTTCAGAGAGAACGA	
PSO_rep_c3975-R (PSONCS3)	ACCCATTTTTCAAACATCGCCA	

Tabla D

Cebadores	Descripción	
CCHNCS1-HindIII	CCAAGCTTATGGAAGTGGCTACTTCA	
CCHNCS1-XhoI	GCTCGAGTATCGAAACACCGCCGAT	
CCHNCS2-HindIII	CCAAGCTTATGAGGAAGGAATTAAGA	
CCHNCS2-XhoI	GCTCGAGGTCTTCGAAAACTCCA	
CCHNCS5-HindIII	CCAAGCTTATGAGGAAGGAACACACA	
CCHNCS5-XhoI	GCTCGAGACCCAAACAATTGAAAGG	
CMANCS1-BamHI	CGGGATCCTATGATTGAAGGAGGGTA	
CMANCS1-XhoI	GCTCGAGGAGTGAACACCCCCAAT	
ECANCS1-HindIII	CCAAGCTTATGATCGGAGGATTCTTA	
ECANCS1-XhoI	GCTCGAGATGACTTCTAACTTTTCGA	
NDONCS3-HindIII	CCAAGCTTATGAGGAGTGAATTGTT	
NDONCS3-XhoI	GCTCGAGTATTTTCGATAAACCCCTT	
PBRNCS3-HindIII	CCAAGCTTATGGATATCATAGAAGGG	
PBRNCS3-XhoI	GCTCGAGTGCTTTTAGACCTCCAAT	
PBRNCS4-HindIII	CCAAGCTTATGATCGAAGGAGGGTAT	
PBRNCS4-XhoI	GCTCGAGGAGTGAACACGTCCAAT	
PBRNCS5-HindIII	CCAAGCTTATGATGAGGAAAGTAATC	
PBRNCS5-XhoI	GCTCGAGGAGTGAACACGTCCA	
SCANCS1-HindIII	CCAAGCTTATGAGGAAGGAACACTGACA	

(continuación)

Cebadores	Descripción	
SCANCS1-XhoI	GCTCGAGGAATGGAACACCTCCAAT	
SDINCS1-BamHI	CGGATCCTATGAGGAAGGAAGTACG	
SDINCS1-XhoI	GCTCGAGGAGTGAACACCTC	
TFLNCS1-HindIII	CCAAGCTTATGAAGATGGAAGTTGTA	
TFLNCS1-XhoI	CCAAGCTTATGAGGATGGAAGTTGTT	
XSINCS1-HindIII	GCTCGAGCTCTGATCTCTTGTATTTCT	
XSINCS1-XhoI	CCAAGCTTATGAGGAAAGTAATCAAAT	
PSONCS3-HindIII	CCAAGCTTATGAGGAAAGTAATCAAAT	
PSONCS3-XhoI	GCTCGAGGCTTAGCCATTTTACCA	

Tabla E

Cebadores	Descripción	
PBRNCS3-25-HindIII	CCAAGCTTAGTTACAAGGAGAGATTTG	
PBRNCS3-XhoI	GCTCGAGTGCTTTTAGACCTCCAAT	
ECANCS1-25-HindIII	CCAAGCTTTCATGTATTATCAAATCAAC	
ECANCS1-XhoI	GCTCGAGATGACTTCTAACTTTTCGA	
CMANCS1-25-BamHI	CGGGATCCTAATTCATGCGTTATTGCAT	
CMANCS1-BamHI	CGGGATCCTATGATTGAAGGAGGGTA	
CCHNCS2-25-HindIII	CCAAGCTTGATATCCCAAGACTTC	
CCHNCS2-XhoI	GCTCGAGGTCTTCGAAAACCTCCA	
TFLNCS2-25-HindIII	CCAAGCTTAGGCCATTTCTTAACCG	
TFLNCS1-XhoI	CCAAGCTTATGAGGATGGAAGTTGTT	
PBRNCS4-25-HindIII	CCAAGCTTAGCTCATGTGTTATTGAATC	
PBRNCS4-XhoI	GCTCGAGGAGTGAACACGTCCAAT	
CCHNCS5-25-HindIII	CCAAGCTTGATCTCCCAAAAATCATA	
CCHNCS5-XhoI	GCTCGAGACCCAAACAATTGAAAGG	
XSINCS1-25-HindIII	CCAAGCTTGGGCGTCCTCTCCT	
XSINCS1-XhoI	CCAAGCTTATGAGGAAAGTAATCAAAT	

Tabla F

Cebadores	Descripción	
SCANCS1-NotI	TAAAGGGCGGCCGCAAAAATGAGGAAGGAAGTACACA CG	
SCANCS1-BglII	AGACTGAGATCTTCAATGGTGATGGTGATGATG GAATGGAACACCTCCAATCAATAAC	

(continuación)

Cebadores	Descripción	
NDONCS3-NotI	TCAAGTGC GGCCGCAAAAATGAGGAGTGAATTGTTTT CC	
NDONCS3-BglII	GTACCTAGATCTTCAATGGTGATGGTGATGATG TATTTTCGATAAACCCCTTGTG	
CCHNCS2-NotI	TAAAGGGCGGCCGCAAAAATGAGGAAGGAATTAAGACA TG	
CCHNCS2-SpeI	CGCGATACTAGTTCAATGGTGATGGTGATGATGGTCTT CGAAAACCTCCAGGAA	
PBRNCS5-NotI	TTAAGGGCGGCCGCAAAAATGATGAGGAAAGTAATCAA ATACG	
PBRNCS5-BglII	GTACTCAGATCTTCAATGGTGATGGTGATGATG GAGTGGAACACGTCCAATC	

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Epimeron Inc.
- <120> Composiciones y métodos para preparar (s)-norcoclaurina y (S)-norlaudanolina e intermedios de síntesis de las mismas
- 10 <130> 21806-P46594PC00
- <150> US 62/014.367
- <151> 19/06/2014
- 15 <160> 113
- <170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1
- <211> 193
- <212> PRT
- <213> *Papaver bracteatum*
- 25 <400> 1

ES 2 765 501 T3

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

Pro

<210> 2
 <211> 363
 <212> PRT
 <213> *Papaver bracteatum*

<400> 2

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

Tyr Asp Leu Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ala Val Tyr
180 185 190

Ser Asn Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly
195 200 205

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

Ile Leu Asp Ile Ala Phe Pro Leu Gly Ala Val Pro Arg Arg Tyr Lys
225 230 235 240

Glu Lys Phe Val Lys Ile Asn His Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val Ile
245 250 255

Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp
260 265 270

Arg Ile His Val Phe Glu Lys Thr Pro Asn Ser Cys Val Ile Glu Ser
275 280 285

Ser Ile Ile Tyr Glu Val Lys Glu Glu Tyr Ala Asp Lys Met Ala Lys
290 295 300

Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Gln Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Gly
305 310 315 320

Tyr Val Leu Lys Lys Arg Leu Gln Val Phe Gly Phe Glu Ile Lys Pro
325 330 335

Thr Leu Arg Phe Asn Leu Leu Leu Cys Leu Ile Ile Cys Leu Val Ile
340 345 350

Ala Gly Gly Met Leu Ile Gly Arg Val Pro Leu
355 360

<210> 3
<211> 210
<212> PRT
<213> *Thalictrum flavum*

<400> 3

Met Met Lys Met Glu Val Val Phe Val Phe Leu Met Leu Leu Gly Thr
1 5 10 15

Ile Asn Cys Gln Lys Leu Ile Leu Thr Gly Arg Pro Phe Leu His His
20 25 30

ES 2 765 501 T3

Gln Gly Ile Ile Asn Gln Val Ser Thr Val Thr Lys Val Ile His His
35 40 45

Glu Leu Glu Val Ala Ala Ser Ala Asp Asp Ile Trp Thr Val Tyr Ser
50 55 60

Trp Pro Gly Leu Ala Lys His Leu Pro Asp Leu Leu Pro Gly Ala Phe
65 70 75 80

Glu Lys Leu Glu Ile Ile Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Ile Leu Asp
85 90 95

Met Thr Phe Val Pro Gly Glu Phe Pro His Glu Tyr Lys Glu Lys Phe
100 105 110

Ile Leu Val Asp Asn Glu His Arg Leu Lys Lys Val Gln Met Ile Glu
115 120 125

Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Gly Val Thr Tyr Tyr Met Asp Thr Ile His
130 135 140

Val Val Pro Thr Gly Lys Asp Ser Cys Val Ile Lys Ser Ser Thr Glu
145 150 155 160

Tyr His Val Lys Pro Glu Phe Val Lys Ile Val Glu Pro Leu Ile Thr
165 170 175

Thr Gly Pro Leu Ala Ala Met Ala Asp Ala Ile Ser Lys Leu Val Leu
180 185 190

Glu His Lys Ser Lys Ser Asn Ser Asp Glu Ile Glu Ala Ala Ile Ile
195 200 205

Thr Val
210

<210> 4
<211> 275
<212> PRT
<213> *Argemone mexicana*
<400> 4

Met Ser Lys Leu Ile Thr Thr Ile Pro Leu Lys Ser Met Ser Glu Val
1 5 10 15

Ile Ala Asn Tyr Val Leu Lys Asn Gln Ser Val Ile Arg Lys Glu Val
20 25 30

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

<210> 5
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> *Argemone mexicana*

5

<400> 5

```

Met Ser Lys Leu Ile Thr Thr Ala Pro Leu Lys Ser Met Ser Glu Ala
1      5      10      15

Ile Ala Asn Tyr Val Leu Lys Lys Gln Ser Val Ile Arg Lys Val Val
      20      25      30

Thr Tyr Glu Leu Glu Val Pro Ala Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ala Val
      35      40      45

Tyr Ser Ser Pro Asn Ile Pro Thr Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro
      50      55      60

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

Thr Val Leu Asp Ile Val Phe Pro Pro Gly Ala Val Pro Arg Arg Tyr
      85      90      95

Lys Glu Lys Phe Val Lys Ile Asn Asn Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val
      100     105     110

Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr Ser Tyr Met
      115     120     125

Asp Arg Ile His Val Leu Glu Lys Thr Pro Asn Ser Cys Val Ile Glu
      130     135     140

Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Val Lys Gln Glu Tyr Ala Asp Glu Met Ser
145      150      155      160

Lys Leu Ile Thr Thr Val Pro Leu Lys Ser Met Ser Glu Val Ile Ala
      165     170     175

Asn Tyr Val Leu Lys Lys Gln Phe Arg Val Phe Gly Tyr Glu Ile Lys
      180     185     190

Pro Lys Leu Gly Leu Ser Leu Leu Leu Cys Leu Ile Ile Cys Leu Val
      195     200     205

Ile Leu Gly Gly Leu Leu Ile Ala Gly Val Pro Val
210      215      220
  
```

10

<210> 6

ES 2 765 501 T3

<211> 206
 <212> PRT
 <213> *Corydalis saxicola*

5 <400> 6

```

Met Gly Lys Arg Ile Gln Lys Lys Glu Ala Lys Lys Ile Leu Arg Lys
1      5      10      15

Glu Leu Thr His Glu Leu Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp
20      25      30

Ala Val Tyr Gly Ser Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu
35      40      45

Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Ile Ile Glu Gly Asn Gly Gly
50      55      60

Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly Thr Val Pro Arg
65      70      75      80

Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Val Asp His Asp Lys His Leu Lys
85      90      95

Glu Val Val Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Gly Cys Thr Phe
100     105     110

Tyr Met Asp Arg Ile His Val Leu Pro Lys Gly Pro Asn Ser Cys Val
115     120     125

Ile Glu Ser Ser Leu Ile Tyr Glu Val Arg Glu Glu Leu Ala Asp Ala
130     135     140

Val Gly Ser Leu Ile Ser Ile Glu Pro Leu Ala Ser Met Ala Glu Val
145     150     155     160

Val Ser Ser Tyr Val Leu Lys Gln Gln Leu Arg Val Phe Gly Val Val
165     170     175

Val Gln Pro Arg Val Gly Leu Ser Leu Leu Leu Cys Leu Ile Leu Cys
180     185     190

Leu Val Ile Leu Gly Gly Leu Leu Ile Gly Gly Val Ser Ile
195     200     205
  
```

<210> 7
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> *Papaver somniferum*

10

ES 2 765 501 T3

<400> 7

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

5

<210> 8

ES 2 765 501 T3

<211> 231
 <212> PRT
 <213> *Papaver somniferum*

5 <400> 8

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

ES 2 765 501 T3

Phe Val Ala Gly Val Pro Leu
225 230

<210> 9
<211> 196
<212> PRT
<213> *Coptis japonica*

<400> 9

Met Arg Met Glu Val Val Leu Val Val Phe Leu Met Phe Ile Gly Thr
1 5 10 15

Ile Asn Cys Glu Arg Leu Ile Phe Asn Gly Arg Pro Leu Leu His Arg
20 25 30

Val Thr Lys Glu Glu Thr Val Met Leu Tyr His Glu Leu Glu Val Ala
35 40 45

Ala Ser Ala Asp Glu Val Trp Ser Val Glu Gly Ser Pro Glu Leu Gly
50 55 60

Leu His Leu Pro Asp Leu Leu Pro Ala Gly Ile Phe Ala Lys Phe Glu
65 70 75 80

Ile Thr Gly Asp Gly Gly Glu Gly Ser Ile Leu Asp Met Thr Phe Pro
85 90 95

Pro Gly Gln Phe Pro His His Tyr Arg Glu Lys Phe Val Phe Phe Asp
100 105 110

His Lys Asn Arg Tyr Lys Leu Val Glu Gln Ile Asp Gly Asp Phe Phe
115 120 125

Asp Leu Gly Val Thr Tyr Tyr Met Asp Thr Ile Arg Val Val Ala Thr
130 135 140

Gly Pro Asp Ser Cys Val Ile Lys Ser Thr Thr Glu Tyr His Val Lys
145 150 155 160

Pro Glu Phe Ala Lys Ile Val Lys Pro Leu Ile Asp Thr Val Pro Leu
165 170 175

Ala Ile Met Ser Glu Ala Ile Ala Lys Val Val Leu Glu Asn Lys His
180 185 190

Lys Ser Ser Glu
195

<210> 10
 <211> 371
 <212> PRT
 <213> *Papaver bracteatum*

5

<400> 10

```

Met Met Arg Lys Val Ile Lys Tyr Asp Met Glu Val Ala Thr Ser Ala
1          5          10          15

Asp Ser Val Trp Ala Val Tyr Ser Ser Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu
20          25          30

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

Gly Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly
50          55          60

Ala Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Asn Ile Asp Arg Val
65          70          75          80

Lys Arg Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met
85          90          95

Gly Cys Thr Phe Tyr Leu Asp Arg Ile His Val Val Glu Lys Thr Pro
100         105         110

Ser Ser Cys Val Ile Glu Ser Ser Ile Val Tyr Glu Val Glu Glu Glu
115        120        125

Tyr Ala Asp Ala Met Ser Lys Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Lys Ser
130        135        140

Met Ala Glu Val Ile Ser Asn Tyr Val Ile Gln Lys Glu Ser Val Ser
145        150        155        160

Ala Arg Asn Ile Phe Asn Arg Gln Ser Val Val Lys Lys Glu Ile His
165        170        175

Tyr Asp Leu Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ala Val Tyr
180        185        190

Ser Asn Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly
195        200        205

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

```

ES 2 765 501 T3

Val Leu Asp Ile Val Phe Pro Pro Gly Ala Val Pro Arg Cys Tyr Lys
225 230 235 240

Glu Lys Phe Val Thr Met Asp His Gln Lys Arg Leu Lys Glu Val Ile
245 250 255

Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr Ser Tyr Leu Asp
260 265 270

Arg Ile His Val Ile Glu Lys Thr Ser Lys Ser Cys Ile Ile Lys Ser
275 280 285

Ser Val Val Tyr Glu Val Lys Gln Glu Cys Ala Glu Ala Ile Ser Lys
290 295 300

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

Tyr Val Leu Lys Lys Gln Ser Val Ser Asp Thr Asn Asn Ile Ala Lys
325 330 335

Lys Gln Ser Val Leu Arg Lys Glu Ile Thr Tyr Glu Thr Glu Val Gln
340 345 350

Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Asn Val Tyr Ser Ser Pro Asp Ile Pro
355 360 365

Pro Thr Thr
370

<210> 11
<211> 320
<212> PRT
<213> *Papaver bracteatum*

<400> 11

Met Asp Ile Ile Glu Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Val
1 5 10 15

Val Phe Gln Pro Gly Ala Val Pro Gln Ser Tyr Lys Glu Arg Phe Glu
20 25 30

Thr Val Asp His Glu Lys Arg Ile Leu Glu Val Arg Ile Ile Gln Gly
35 40 45

Gly Tyr Leu Glu Met Gly Cys Thr Ser Tyr Leu Asn Arg Met His Val
50 55 60

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

<210> 12
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> *Papaver bracteatum*

5

<400> 12

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

ES 2 765 501 T3

Gln Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Gly Tyr Val Leu Lys Lys Arg Leu
225 230 235 240

Gln Val Phe Gly Phe Glu Ile Lys Pro Asn Leu Arg Phe Asn Leu Leu
245 250 255

Leu Cys Leu Ile Ile Cys Leu Val Ile Ala Gly Gly Met Leu Ile Gly
260 265 270

Arg Val Pro Leu
275

<210> 13

<211> 532

<212> PRT

<213> *Papaver bracteatum*

<400> 13

Met Met Arg Lys Val Ile Lys Tyr Asp Met Glu Val Ala Thr Ser Ala
1 5 10 15

Asp Ser Val Trp Ala Val Tyr Ser Ser Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu
20 25 30

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

Gly Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly
50 55 60

Ala Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Asn Ile Asp Arg Val
65 70 75 80

Lys Arg Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met
85 90 95

Gly Cys Thr Phe Tyr Leu Asp Arg Ile His Val Val Glu Lys Thr Pro
100 105 110

Ser Ser Cys Val Ile Glu Ser Ser Ile Val Tyr Glu Val Glu Glu Glu
115 120 125

Tyr Ala Asp Ala Met Ser Lys Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Lys Ser
130 135 140

Met Ala Glu Val Ile Ser Asn Tyr Val Ile Gln Lys Glu Ser Val Ser
145 150 155 160

5

10

ES 2 765 501 T3

Ala Arg Asn Ile Phe Asn Arg Gln Ser Val Val Lys Lys Glu Ile Arg
 165 170 175
 Tyr Asp Leu Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ala Val Tyr
 180 185 190
 Ser Asn Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly
 195 200 205
 Val Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly Asn Gly Gly Val Gly Thr
 210 215 220
 Val Leu Asp Ile Val Phe Pro Pro Gly Ala Val Pro Arg Arg Tyr Lys
 225 230 235 240
 Glu Lys Phe Val Asn Ile Asn His Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val Ile
 245 250 255
 Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr Phe Tyr Leu Asp
 260 265 270
 Arg Ile His Val Val Glu Lys Thr Ser Lys Ser Cys Ile Ile Lys Ser
 275 280 285
 Ser Ile Val Tyr Glu Val Lys Gln Glu Cys Ala Glu Ala Ile Ser Lys
 290 295 300
 Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Lys Ser Met Ala Gln Val Ile Ala Asn
 305 310 315 320
 Tyr Val Leu Lys Lys Gln Ser Val Ser Asp Thr Asn Ile Pro Lys Lys
 325 330 335
 Gln Ser Val Leu Arg Lys Glu Ile Thr Tyr Glu Thr Glu Val Gln Thr
 340 345 350
 Ser Val Asp Ser Ile Trp Asn Val Tyr Ser Ser Pro Asp Ile Pro Arg
 355 360 365
 Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val
 370 375 380
 Ile Ala Gly Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro
 385 390 395 400
 Leu Gly Ala Val Pro Arg Arg Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Ile Asn

ES 2 765 501 T3

405	410	415
His Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu		
420	425	430
Asp Met Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Leu Glu Lys		
435	440	445
Thr Pro Asn Ser Cys Val Ile Glu Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Val Lys		
450	455	460
Glu Glu Phe Ala Asp Lys Met Ala Lys Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu		
465	470	475
Gln Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Ala Tyr Val Leu Arg Lys Arg Phe		
485	490	495
Glu Val Phe Gly Leu Glu Ile Lys Gln Lys Leu Arg Tyr Asn Leu Leu		
500	505	510
Leu Cys Leu Ile Ile Cys Leu Val Ile Ala Gly Gly Met Leu Ile Gly		
515	520	525
Arg Val Pro Leu		
530		

<210> 14
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> *Sanguineris canadensis*
 <400> 14

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

ES 2 765 501 T3

Arg Leu Lys Glu Val Glu Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly

85

90

95

Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Val Glu Lys Gly Pro Asn
100 105 110

Ser Cys Val Ile Glu Ser Ala Ile Ile Tyr Val Val Lys Asp Glu Cys
115 120 125

Ala Asp Val Val Val Pro Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Ala Ser Met
130 135 140

Ala Glu Val Ile Ser Asn Tyr Val Leu Arg Lys Gln Ile Arg Leu Phe
145 150 155 160

Gly Tyr Val Ile Lys Pro Lys Leu Gly Leu Ser Ile Leu Leu Ser Leu
165 170 175

Ile Leu Cys Leu Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Ile Gly Gly Val Pro
180 185 190

Phe

<210> 15

<211> 265

<212> PRT

<213> *Chelidonium majus*

<400> 15

Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile His Val Val Lys Lys Gly Pro Asn Ser Cys Val Ile Ala Ser
20 25 30

Ala Ile Ile Tyr Glu Val Lys Glu Glu Phe Val Asp Val Val Val Pro
35 40 45

Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Ala Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Asn
50 55 60

Tyr Val Leu Lys Lys Gln Arg Arg Val Arg Lys Glu Leu Thr Tyr Glu
65 70 75 80

5

10

ES 2 765 501 T3

Met Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ala Val Tyr Ser Ser
85 90 95

His Asp Ile Pro Arg Leu Leu Lys Glu Val Leu Leu Pro Gly Val Phe
100 105 110

Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Val Leu
115 120 125

Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly Ala Val Pro Arg Thr Tyr Lys Glu Lys
130 135 140

Phe Val Lys Ile Asn His Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val Val Met Ile
145 150 155 160

Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile
165 170 175

His Val Leu Glu Lys Ser Pro Asn Ser Cys Val Ile Glu Ser Ser Ile
180 185 190

Ile Tyr Glu Val Lys Glu Glu Phe Ala Asp Val Val Gly Pro Leu Ile
195 200 205

Thr Thr Glu Pro Leu Ala Ser Met Ser Glu Val Ile Ser Asn Tyr Val
210 215 220

Leu Lys Lys Gln Ile Arg Met Phe Gly Tyr Val Ile Lys Pro Lys Leu
225 230 235 240

Gly Leu Ser Leu Leu Leu Cys Phe Ile Leu Cys Leu Val Leu Leu Gly
245 250 255

Val Leu Leu Ile Gly Gly Val Pro Leu
260 265

5 <210> 16
<211> 531
<212> PRT
<213> *Chelidonium majus*

10 <400> 16

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

Glu Tyr Ala Ala Lys Met Ala Lys Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Glu
465 470 475 480

Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Gly Tyr Val Leu Lys Lys Arg Leu Gln
485 490 495

Val Phe Gly Phe Glu Ile Lys Pro Lys Leu Arg Phe Asn Leu Leu Leu
500 505 510

Cys Leu Ile Ile Cys Leu Val Ile Ala Gly Gly Met Phe Val Ala Gly
515 520 525

Val Pro Leu
530

<210> 17
<211> 351
<212> PRT
<213> *Stylophorum diphyllum*
<400> 17

Met Arg Lys Glu Val Arg Tyr Glu Met Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp
1 5 10 15

Ser Ile Trp Ala Val Tyr Ser Ser His Asp Ile Pro Arg Leu Leu Lys
20 25 30

Glu Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly
35 40 45

Asp Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly Ala
50 55 60

Val Pro Arg Thr Tyr Lys Glu Lys Phe Val Thr Ile Asn His Glu Lys
65 70 75 80

Arg Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly
85 90 95

Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Leu Glu Lys Gly Pro Lys
100 105 110

ES 2 765 501 T3

Ser Cys Ile Ile Ala Ser Ala Ile Ile Tyr Glu Val Lys Glu Glu Phe
115 120 125

Ala Asp Val Val Val Pro Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Ala Ser Met
130 135 140

Ala Glu Val Ile Ser Asn Tyr Val Leu Lys Lys Gln Arg Arg Val Arg
145 150 155 160

Lys Glu Leu Thr Tyr Glu Met Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp Ser Ile
165 170 175

Trp Ala Val Tyr Ser Ser His Asp Ile Pro Arg Leu Leu Lys Glu Val
180 185 190

Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly Asp Gly
195 200 205

Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly Ala Val Pro
210 215 220

Arg Thr Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Ile Asn His Glu Lys Arg Leu
225 230 235 240

Lys Glu Val Val Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr
245 250 255

Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Leu Glu Lys Gly Pro Asn Ser Cys
260 265 270

Val Ile Glu Ser Ala Ile Ile Tyr Glu Val Lys Glu Glu Phe Ala Asp
275 280 285

Val Val Val Pro Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Ala Ser Met Ala Glu
290 295 300

Val Ile Ser Asn Tyr Val Leu Lys Lys Gln Ile His Val Phe Gly Tyr
305 310 315 320

Val Ile Lys Pro Lys Leu Gly Leu Ser Leu Leu Leu Cys Phe Ile Leu
325 330 335

Cys Leu Val Leu Leu Gly Val Leu Leu Ile Gly Gly Val Pro Leu
340 345 350

ES 2 765 501 T3

<211> 284
 <212> PRT
 <213> *Eschscholzia californica*

5 <400> 18

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

ES 2 765 501 T3

Ser Thr Leu Ile Tyr Glu Val Lys Ala Glu Ser Ala Asp Ala Met Ala
195 200 205

Ser Thr Ile Thr Ile Asp Pro Leu Ala Ser Met Ala Gln Val Ile Ser
210 215 220

Asn Tyr Val Leu Lys Asn Gln Met Gln Val Leu Gly Ser Val Lys Arg
225 230 235 240

Arg Glu Leu Thr His Glu Leu Glu Val Ala Ala Ser Ala Asp Ala Ile
245 250 255

Trp Gly Val Tyr Gly Ser Lys Arg Tyr Ser Lys Ala Ser Gln Gly Cys
260 265 270

Phe Ala Ser Trp Cys Phe Arg Lys Val Arg Ser His
275 280

<210> 19
<211> 752
<212> PRT
<213> *Eschscholzia californica*

<400> 19

Met Ile Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys Thr Leu Tyr Met Asp Arg
1 5 10 15

Ile His Val Val Glu Lys Gly Pro Asn Ser Cys Val Ile Lys Ser Thr
20 25 30

Leu Ile Tyr Glu Val Lys Ala Glu Tyr Ala Asp Ala Met Ala Ser Leu
35 40 45

Ile Thr Val Asp Pro Leu Ala Ser Met Ala Gln Val Ile Ser Asn Tyr
50 55 60

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

Leu Lys His Glu Leu Glu Val Ala Val Ser Ala Asp Ala Ile Trp Gly
85 90 95

Val Ile Gly Ser Lys Asp Ile Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu
100 105 110

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

Met	Ala	Ser	Thr	Ile	Thr	Ile	Asp	Pro	Leu	Ala	Ser	Met	Ala	Gln	Val
370							375				380				
Ile	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Lys	Asn	Gln	Met	Gln	Val	Leu	Gly	Ser	Val
385					390					395					400
Lys	Arg	Arg	Glu	Leu	Thr	His	Glu	Leu	Glu	Val	Ala	Ala	Ser	Ala	Asp
				405					410					415	
Ala	Ile	Trp	Gly	Val	Tyr	Gly	Ser	Lys	Asp	Ile	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg
			420					425					430		
Asp	Val	Leu	Leu	Pro	Gly	Val	Phe	Glu	Lys	Leu	Glu	Val	Ile	Glu	Gly
		435					440					445			
Asp	Gly	Gly	Val	Gly	Thr	Val	Leu	Gln	Ile	Val	Phe	Pro	Pro	Gly	Ala
	450					455					460				
Ile	Pro	Arg	Arg	Tyr	Lys	Glu	Lys	Phe	Val	Lys	Val	Asp	Gln	Lys	Leu
465					470					475					480
Arg	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Met	Ile	Gly	Gly	Tyr	Leu	Asp	Met	Gly	Cys
				485					490					495	
Thr	Phe	Tyr	Met	Asp	Arg	Ile	His	Val	Val	Pro	Lys	Gly	Leu	Asn	Ser
			500					505					510		
Cys	Val	Ile	Lys	Ser	Thr	Leu	Ile	Tyr	Glu	Val	Lys	Asp	Glu	Tyr	Ala
		515					520					525			
Asp	Ala	Met	Ser	Ser	Leu	Ile	Thr	Val	Glu	Pro	Leu	Ala	Ser	Met	Ala
	530					535					540				
Glu	Val	Val	Ser	Asn	Tyr	Val	Leu	Asn	Lys	Lys	Lys	Leu	Met	Ile	Thr
545						550					555				560
Arg	Lys	Glu	Leu	Thr	His	Glu	Leu	Glu	Val	Ala	Ala	Ser	Ala	Asp	Ala
				565					570					575	
Ile	Trp	Ser	Val	Tyr	Ser	Ser	Pro	Asp	Ile	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg	Asp
			580					585					590		
Val	Leu	Leu	Pro	Gly	Val	Phe	Glu	Lys	Leu	Glu	Val	Val	Gln	Gly	Asn
		595					600					605			

ES 2 765 501 T3

Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Glu Ile Val Phe Pro Lys Gly Ser Val
610 615 620

Pro Arg Arg Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Ile Asn Asp Glu Lys Lys
625 630 635 640

Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Gly Cys
645 650 655

Thr Phe Tyr Met Asp Lys Ile His Val Leu Pro Lys Gly Pro Asn Ser
660 665 670

Cys Val Ile Glu Ser Ser Leu Ile Tyr Glu Val Lys Glu Glu Asn Ala
675 680 685

Lys Ala Met Ala Ser Leu Ile Thr Val Glu Pro Leu Ala Ser Met Ala
690 695 700

Glu Val Val Ala Asn Tyr Val Leu Lys Lys Gln Ile Arg Val Leu Gly
705 710 715 720

Tyr Val Val Lys Pro Arg Val Gly Tyr Ser Val Leu Val Gly Leu Leu
725 730 735

Leu Cys Leu Val Leu Leu Gly Val Leu Leu Leu Ser Gly Val Asn Ile
740 745 750

<210> 20

<211> 173

<212> PRT

<213> *Argemone mexicana*

<400> 20

Met Arg Lys Glu Val Val Tyr Glu Leu Glu Val Pro Thr Ser Ala Asp
1 5 10 15

Ser Ile Trp Ala Val Tyr Ser Ser Pro Asn Ile Pro Thr Leu Leu Arg

20

25

30

Asp Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly
35 40 45

ES 2 765 501 T3

Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asn Ile Val Phe Pro Pro Gly Ala
 50 55 60
 Val Pro Arg Cys Tyr Lys Glu Lys Phe Ile Asn Ile Asp Asn Lys Lys
 65 70 75 80
 Arg Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly
 85 90 95
 Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Ile Ala Glu Thr Pro Asn
 100 105 110
 Ser Cys Val Ile Lys Ser Ser Ile Ile Tyr Asp Val Lys Lys Glu Tyr
 115 120 125
 Ala Glu Ala Met Ser Lys Leu Ile Thr Thr Ile Pro Leu Lys Ser Met
 130 135 140
 Ser Glu Val Ile Ala Asn Tyr Val Leu Lys Asn Gln Ser Val Ile Arg
 145 150 155 160
 Lys Glu Val Thr Tyr Glu Leu Gln Val Pro Thr Ser Asp
 165 170

<210> 21
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> *Argemone mexicana*
 <400> 21

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

ES 2 765 501 T3

Leu Lys Glu Ala Val His Val Glu Gly Gly Phe Leu Glu Met Gly Val
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Asn Ser Phe Glu Ile Ile Glu Lys Gly Ser Asp Cys
100 105 110

Cys Ile Ile Arg Ser Met Thr Lys Cys Glu Ile Glu Asp Lys Glu Ile
115 120 125

Met Asn Leu Ile Ser His Ile Ser Val Ala Asn Val Thr Val Leu Ala
130 135 140

Met Thr Ile Ser Lys Tyr Val Gln Gln His Lys Lys
145 150 155

<210> 22

<211> 215

<212> PRT

<213> *Thalictrum flavum*

<400> 22

Met Lys Met Glu Val Val Phe Val Phe Phe Met Ile Leu Gly Thr Ile
1 5 10 15

Asn Cys Gln Lys Leu Ile Leu Thr Gly Arg Pro Phe Leu Asn Arg Gln
20 25 30

Gly Ile Ile Asn Gln Val Ser Thr Val Thr Lys Gly Val His His Glu
35 40 45

Leu Glu Val Ala Ala Ser Ala Asp Asp Ile Trp Ser Val Tyr Ser Trp
50 55 60

Pro Gly Leu Ala Lys His Leu Pro Asp Leu Leu Pro Gly Ala Phe Glu
65 70 75 80

Lys Leu Glu Ile Ile Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Ile Leu Asp Met
85 90 95

Thr Phe Thr Pro Gly Glu Phe Pro His Glu Tyr Lys Glu Lys Phe Ile
100 105 110

Leu Val Asp Asn Glu His Arg Leu Lys Lys Val Gln Met Ile Glu Gly
115 120 125

5

10

ES 2 765 501 T3

Gly Tyr Leu Asp Leu Gly Val Thr Tyr Tyr Met Asp Thr Ile Gln Val

130

135

140

Ile Pro Thr Gly Thr Asn Ser Cys Val Ile Lys Ser Ser Thr Glu Tyr
145 150 155 160

His Val Lys Pro Glu Phe Val Lys Ile Val Glu Pro Leu Ile Thr Thr
165 170 175

Gly Pro Leu Ala Ala Met Ala Glu Ala Ile Ser Lys Leu Val Leu Glu
180 185 190

His Lys Tyr Lys Ser Asn Ser Asp Glu Ile Asp Ala Ser Lys Asn Asn
195 200 205

Leu Lys Met Val Ile Asn Met
210 215

<210> 23

<211> 218

<212> PRT

<213> *Thalictrum flavum*

<400> 23

Met Lys Met Glu Ala Thr Val Phe Val Phe Leu Met Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15

Ile Asn Cys Gln Lys Leu Ile Met Ala Gly Arg Pro Phe Leu His His
20 25 30

Gln Gly Ile Ile Asn Gln Glu Phe Thr Val Thr Lys Val Leu His His
35 40 45

Glu Leu Glu Val Ala Ala Ser Ala Asp Asp Ile Trp Gly Val Tyr Ser
50 55 60

Ser Pro His Leu Val Phe His Leu Thr Asp Leu Leu Pro Gly Ala Phe
65 70 75 80

Glu Lys Val Gln Val Ile Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Ile Leu Asp
85 90 95

Met Thr Phe Ala Pro Gly Glu Phe Pro His Glu Tyr Lys Glu Lys Phe
100 105 110

5

10

ES 2 765 501 T3

Ile Val Val Asp Asn Glu His Arg Leu Lys Lys Val Gln Met Ile Glu
115 120 125

Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Gly Val Thr Tyr Tyr Met Asp Thr Ile Gln
130 135 140

Val Val Pro Thr Gly Thr Asn Ser Cys Val Ile Lys Ser Ser Thr Glu
145 150 155 160

Tyr His Val Lys Pro Glu Leu Leu Lys Ile Val Glu Pro Leu Ile Thr
165 170 175

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

Glu Tyr Lys Tyr Lys Ser His Ser Asp Glu Ile His Ala Gly Leu Asn
195 200 205

Asn Asn Leu Lys Met Val Ile Asn Asn Ile
210 215

<210> 24
<211> 193
<212> PRT
<213> *Thalictrum flavum*

<400> 24

Met Arg Lys Glu Leu Thr His Glu Met Glu Val Pro Ala Ser Ala Asp
1 5 10 15

Ala Ile Trp Ala Val Tyr Gly Ser Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu Lys
20 25 30

Glu Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly
35 40 45

Asp Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly Ala
50 55 60

Val Pro Arg Ala Tyr Lys Glu Lys Phe Met Lys Val Asn His Glu Lys
65 70 75 80

ES 2 765 501 T3

Arg Leu Lys Glu Val Glu Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly
85 90 95

Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Val Glu Lys Gly Pro Asn
100 105 110

Ala Cys Val Ile Glu Ser Ala Ile Ile Tyr Glu Val Lys Asp Glu Phe
115 120 125

Ala Asp Val Val Val Pro Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Ala Ser Met

130

135

140

Ala Glu Val Ile Ser Asn Tyr Val Leu Lys Asn Gln Phe Arg Val Phe
145 150 155 160

Gly Tyr Val Ile Lys Pro Lys Leu Gly Leu Ser Leu Leu Leu Cys Phe
165 170 175

Ile Leu Cys Leu Val Leu Leu Gly Gly Leu Leu Ile Gly Gly Val Pro
180 185 190

Leu

<210> 25

<211> 163

<212> PRT

<213> *Thalictrum flavum*

<400> 25

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

Glu Ile Trp Ala Val Tyr Ser Ser Pro Asn Leu Pro Lys Leu Ile Val
20 25 30

Gln Leu Leu Pro Ala Val Phe Glu Arg Ile Tyr Ile Leu Glu Gly Asp
35 40 45

Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Tyr Ile Leu Ser Pro Pro Gly Ser Val
50 55 60

10

ES 2 765 501 T3

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

Leu Lys Glu Val Gln Glu Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Val
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Asp Thr Phe Tyr Ile Leu Glu Lys Gly Pro Asp Ser
100 105 110

Cys Ile Ile Lys Ser Met Thr Thr Tyr Glu Ile Lys Asp Glu Leu Ala
115 120 125

Asp Lys Val Ala Ser Leu Ile Ser Ile Asp Ser Leu Val Gly Met Ala
130 135 140

Lys Ala Ile Thr Lys Tyr Val Leu Asp Gln Lys Lys Ala Ala Val Asp
145 150 155 160

Ser Ser Ala

<210> 26

<211> 161

<212> PRT

<213> *Berberis thunbergii*

<400> 26

Met Val Val Ala Ala Ser Ala Asp Asp Val Trp Ala Ile Tyr Ser Ser
1 5 10 15

His Asp Leu Pro Lys Leu Ile Val Lys Leu Leu Pro Ser Val Phe Lys
20 25 30

Ser Ile Glu Ile Val Glu Gly Asp Gly Gly Leu Gly Thr Val Leu Asp
35 40 45

Val Lys Tyr Pro Pro Gly Ser Ile Pro Leu His Tyr Arg Glu Lys Phe
50 55 60

Ile Thr Ile Asp Asn Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val Arg Gln Ile Glu
65 70 75 80

5

10

Asp Gly Leu Leu Ala Leu Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Ser Phe His
85 90 95

Ile Leu Glu Lys Asp Cys His His Glu Phe Phe His Ile His Glu Lys
100 105 110

Asn Cys His Lys Lys Cys Ile Ile Lys Ser Thr Thr Val Tyr Glu Val
115 120 125

Pro Asp Glu Leu Ala Tyr Lys Ile Glu Pro Leu Val Thr Ile Asp Ser
130 135 140

Leu Val Gly Met Ala His Ala Ile Ser Lys Tyr Val Leu Asp Lys Ser
145 150 155 160

Cys

<210> 27
<211> 486
<212> PRT
<213> *Corydalis chelanthifolia*

<400> 27

Met Tyr Tyr Phe Leu Glu Phe Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly
1 5 10 15

Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Pro Gly Ala
20 25 30

Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Val Asp His Lys Asn
35 40 45

Arg Leu Lys Glu Val Val Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Gly
50 55 60

Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Leu Pro Lys Gly Ala Asn
65 70 75 80

Ser Cys Val Ile Lys Ser Thr Leu Ile Tyr Glu Ile Pro Asp Glu Leu
85 90 95

Val Asp Ser Val Gly Ser Leu Met Ser Thr Glu Pro Leu Ala Ser Met
100 105 110

ES 2 765 501 T3

Ala Lys Val Ile Ser Asp Tyr Val Leu Lys Gln Arg Lys Met Thr Ala
115 120 125

Asn Lys Ile Leu Arg Lys Glu Leu Lys Thr Glu Met Glu Val Ala Thr
130 135 140

Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ala Val Tyr Gly Ser Pro Asp Ile Pro Arg
145 150 155 160

Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val
165 170 175

Ile Glu Gly Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro
180 185 190

Pro Gly Ala Val Pro Arg Thr Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Val Asp
195 200 205

His Lys Asn Arg Leu Lys Glu Val Val Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu
210 215 220

Asp Leu Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Leu Pro Lys
225 230 235 240

Gly Pro Asn Thr Cys Val Ile Lys Ser Thr Leu Ile Tyr Glu Val Pro
245 250 255

Asp Glu Phe Ala Asp Ala Val Gly Ser Leu Ile Ser Val Glu Pro Leu
260 265 270

Ala Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Gly Tyr Val Leu Lys Gln Lys Lys
275 280 285

Glu Ala Lys Lys Ile Leu Arg Lys Glu Leu Thr His Glu Leu Glu Val
290 295 300

Pro Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ala Val Tyr Gly Ser Pro Asp Ile
305 310 315 320

ES 2 765 501 T3

Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu
325 330 335

Asp Ile Val Glu Gly Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Ala
340 345 350

Phe Pro Pro Gly Ala Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys
355 360 365

Val Asp His Asp Lys His Leu Lys Glu Val Val Met Ile Glu Gly Gly
370 375 380

Tyr Leu Asp Leu Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Leu
385 390 395 400

Pro Lys Gly Pro Asn Ser Cys Val Ile Glu Ser Ser Leu Ile Tyr Glu
405 410 415

Val Arg Glu Glu Leu Ala Asp Val Val Gly Ser Leu Ile Ser Ile Glu
420 425 430

Pro Leu Ala Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Ser Tyr Val Leu Lys Gln
435 440 445

Gln Leu Arg Val Phe Gly Val Val Val Gln Pro Arg Val Gly Leu Ser
450 455 460

Leu Leu Leu Cys Leu Ile Leu Cys Leu Val Ile Leu Gly Gly Leu Leu
465 470 475 480

Ile Gly Gly Val Ser Ile
485

<210> 28
<211> 372
<212> PRT
<213> *Corydalis chelanthifolia*

<400> 28

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

Pro Gly Ala Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Val Asp
225 230 235 240

His Lys Asn Arg Leu Lys Glu Val Val Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu
245 250 255

Asp Leu Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Arg Ile His Val Ile Pro Lys
260 265 270

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

Gly Glu Leu Val Asp Ser Val Gly Ser Leu Met Ser Thr Glu Pro Leu
290 295 300

Ala Ser Met Ala Ala Val Ile Ser Asp Tyr Val Leu Lys Gln Arg Lys
305 310 315 320

Met Thr Ala Asn Gln Ile Leu Arg Lys Glu Leu Thr Thr Glu Met Glu
325 330 335

Leu Ala Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Ser Val Tyr Gly Ser Pro Asp
340 345 350

Ile Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Arg
355 360 365

Leu Gly Cys His
370

<210> 29

<211> 199

<212> PRT

<213> *Corydalis chelanthifolia*

<400> 29

Met Met Arg Lys Glu Leu Val His Glu Lys Glu Val Cys Ala Ser Ala
1 5 10 15

Asp Ala Val Trp Gly Val Tyr Ser Ser Pro Asn Ile Pro Thr Leu Leu
20 25 30

Arg Asp Lys Leu Leu Pro Gly Met Phe Lys Arg Leu Glu Ile Leu Glu
35 40 45

Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Ile Leu Leu Leu Glu Phe Asn Asn Pro
50 55 60

5

10

ES 2 765 501 T3

Ala Ile Ile Pro His Thr Tyr Leu Glu Lys Phe Met Lys Leu Asp His
65 70 75 80

Glu Lys Arg Leu Leu Glu Val Glu Val Val Lys Gly Gly Tyr Leu Asp
85 90 95

Leu Gly Cys Thr Phe Tyr Met Ser Arg Ile His Ile Leu Glu Lys Gly
100 105 110

Pro Asn Ser Cys Val Ile Glu Ser Thr Leu Ile Phe Glu Ala Pro Glu
115 120 125

Glu Leu Met Glu Tyr Val Ser Gln Tyr Ala Asn Leu Glu Ser Leu Ile
130 135 140

Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Lys Tyr Val Leu Glu Gln Gln Phe Arg
145 150 155 160

Val Phe Gly Val Val Val Lys Lys Leu Lys Leu Gly Leu Ser Thr Ile
165 170 175

Val Leu Leu Cys Ile Phe Ile Phe Leu Val Ile Val Leu Gly Gly Leu
180 185 190

Trp Ile Glu Gly Val Ser Ile
195

<210> 30

<211> 159

<212> PRT

<213> *Corydalis chelanthifolia*

<400> 30

Met Arg Lys His Leu Val Asn Glu Leu Glu Val Val Val Pro Ala Asp
1 5 10 15

Thr Leu Trp Ala Ile Tyr Ser Thr Thr Gln Phe Pro Lys Leu Ile Val
20 25 30

Gln Leu Leu Pro Ile Val Val Gln Asn Ile Glu Ile Asp Gly Asp Gly
35 40 45

Ser Leu Gly Thr Val Leu Asn Val Ile Phe Val Pro Gly Ser Val Pro
50 55 60

Leu Ser Tyr Lys Glu Lys Ile Val Thr Ile Asp His Glu Lys Arg Leu
65 70 75 80

5

10

ES 2 765 501 T3

Lys Glu Val Val Gln Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Gly Cys Ser
85 90 95

Phe Tyr Met Ser Ser Phe Gln Ile Leu Glu Lys Gly Arg Asp Ser Cys
100 105 110

Ile Ile Lys Ser Met Val Thr Tyr Glu Leu Ala Lys Asp Ala Asp Pro
115 120 125

Ser Val Ala Asp Leu Val Thr Ile Ala Ala His Ala Ala Ile Ala Gln
130 135 140

Val Ile Ser Lys Tyr Val Leu Asp Lys Gln Val Ala Ala Ala Pro
145 150 155

<210> 31
<211> 180
5 <212> PRT
<213> *Corydalis chelanthifolia*

<400> 31

10

Met Arg Lys Glu Leu Thr Asn Glu Leu Glu Val Ala Ala Pro Ala Asp
1 5 10 15

Ala Val Trp Ala Val Tyr Ser Ser Pro Asp Leu Pro Lys Ile Ile Val
20 25 30

Glu Leu Leu Pro Ser Val Phe Glu Lys Ile Glu Ile Val Glu Gly Asp
35 40 45

Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Tyr Val Val Phe Pro Pro Gly Ser Val
50 55 60

Pro Leu Thr Tyr Lys Glu Lys Phe Val Thr Ile Asp His Glu Lys Arg
65 70 75 80

Leu Lys Glu Val Leu Gln Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Leu Gly Cys
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Asp Ser Phe His Ile Leu Glu Lys Asp Cys Asp Ser
100 105 110

Cys Ile Ile Lys Ser Ile Thr Ala Tyr Glu Val Arg Asp Asp Val Val
115 120 125

Asp Asn Val Ser Ser Leu Ile Ser Ile Asp Ser Leu Ala Asn Met Ala
130 135 140

ES 2 765 501 T3

Glu Ala Ile Ser Lys Tyr Val Leu Glu Lys Gln Glu Ala Ala Thr Lys
145 150 155 160

His Gly His Gly Asp Asp Arg Glu Arg Thr Gly Leu Cys Trp Pro Phe
165 170 175

Asn Cys Leu Gly
180

<210> 32

<211> 197

<212> PRT

<213> *Nandina domestica*

<400> 32

Met Arg Lys Gly Ile Val Phe Leu Phe Leu Val Phe Leu Gly Cys Glu
1 5 10 15

Val Ser Gln Gly Arg Gln Leu Leu Glu Ser Arg Leu Phe Arg Lys Ser
20 25 30

Thr Ile Gln Lys Val Leu His His Glu Leu Pro Val Ala Ala Ser Ala
35 40 45

Gln Glu Val Trp Asp Val Tyr Ser Ser Pro Glu Leu Pro Lys His Leu
50 55 60

Pro Glu Ile Leu Pro Gly Ala Phe Glu Lys Val Val Val Thr Gly Asp
65 70 75 80

Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Glu Met Val Phe Pro Pro Gly Glu Val
85 90 95

Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Leu Ile Asp Asp Glu Gln Leu
100 105 110

Leu Lys Lys Val Glu Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys
115 120 125

Thr Phe Tyr Met Asp Thr Ile Gln Ile Val Pro Thr Gly Pro Asp Ser
130 135 140

Cys Ile Ile Lys Ser Ser Thr Glu Tyr Tyr Val Lys Pro Glu Phe Ala
145 150 155 160

Asp Lys Val Val Pro Leu Ile Ser Thr Ile Pro Leu Gln Ala Met Ala
165 170 175

5

10

ES 2 765 501 T3

Glu Ala Ile Ser Asn Ile Val Leu Ala Asn Lys Ala Lys Asn Lys Ser
180 185 190

Ile Ile Ile Glu Ile
195

5

<210> 33
<211> 151
<212> PRT
<213> *Nandina domestica*
<400> 33

Met Val Phe Pro Pro Gly Glu Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe
1 5 10 15

Val Leu Ile Asp Asp Glu Gln Leu Leu Lys Lys Val Glu Met Ile Glu
20 25 30

Gly Gly Tyr Leu Asn Asp Leu Asp Cys Val His Ile Lys Arg Thr Ser
35 40 45

His Val Gln Ile Ser Thr Phe Asn His Phe Asp Met Gly Cys Thr Phe
50 55 60

Tyr Met Asp Thr Ile Gln Ile Val Pro Thr Gly Pro Asp Ser Cys Ile
65 70 75 80

Ile Lys Ser Ser Thr Glu Tyr Tyr Val Lys Pro Glu Phe Ala Asp Lys
85 90 95

Val Val Pro Leu Ile Ser Thr Ile Pro Leu Gln Ala Met Ala Glu Ala
100 105 110

Ile Ser Asn Ile Val Leu Asp Lys Thr Lys Asp Gln Arg Asn Lys Glu
115 120 125

Val Ile Asn Thr Asn Thr Lys Asn Asn Lys Ile His His Arg Tyr Val
130 135 140

Ala Thr Ile Val Ile Ile Arg
145 150

10

<210> 34
<211> 196
<212> PRT
<213> *Nandina domestica*
<400> 34

15

ES 2 765 501 T3

Met Arg Ser Gly Ile Val Phe Leu Val Leu Phe Phe Leu Gly Cys Glu

1 5 10 15

Ile Ser Gln Gly Arg Gln Leu Leu Glu Ser Arg Leu Phe Arg Lys Ser
20 25 30

Thr Ile Arg Lys Val Leu His His Glu Leu Pro Val Ala Ala Ser Ala
35 40 45

Gln Glu Val Trp Asp Val Tyr Ser Ser Pro Glu Leu Pro Lys His Leu
50 55 60

Pro Glu Ile Leu Pro Gly Ala Phe Lys Lys Val Val Val Thr Gly Asp
65 70 75 80

Gly Gly Val Gly Thr Val Ile Glu Met Val Phe Pro Pro Gly Val Val
85 90 95

Pro His Arg Tyr Lys Glu Lys Phe Val Leu Ile Asp Asp Glu Lys Phe
100 105 110

Leu Lys Lys Val Glu Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly Cys
115 120 125

Thr Phe Tyr Met Asp Thr Ile Gln Ile Val Pro Thr Gly Pro Asp Ser
130 135 140

Cys Ile Ile Lys Ser Ser Thr Glu Tyr Tyr Val Lys Pro Glu Phe Ala
145 150 155 160

Asp Lys Val Val Pro Leu Ile Ser Thr Val Pro Leu Gln Ala Met Ala
165 170 175

Glu Ala Ile Ala Lys Ile Val Leu Glu Phe Lys Ala Lys His Lys Gly
180 185 190

Phe Ile Glu Ile
195

<210> 35

<211> 148

<212> PRT

<213> *Nandina domestica*

<400> 35

ES 2 765 501 T3

Met Glu Val Ala Ala Ser Ala Gly Asp Ile Trp Ala Val Tyr Ser Ser
1 5 10 15

Pro Asp Leu Pro Arg Leu Ile Val Gln Leu Leu Pro Thr Val Phe Glu
20 25 30

Lys Ile Asp Ile Val Glu Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Val Leu His
35 40 45

Ile Thr Phe Pro Pro Gly Ser Val Pro Leu Thr Tyr Lys Glu Lys Phe
50 55 60

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

Gly Gly Tyr Leu Glu Leu Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Ser Phe Gln
85 90 95

Ile Phe Glu Lys Gly Ile Asp Ser Cys Ile Ile Lys Ser Met Thr Thr
100 105 110

Tyr Glu Val Pro Asp Glu Leu Ala Asp Lys Val Ala Pro Leu Ile Ser
115 120 125

Ile Asp Ser Leu Val Pro Met Ala Glu Ala Ile Ser Lys Tyr Val Ile
130 135 140

Glu Lys Arg His
145

<210> 36
<211> 154
<212> PRT
<213> *Cocculus trilobus*
<400> 36

ES 2 765 501 T3

Met Ile Lys Lys Glu Leu Lys His Glu Met Arg Val Ala Ala Ser Ala
1 5 10 15

Asp Asp Ile Trp Ala Val Tyr Ser Ser Pro Asp Leu Pro Asn Leu Ile
20 25 30

Leu Arg Leu Leu Pro Ser Val Phe Asp Asn Ile Glu Ile Val Glu Gly
35 40 45

Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu His Leu Thr Phe Pro Pro Gly Ser
50 55 60

Val Pro Leu Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Thr Ile Asn Gly Asn Lys
65 70 75 80

Arg Leu Lys Glu Val Lys Gln Ile Gln Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly
85 90 95

Cys Thr Phe Tyr Met Asp Ser Phe His Ile Glu Glu Lys Gly Cys Asp
100 105 110

Ser Cys Val Ile Val Ser Lys Thr Glu Tyr Glu Val Pro Asn Glu Glu
115 120 125

Ile Ala Asn Gln Val Glu Leu Tyr Ile Ser Ile Asp Ser Leu Ala Ser
130 135 140

Met Ala Gln Gly His Leu Gly Leu Cys Ser
145 150

<210> 37
<211> 205
<212> PRT
<213> *Hydrastis canadensis*

<400> 37

ES 2 765 501 T3

Met Lys Met Ala Ile Leu Phe Val Phe Leu Met Phe Leu Gly Lys Met
1 5 10 15

Asn Ser Glu Gly Leu His Leu Ser Gly Arg Pro Leu Leu Arg Ala Ile
20 25 30

Ile Ser Asp Lys Pro Asn Val Ile Lys Val Leu Lys His Glu Leu Ala
35 40 45

Val Pro Ala Ser Ala Asp Lys Val Trp Ala Val Tyr Ser Ala Pro Thr
50 55 60

Leu Ala Phe His Leu Ser Asp Leu Leu Pro Gly Ala Phe Glu Lys Val
65 70 75 80

Glu Val Phe Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Ile Ile Asp Met Thr Phe
85 90 95

Ala Pro Gly Glu Phe Pro His Glu Tyr Lys Glu Lys Phe Ile Leu Ile
100 105 110

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

Leu Asp Leu Gly Val Thr Tyr Tyr Met Asp Thr Ile His Val Val Pro
130 135 140

Thr Gly Ser Asn Ser Cys Ile Ile Lys Ser Ser Thr Glu Tyr His Val

145 150 155 160

Lys Pro Glu Ala Ala Lys Leu Val Glu Pro Leu Ile Thr Thr Glu Pro
165 170 175

Leu Ala Ala Met Ala Glu Val Ile Thr Lys Ile Val Leu Glu Asn Lys
180 185 190

Ser Lys Ser Ser Glu Glu Asn Gln Ser Ser Glu Ala Ile
195 200 205

<210> 38
<211> 229
<212> PRT
<213> *Nigella sativa*

<400> 38

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

<210> 39
 <211> 199
 <212> PRT
 <213> *Nigella sativa*

5

<400> 39

```

Met Val Lys Ile Gln Leu Val Leu Ala Cys Leu Leu Leu Val Val Gly
1          5          10          15

Ala Val Asn Cys Gln Lys Leu Ile Leu Gln Gly Arg Pro Leu Leu Gly
          20          25          30

Ala Trp Ala Cys Gly Thr Ile Lys Lys Val Leu Lys His Glu Phe Lys
          35          40          45

Val Ala Ala Ser Ala Asp Glu Val Trp Ser Val Tyr Ser Ser Pro Glu
50          55          60

Leu Cys Lys His Leu Thr Asp Leu Leu Pro Gly Ala Phe Gln Asp Leu
65          70          75          80

Glu Ile Ile Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Ile Leu His Met Thr Phe
          85          90          95

Pro Pro Gly Glu Phe Pro His Glu Tyr Lys Glu Lys Phe Val Leu Ile
          100          105          110

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

Leu Asp Ile Gly Val Thr Tyr Tyr Met Asp Thr Ile His Val Val Pro
130          135          140

Thr Gly Ser Asp Ser Cys Val Ile Lys Ser Ser Thr Glu Tyr His Val
145          150          155          160

Arg Pro Glu Cys Glu Lys Ile Val Glu Pro Leu Ile Thr Thr Glu Pro
          165          170          175

Leu Ala Ala Met Ala Glu Ala Val Ser Lys Ile Val Leu Asp Ala Lys
          180          185          190

Ile His Ser Ile Ile Thr Ile
          195
  
```

10

<210> 40
 <211> 311

ES 2 765 501 T3

<212> PRT

<213> *Menispermum canadense*

<400> 40

5

Met Ile Lys Lys Glu Leu Lys His Glu Leu Glu Val Ala Thr Ser Ala
1 5 10 15

Asp Glu Ile Trp Glu Val Tyr Ser Ser Pro Asp Leu Pro Ile Leu Ile
20 25 30

Val Lys Leu Leu Pro Ser Val Phe Glu Lys Ile Glu Ile Leu Glu Gly
35 40 45

Asp Gly Gly Val Gly Thr Ala Leu Arg Leu Thr Phe Pro Ile Gly Ser
50 55 60

Val Pro Leu Thr Tyr Lys Glu Lys Phe Val Thr Ile Asn Asp Trp Lys
65 70 75 80

Arg Leu Lys Glu Val Lys Gln Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly
85 90 95

Cys Thr Phe Tyr Met Asp Ser Phe His Ile Leu Arg Lys Gly Pro Lys
100 105 110

Ser Cys Val Ile Val Ser Lys Thr Glu Tyr Glu Val Pro Asn Lys Glu
115 120 125

Ile Ala Ser Lys Val Glu Pro Tyr Ile Ser Ile Asp Ser Leu Arg Lys
130 135 140

Met Ala Thr Ala Ile Ser Asp Tyr Val Leu Asn Arg Ala Thr Arg Lys
145 150 155 160

Glu Val Lys His Glu Leu Glu Val Ala Ala Ser Ala Asp Asp Val Trp

165

170

175

Glu Gly Tyr Arg Ser Pro Asp Val Gly Ser Leu Ile Cys Pro His Val
180 185 190

Phe Glu Lys Ile Glu Leu Val Glu Gly Asp Gly Gly Val Gly Thr Ile
195 200 205

ES 2 765 501 T3

Leu Gln Ile Thr His Pro Pro Gly Tyr Val Pro His Thr Tyr Lys Glu
210 215 220

Lys Tyr Val Thr Leu Asp Asp His Lys Arg Leu Leu Glu Val Glu Gln
225 230 235 240

Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Glu Met Gly Cys Thr Phe Tyr Met Asp Ser
245 250 255

Ile His Val Val Lys Lys Gly Asp Asn Ser Cys Val Ile Val Ser Lys
260 265 270

Ala Lys Tyr Glu Val Pro Lys Glu Leu Ala Ser Gln Val Glu Pro Tyr
275 280 285

Ile Ala Ala Asp Ala Val Ala Asn Met Ala Arg Ile Ile Ser Asn Asn
290 295 300

Val Leu Glu Lys Lys Lys Ser
305 310

<210> 41

<211> 195

<212> PRT

<213> *Xanthoriza simplicissima*

<400> 41

Met Arg Met Glu Val Val Leu Val Val Phe Leu Leu Phe Ile Gly Thr
1 5 10 15

Val Asn Cys Glu Arg Met Ile Phe Ser Gly Arg Pro Leu Leu His Arg
20 25 30

Val Thr Asn Glu Glu Thr Val Ile Leu Tyr His Glu Leu Glu Val Pro
35 40 45

Ala Ser Val Asp Glu Leu Trp Ser Val Glu Gly Ser Pro Glu Leu Gly
50 55 60

Lys Asn Leu Pro Asp Leu Leu Pro Gly Ile Phe Ala Asp Phe Lys Ile

65 70 75 80

5

10

ES 2 765 501 T3

Thr Gly Asp Gly Gly Glu Gly Ser Ile Leu Asp Met Thr Phe Pro Pro
85 90 95

Gly Gln Phe Pro His His Tyr Arg Glu Lys Phe Val Phe Phe Asp His
100 105 110

Lys Asn His Tyr Lys Leu Val Gln Met Ile Asp Gly Asp Phe Phe Asp
115 120 125

Leu Gly Val Thr Tyr Tyr Met Asp Thr Ile Arg Val Val Ala Thr Gly
130 135 140

Pro Asp Ser Cys Val Ile Lys Ser Ser Thr Glu Tyr His Val Lys Val
145 150 155 160

Glu Phe Ala Lys Ile Val Lys Pro Leu Ile Asp Thr Val Pro Leu Ala
165 170 175

Ile Met Ser Glu Ala Ile Ala Lys Val Val Leu Glu Lys Lys Tyr Lys
180 185 190

Arg Ser Glu
195

<210> 42
<211> 700
<212> PRT
<213> *Papaver somniferum*

<400> 42

Met Arg Lys Val Ile Lys Tyr Asp Met Glu Val Ala Val Ser Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Trp Ala Val Tyr Ser Ser Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu Arg
20 25 30

Asp Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Glu Gly
35 40 45

Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Val Phe Pro Pro Gly Ala
50 55 60

Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Asn Ile Asp Arg Glu Lys
65 70 75 80

Arg Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp Met Gly

ES 2 765 501 T3

				85				90				95			
Cys	Thr	Phe	Tyr	Leu	Asp	Arg	Ile	His	Val	Val	Glu	Lys	Thr	Lys	Ser
			100				105						110		
Ser	Cys	Val	Ile	Glu	Ser	Ser	Ile	Val	Tyr	Asp	Val	Lys	Glu	Glu	Cys
		115				120						125			
Ala	Asp	Ala	Met	Ser	Lys	Leu	Ile	Thr	Thr	Glu	Pro	Leu	Lys	Ser	Met
		130				135						140			
Ala	Glu	Val	Ile	Ser	Asn	Tyr	Val	Ile	Gln	Lys	Glu	Ser	Phe	Ser	Ala
145				150			155			160					
Arg	Asn	Ile	Leu	Ser	Lys	Gln	Ser	Val	Val	Lys	Lys	Glu	Ile	Arg	Tyr
			165			170			175						
Asp	Leu	Glu	Val	Pro	Ile	Ser	Ala	Asp	Ser	Ile	Trp	Ser	Val	Tyr	Ser
			180			185			190						
Cys	Pro	Asp	Ile	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg	Asp	Val	Leu	Leu	Pro	Gly	Val
		195					200						205		
Phe	Glu	Lys	Leu	Asp	Val	Ile	Glu	Gly	Asp	Gly	Gly	Val	Gly	Thr	Val
		210		215			220			225					
Leu	Asp	Ile	Val	Phe	Pro	Pro	Gly	Ala	Val	Pro	Arg	Ser	Tyr	Lys	Glu
225				230			235			240					
Lys	Phe	Val	Asn	Ile	Asp	Arg	Glu	Lys	Arg	Leu	Lys	Glu	Val	Ile	Met
			245			250			255						
Ile	Glu	Gly	Gly	Tyr	Leu	Asp	Met	Gly	Cys	Thr	Phe	Tyr	Leu	Asp	Arg
			260			265			270						
Ile	His	Val	Val	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Cys	Val	Ile	Glu	Ser	Ser
		275		280			285			290					
Ile	Val	Tyr	Glu	Val	Lys	Glu	Glu	Tyr	Ala	Asp	Ala	Met	Ser	Lys	Leu
		290		295			300			305					
Ile	Thr	Thr	Glu	Pro	Leu	Lys	Ser	Met	Ala	Glu	Val	Ile	Ser	Asn	Tyr
305				310			315			320					
Val	Ile	Gln	Arg	Glu	Ser	Phe	Ser	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Asn	Lys	Asn
				325			330			335					

ES 2 765 501 T3

Ser Leu Val Lys Lys Glu Ile Arg Tyr Asp Leu Glu Val Pro Thr Ser
 340 345 350
 Ala Asp Ser Ile Trp Ser Val Tyr Ser Cys Pro Asp Ile Pro Arg Leu
 355 360 365
 Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro Gly Val Phe Gln Lys Leu Asp Val Ile
 370 375 380
 Glu Gly Asn Gly Gly Val Gly Thr Val Leu Asp Ile Val Phe Pro Pro
 385 390 395 400
 Gly Ala Val Pro Arg Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Val Asn Ile Asn His
 405 410 415
 Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val Ile Met Ile Glu Gly Gly Tyr Leu Asp
 420 425 430
 Met Gly Cys Thr Ser Tyr Leu Asp Arg Ile His Val Val Glu Lys Thr
 435 440 445
 Ser Lys Ser Cys Ile Ile Lys Ser Ser Val Val Tyr Glu Val Lys Gln
 450 455 460
 Glu Cys Val Glu Ala Met Ser Lys Leu Ile Thr Thr Glu Pro Leu Lys
 465 470 475 480
 Ser Met Ala Glu Val Ile Ser Asn Tyr Ala Met Lys Gln Gln Ser Val
 485 490 495
 Ser Glu Arg Asn Ile Pro Lys Lys Gln Ser Leu Leu Arg Lys Glu Ile
 500 505 510
 Thr Tyr Glu Thr Glu Val Gln Thr Ser Ala Asp Ser Ile Trp Asn Val
 515 520 525
 Tyr Ser Ser Pro Asp Ile Pro Arg Leu Leu Arg Asp Val Leu Leu Pro
 530 535 540
 Gly Val Phe Glu Lys Leu Asp Val Ile Ala Gly Asn Gly Gly Val Gly
 545 550 555 560
 Thr Val Leu Asp Ile Ala Phe Pro Leu Gly Ala Val Pro Arg Arg Tyr
 565 570 575
 Lys Glu Lys Phe Val Lys Ile Asn His Glu Lys Arg Leu Lys Glu Val
 580 585 590

ES 2 765 501 T3

Val	Met	Ile	Glu	Gly	Gly	Tyr	Leu	Asp	Met	Gly	Cys	Thr	Phe	Tyr	Met
	595						600					605			
Asp	Arg	Ile	His	Val	Phe	Glu	Lys	Thr	Pro	Asn	Ser	Cys	Val	Ile	Glu
	610					615					620				
Ser	Ser	Ile	Ile	Tyr	Glu	Val	Lys	Glu	Glu	Tyr	Ala	Gly	Lys	Met	Ala
625					630					635					640
Lys	Leu	Ile	Thr	Thr	Glu	Pro	Leu	Glu	Ser	Met	Ala	Glu	Val	Ile	Ser
				645					650					655	
Gly	Tyr	Val	Leu	Lys	Lys	Arg	Leu	Gln	Val	Phe	Gly	Phe	Glu	Ile	Lys
			660					665					670		
Pro	Lys	Leu	Arg	Phe	Asn	Leu	Leu	Leu	Cys	Leu	Ile	Ile	Cys	Leu	Val
	675						680					685			
Ile	Ala	Gly	Gly	Met	Phe	Val	Ala	Gly	Val	Pro	Leu				
	690					695					700				

<210> 43
 <211> 582
 <212> ADN
 <213> *Papaver bracteatum*

<400> 43

atgatgagga aagtaatcaa atacgatatg gaggtagcta cctcagctga ttcagtatgg	60
gcagtttaca gttcaccgga tattccaagg cttctcaggg atgttctact tcccggcgctc	120
ttcgagaaat tagacgtcat tgaagggaaat ggcggcgctcg gtacagttct tgacattgct	180
tttcctccag gtgcggttcc tcgaagttac aaagagaaat tcgtcaacat cgaccgtgta	240
aagcgattga aagaagtgat catgattgaa ggaggatacc tggacatggg atgcacattt	300
tacttggaca ggatccatgt cgtggagaaa accccaaact catgtgtcat tgaatcctct	360
attatctacg aagttaaaga agagtttgct gataaaatgg ctaagctaata cacaacggaa	420
ccattgcagt cgatggcaga agtcatctct ggttatgttc ttaagaaacg actccaagta	480
tttggaattcg agattaagcc aaacttaaga ttcaatcttt tgctatgttt gattatctgc	540
ttggttatag ctggaggtat gttgattgga cgtgttccat aa	582

<210> 44
 <211> 633
 <212> ADN
 <213> *Thalictrum flavum*

<400> 44

ES 2 765 501 T3

atgatgaaga tggaagttgt atttgttttc ttaatgttgt taggaacaat aaattgccag 60
aaactgattc tgacaggtag gccgtttctg caccaccagg gcataataaa ccaggtgtct 120
acagtcacaa aagtgattca tcatgagttg gaagttgctg cttcagctga tgatatatgg 180
actgtttata gctggcctgg cttggccaag catcttcctg acttgctccc tggcgctttt 240
gaaaagctag aaatcattgg tgatggaggt gttggtacca tcctagacat gacatttgta 300
ccaggtgaat ttcctcatga atacaaggag aagtttatat tagtcgataa tgagcatcgt 360
ttaaagaagg tgcaaagtat tgagggaggt tatctggact tgggagtaac atactacatg 420
gacacaatcc atgttgttcc aactggtaaa gattcatgtg ttattaaatc ctcaactgag 480
taccatgtga aacctgagtt tgtcaaaatc gttgaaccac ttatcaccac cgggccatta 540
gctgccatgg cagacgccat ctcaaaactt gttctagaac acaaatccaa aagcaactca 600
gatgaaattg aggccgcaat aataacagtc tga 633

<210> 45
<211> 696
<212> ADN
<213> *Papaver somniferum*

<400> 45

atgtctaagt tgatcacgac ggaaccattg aagtcgatgg cagaagttat ctctaattac 60
gctatgaagc aacaatctgt ttctgagaga aacattccta agaagcaatc tctactgagg 120
aaggaaatta cttatgaaac ggaggtgcaa acttctgctg attcaatttg gaacgtctac 180
agttctcctg acatccctcg actacttaga gatgttctgc ttcctggtgt ttttgaaaag 240
ctagatgtca tagcaggcaa tgggtggagtt ggtacggtac tggatattgc cttccctcta 300
ggtgcagtg cacggaggta caaggagaaa tttgtgaaga tcaaccatga gaagcgattg 360
aaagaagtgg tgatgatcga aggaggatac ttagacatgg ggtgcacatt ttacatggac 420
aggatccata tctttgagaa aaccccaaac tcatgtgtta tcgaatcctc gatcatttac 480
gaagttaaag aagagtatgc tggtaaaatg gctaagctaa tcacaactga accattggaa 540
tccatggcag aagtcatctc tggttatggt cttaagaaac gactccaagt attcggattc 600
gagattaagc caaaatgaag attcaatctt ttgctatggt tgattatctg tctgggtata 660
gctggaggta tgtttgttgc tgggtgtcca ctctaa 696

<210> 46
<211> 696
<212> ADN
<213> *Papaver somniferum*

<400> 46

atgtctaaat taatcacaac tgaaccattg aagtctgatgg cggaagtcac ctctaattac 60
 gttatccaga gagaatcatt ttccgcaaga aacattctca acaaaaattc tttggtgaag 120
 aaggagattc ggtatgacct ggagggtcca acctcagctg attctatctg gtcagtttac 180
 agctgcccgg atattcctcg gcttcttaga gatgttttac ttcccggtgt tttccagaaa 240
 ttggatgtta tcgaaggga tggtggtgtt ggtacagttc ttgatatcgt ttttcctcca 300
 ggtgcggtac ctctagtagt caaggagaaa tttgtgaaca tcaaccacga aaagcgatta 360
 aaagaagtga ttatgatcga aggaggatat ttagacatgg gatgcacatt ttacatggac 420
 aggatccata tctttgagaa aaccccaaac tcatgtgtta tcgaatcctc gatcatttac 480
 gaagttaaag aagagtatgc tggtaaaatg gctaagctaa tcacaactga accattggaa 540
 tccatggcag aagtcacctc tggttatgtt cttaagaaac gactccaagt attcggattc 600
 gagattaagc caaaattaag attcaatctt ttgctatgtt tgattatctg tctggttata 660
 gctggaggta tgtttgttgc tgggtgtcca ctctaa 696

<210> 47
 <211> 591
 <212> ADN
 <213> *Coptis japonica*
 <400> 47

atgaggatgg aagttgttct agttgttttc ttgatgttca taggtacgat aaattgtgaa 60
 agattgatat tcaatggacg accgctactc catcgcgtaa caaaagagga gactgtaatg 120
 ctttatcatg agctggaagt agctgcttca gccgatgaag tgtggagtgt cgaaggttcg 180
 cctgagttgg gcttgcattt gcctgacttg ctccctgctg gtatatttgc aaagtttgaa 240
 attactggtg atggagggtga aggttcgatc ctggacatga cattcccccc aggtcagttt 300
 ccacatcatt acagggagaa gttcgtgttc ttcatcaca agaatcgtta caagttagta 360
 gaacagatcg atggtgattt tttcgatcta ggtgttacat actatatgga tacaatccga 420
 gttgttgcca caggccctga ttcatgtgtc atcaagtcta ctactgaata ccatgtgaaa 480
 cctgagtttg ccaaaatcgt caaaccactt attgacactg ttccactagc tatcatgtct 540
 gaagcgattg caaaggttgt tctagagaac aaacacaaga gttcagagta a 591

<210> 48
 <211> 1116
 <212> ADN
 <213> *Papaver bracteatum*
 <400> 48

atgatgagga aagtaatcaa atacgatatg gaggtagcta cctcagctga ttcagtctgg	60
gcagttttaca gttcacccgga tattcctaga cttctcaggg atgttctact tcccggcgctc	120
tttgagaaat tagacgtcat tgaagggaat ggcggcggttg gtactgttct tgacattgct	180
ttccctccag gtgcgggttcc tcgaagttac aaagagaaat tcgtcaacat cgaccgtgta	240
aagcgattga aagaagtgat catgattgaa ggaggatacc tggacatggg atgcacattt	300
tacttggaca ggatccatgt cgtggagaaa actccgagct catgtgttat tgaatcgtct	360
attgtttatg aagtggaaga agagtacgct gatgcgatgt caaaattgat cacyactgaa	420
ccattgaagt cgatggcgga agtgatytct aattacgtta ttcagaaaga atcagtttcc	480
gcaagaaaca ttttcaacag gcaatctgta gtgaagaagg agattcatta cgacctggag	540
gtaccaacct cagctgattc gatctgggca gtttacagca atcccgatat ccctcggcta	600
cttagagatg ttctgcttcc tggcggtttc gagaaattgg atgtcattga agggaatggt	660
ggtgttggca ctgttcttga tattgttttc cctccaggtg cggtgcctcg ttgttacaag	720
gagaagtttg tgaccatgga ccaccaaag cgactaaaag aagtgattat gatcgaagga	780
ggttacttag acatgggatg cacatcttac ctggacagga tccatgttat agaaaaaacc	840
tctaaatctt gcatcattaa atcttctgtt gtctacgaag tgaagcaaga gtgtgctgaa	900
gcaatatcta agttgatcac gacggagcca ttgaagtcga tggcagaagt catctcaa	960
tatgttctta agaaacaatc tgtttccgac acaacaata ttgctaagaa gcaatctgtg	1020
ttgaggaaag aaattactta tgaaacggag gtgcaaacct cagctgattc gatttggaac	1080
gtctacagtt ctctgacat tccccgact acttag	1116

<210> 49

<211> 963

<212> ADN

<213> *Papaver bracteatum*

<400> 49

ES 2 765 501 T3

atggatatca tagaagggga tgggtggagtt ggtactgttc ttgatgttgt tttccaacct	60
ggtgcggtgc ctcaaagtta caaggagaga tttgagaccg tggaccacga gaagcgaata	120
ctggaagtga gaattatcca aggaggatac ttagaaatgg gttgcacatc ttacctgaat	180
aggatgcatg ttattgaaat aacctctaaa tcttgtgtta ttaaactctc ggttatctac	240
gacgtgaaag aagagtgtgc tgatgcaatg tctaagttaa tcacaacccat acagttggag	300
tcaatggcca aagtggtcgc tgattatgtt cttaagaaac aatctgcttc tgacacaagc	360
attcctaaga agcagtctct aatgaggaaa gaaattacac atgagatgga ggtgcaaacc	420
tcagctgatt cgatttggga catctacagt tctcctgaca tccctcgact acttagagat	480
gtcctgcttc ctggtgcttt cgaaaagcta catgtcattc aaggcaatgg tgggggttgt	540
actgtactgg acatcgctct ccctctaggt gcagtgccac gaaattacaa ggagaaat	600
gtgaagatca accacgagaa gcgactaaaa gaagcagtta tgattgaagg gggatacgca	660
gacatggggg gcacatttta catgcacagg atccatgtcc tagagaaaac accaaagtcg	720
tgtgtcattg aatcctccat cgtttacgaa gtgaaagaag agtatgctga taaaatgtca	780
aagctaata caacagaacc attgcagtcc atggcagaag ccatatctag ttatgttctt	840
aagaaacagt tccaagtatt tggattagag gttaaaccga aattagtatt aagtctat	900
ctatgtttga tcatcttttt ggctatagtt ggtgggtttt tgattggagg tctaaaagca	960
tta	963

<210> 50

<211> 831

<212> ADN

<213> *Papaver bracteatum*

<400> 50

ES 2 765 501 T3

atgattgaag gaggatacct ggacatggga tgcacgtttt acttggacag gatccatgtc	60
gtggagaaaa ctccgagctc atgtgttatt gaatcgtcta ttgtttatga agtgaagcaa	120
gagtgtgctg aagcaatata taagttgatc acgacggagc cattgaagtc gatggcagaa	180
gtcatcgcta attacgttct taagaaacaa tctgtttctg acacaaacat tcctaagaag	240
caatctgtgt tgaggaaaga aattacttat gaaacggagg tgcaaacctc agttgattcg	300
atttggaacg tctacagttc tccagacatc cctcgactac ttagagatgt tctgcttcct	360
ggtgtttttg agaagctaga tgtcattgca ggcaatggtg gcgttggggac tgtactggac	420
attgctttcc ctctaggtgc agtgccgcgg aggtataagg agagatttgt gaagatcaat	480
catgagaagc ggttgaaaga agtggttatg atcgaaggag ggtacttgga catgggctgc	540
acattttaca tggacaggat tcatgtcttt gacaaaacct caaactcatg tgtcattgaa	600
tcctctatta tctacgaagt taaagaagag tatgctgata aaatggctaa gctaatacaca	660
acggaaccat tgcagtcgat ggcagaagtc atctctggtt atgttcttaa gaaacgactc	720
caagtatttg gattcgagat taagccaaac ttaagattca atcttttgct atgtttgatt	780
atctgcttgg ttatagctgg aggtatgttg attggacgtg ttccactcta a	831

<210> 51
 <211> 1599
 <212> ADN
 <213> *Papaver bracteatum*

<400> 51

atgatgagga aagtaatcaa atacgatatg gaggtagcta cctcagctga ttcagtctgg	60
gcagtttaca gttcaccgga tattccaagg cttctcaggg atgttctact tcccggcgtc	120
ttcgagaaat tagatgtcat tgaagggaat ggcggcgttg gtactgttct tgacattgct	180
ttccctccag gtgcggttcc tcgaagttac aaagagaaat tcgtcaacat cgaccgtgta	240
aagcgattga aagaagtgat catgattgaa ggaggatacc tggacatggg atgcacattt	300
tacttggaca ggatccatgt cgtggagaaa actccgagct catgtgttat tgaatcgtct	360
attgtttatg aagtggaaga agagtacgct gatgccatgt caaaattgat caccactgaa	420

ES 2 765 501 T3

ccattgaagt cgatggcgga agtgatttct aattacgtta tccagaaaga atcagtttcc	480
gcaagaaaca ttttcaacag gcaatctgta gtgaagaagg agattcgata cgacctggag	540
gtaccaacct cagctgattc tatctgggca gtttacagca atcccgatat ccctcggcta	600
cttagagatg ttctgcttcc tggcgttttc gagaaattgg atgtcattga agggaatggt	660
ggtgttgga ctgttcttga tatcgttttt cctccaggtg cggcgcctcg tcgttacaag	720
gagaaatttg tgaacatcaa ccacgagaag cgattaaaag aagtgattat gatcgaagga	780
gggtacttag acatgggatg cacattttac ctggacagga tccatgttgt agaaaaaacc	840
tctaaatctt gcatcattaa atcttctatt gtttacgaag tgaagcaaga gtgcgctgaa	900
gcaatatcta agttgatcac gacggagccg ttgaagtcga tggcacaagt catcgctaat	960
tatgttctta agaaacaatc tgtttctgac acaaacattc ctaagaagca atctgtgttg	1020
aggaaagaaa ttacttatga aacggagggtg caaacctcag ttgattcgat ttggaacgtc	1080
tacagttctc cagacatccc tcgactactt agagatgttc tgcttcggg tgtttttgaa	1140
aagctagatg tcattgcagg caatggtggc gttgggactg tactggacat tgctttccct	1200
ctaggtgcag tgccgcggag gtacaaggaa aaatttgtga agatcaacca tgagaaacga	1260
ttgaaagaag tgattatgat cgaaggagga tacttagaca tgggggtgcac atttttacatg	1320
gacaggattc atgtacttga gaaaacccca aactcatgtg tcattgaatc ctctattatc	1380
tacgaagtta aagaagagtt tgctgataaa atggctaagc taatcacaac ggaaccattg	1440
cagtcgatgg cagaagtcac ctctgcttat gttcttagga aacgattcga agtatttgga	1500
ctagagatta agcaaaaatt aagatacaat cttttgctat gtttgattat ctgcttggtt	1560
atagctggag gtatgttgat tggacgtgtt ccactctaa	1599

<210> 52

<211> 582

<212> ADN

<213> *Sanguineris canadensis*

<400> 52

ES 2 765 501 T3

atgaggaagg aactgacaca cgagatggag gtgcctgcct cagccgatgc tatttgggca	60
gtctacagtt cacatgatat tccaaggctg ctcaaagaag ttttgcttcc tgggtgtttt	120
gaaaagctag atgtcattgc aggtgatggg ggtgttggtg ctgttctcga cattgctttc	180
cctccagggg cggtagccgc tcggtacaag gagaaattcg tgaagatcaa tcacgagaag	240
cgattgaagg aagtggagat gatcgaagga gggatatttg atatggggtg tacattttat	300
atggacagga ttcatgtcgt agagaaaggc cctaattcat gcgttatcga atcggcgatt	360
atttacgtag tgaaggacga atgcgccgat gtcgtcgttc ctctaattac gactgaacca	420
ctggctagca tggcggaggc catctcaaat tacgttctaa ggaaacaaat ccgattgttt	480
ggatacgtaa ttaaaccaaa attagggtta agtattttgc tctccttgat tctctgccta	540
gttatactag gagtggtatt gattggaggc gttccattct aa	582

<210> 53
 <211> 798
 <212> ADN
 <213> *Chelidonium majus*

<400> 53

atgattgaag gaggggtattt ggatatggga tgtacatttt acatggacag aatccatgtt	60
gtaaagaaag gtcccaattc atgcgttatt gcatcggcta ttatctacga ggtgaaggag	120
gaatttgctg acgtcgtcgt tcctctaata acgaccgaac cattggctag catggcagaa	180
gtcatctcaa attacgttct taagaaacaa cgtcgtgtaa ggaaggaaact aacatatgag	240
atggagggtgc ctacctcagc tgattcaatt tgggcagttc acagttcaca tgatattcca	300
aggctcctca aagaagttct gctccctggg gtctttgaaa agcttgatgt cattgaaggc	360
gatgggtggg ttggtactgt tcttgacatt gctttccac caggggaggc accacgcact	420
tacaaggaga aattcgtgaa gatcaatcac gagaagcgat tgaaagaggc ggtgatgatt	480
gaaggagggt atttgatgat gggatgtaca ttttacatgg acagaatcca tgtgctagag	540
aaaagtccta actcgtgcgt tattgaatct tctattatct acgaggtgaa ggaggaattt	600
gccgatgtcg tgggtcctct aatcacgacc gagccactag ctagcatgtc agaggctatc	660
tcaaattacg ttctaaagaa acaaatccgc atgtttgggt atgtaattaa accaaaactt	720
ggtttaagtc ttttgctctg cttcattctc tgcctcgttt tacttggagt tttattgatt	780
gggggtgttc cactctaa	798

<210> 54
 <211> 1596
 <212> ADN
 <213> *Chelidonium majus*

<400> 54

atgaggaaaag taatcaaata cgatatggag gtagctgtct cagctgattc agtttgggca	60
gtttacagtt caccggatat tcctagactt cttagagacg ttctacttcc cgggtgtcttc	120
gagaagttag atgttattga agggaatggc ggcgtcggaa cagttcttga cattgttttc	180
cctccagggtg cggttcctcg aagttacaag gagaaatttg tcaatatcga tcgcgaaaag	240
cgattgaaaag aagtgatcat gatcgaagga ggatacctgg acatgggatg cacattttac	300
ttggatagga tccatgtagt ggagaaaacc aagagctcat gcgttattga atcgtctatt	360
gtttacgatg tgaaagaaga gtgcgccgat gccatgtcta aattgatcac aactgaacca	420
ttgaagtcca tggcggaaagt cttttctaatac tacgttattc agaaagaatc attttctgcc	480
agaaacattc taagcaagca atctgtagtg aagaaggaga ttcgatacga cctggaggta	540
ccaatctcag ctgattctat ctggtcagtt tacagctgcc cggatattcc tcggcttctt	600
agagatgttt tacttcccgg tgtgttccag aaattggatg ttatcgaagg gaatgggtgt	660
gttggtagacg ttcttgatat cgtttttcct ccagggtgcgg tacctcgtag ttacaaggag	720
aaatttgtga acatcaacca cgaaaagcga ttaaaagaag tgattatgat cgaaggagga	780
tatttagaca tgggatgcac atcttacctg gacaggatcc atgtagttga aaaaacctct	840
aaatcttgta tcattaaatc ttctgttgtc tatgaagtga agcaagagtg tgttgaggca	900
atgtctaagt tgatcacgac ggaaccattg aagtcgatgg cagaagttat ctctaattac	960
gctatgaagc aacaatctgt ttctgagaga aacattccta agaagcaatc tctactgagg	1020
aaggaaatta cttatgaaac ggaggtgcaa acttctgctg attcaatttg gaacgtctac	1080
agttctcctg acatccctcg actacttaga gatgttctgc ttcctggtgt ttttgaaaag	1140
ctagatgtca ttgcaggcaa tgggtggcgtt ggtactgtac tggatattgc tttccctcta	1200
ggtgcagttc cgcggaggta taaggagaaa tttgtgaaga ttaaccatga gaagcgactg	1260
aaagaagtgg ttatgatcga aggaggatac ctagacatgg gttgcacatt ctacatggac	1320
aggatccatg tctttgagaa aaccccaaac tcatgtgtta tcgaatcctc gatcatttac	1380
gaagttaaag aagagtatgc tgctaaaatg gctaagctaa tcacaacaga accattggaa	1440
tccatggcag aagtcattctc tggttatgtt ctttaagaaac gactccaagt attcggattc	1500
gagattaagc caaaattaag attcaatctt ttgctatgtt tgattatctg tctgggtata	1560
gctggaggta tgtttgttgc tgggtgtcca ctctaa	1596

<210> 55
 <211> 1056
 <212> ADN
 <213> *Stylophorum diphyllum*
 <400> 55

atgaggaagg aagtacgata tgagatggag gtacctacct cagctgattc aatttgggca	60
gtttacagtt cacatgatat tccaaggctc ctcaaagaag ttcttctccc tgggtgtcttt	120
gaaaagcttg atgtcattga aggtgatggg ggtgttggtta ctgttcttga cattgctttc	180
ccaccagggg cggtagcacg cacttacaag gagaaatttg tgacaatcaa tcatgagaag	240
cgattgaaag aggtgattat gattgaagga gggatatttg atatgggatg tacattttac	300
atggacagaa tccatgtcct agagaaaggc cccaaatcat gcattattgc atcggctatt	360
atctatgagg tgaaagaaga attcgccgat gtcgtcgttc ctctaatac gactgaacca	420
ttggctagca tggcagaggt catctccaat tacgttctta agaaacaacg ccgtgtaagg	480
aaggaattaa catatgagat ggaggttcct acctcagctg attcaatttg ggcagtttac	540
agttcacatg atattccaag gctcctcaaa gaagtccttc tccctgggtg gtttgaaaag	600
cttgatgtca ttgaggggtga tgggtgggtgt ggtactgttc ttgacattgc tttccctcca	660
ggtgcgggtac cacgcactta caaggagaaa ttcgtgaaga tcaatcacga gaagcgattg	720
aaagaggtgg tgatgattga aggaggggtat ttggatatgg gatgtacatt ttacatggac	780
agaatccatg tcctagagaa aggtcctaata tcttgcgtta ttgaatctgc tattatctac	840
gaggtgaaag aagaatttgc tgatgtcgtc gttccactaa tcacgaccga accactagct	900
agcatggcag aggtcatctc aaattacgtt ctaaagaaac aaatccatgt gtttggttat	960
gtaattaaac caaaacttgg attaatgtct ttgctctgct tcattctctg cctcgtttta	1020
cttgaggttt tattgattgg aggtgttcca ctctaa	1056

<210> 56
 <211> 855
 <212> ADN
 <213> *Eschscholzia californica*

<400> 56

atgatcggag gattcttaga catgggatgt acattttaca tggacaggat tcatgtcgta	60
gcgaaagggtc ctaattcatg tattatcaaa tcgactctta tctacgaagt gaaagaggaa	120
tatgccgatg ccatggcttc tctaatacact gtagaaccac tagctagcat ggcagaagtt	180
gttgcaaatt acgttcttca tcaacaagtc cgggtgtag gatccgtgaa gaggaaggaa	240
cttacgcatg agttggaagt tgctgcacca gctgatgcta tttgggggtg gtatagctca	300
cctgatattc cgaggcttct gagggatgtt ttgcttccgg gtgtttttga aaagttagaa	360
gttatacaag gaaatggagg tgttggtact gttcttgaga ttgttttcca tccaggtgca	420

ES 2 765 501 T3

attccgcgta ggtacaagga gaagtttgtg acgataaatc acaagaagcg actgaaagag 480
 gtggtcatga ttggagggta tctagacatg ggggtgtacac tttatatgga caggattcat 540
 gtagtatcca aaggctctaa ttcatgtgtt atcaaatcga cactcattta tgaagttaaa 600
 gcagaatcag cagatgcgat ggcttctaca atcaccatcg acccactcgc tagcatggca 660
 caggatcatct caaattatgt tctcaagaat caaatgcaag tcttaggacg tgtaagaga 720
 agggaattaa cacatgagtt agaggtagct gcctcagctg acgctatttg gggagtttat 780
 ggatcaaaaa gatattccaa ggcttctcag ggatgttttg cttcctgggtg ttttcgaaaa 840
 gttagaagtc attga 855

<210> 57
 <211> 2259
 <212> ADN
 <213> *Eschscholzia californica*

<400> 57

atgatcggag ggtacctaga catgggggtgt actctttata tggacaggat tcatgtggtt 60
 gagaaaggct caaactcatg tggtataaaa tgcgacctta tttatgaagt gaaagcagaa 120
 tatgcggatg ccatggcttc tctaatacaca gtcgaccac tgcctagcat ggcacaagtg 180
 atctcaaatt atgttctcaa gaatcaaggc caagtcttag gatctataaa gagaagggaa 240
 ctaaaacatg aattggaggt agctgtctct gctgatgcta tttggggagt tattgggttca 300
 aaagatatcc caaggcttct tagagatgtt ttgcttcctg gtgtttttga gaagttagat 360
 gtcattgaag gtgatggagg cgtgggtact gttcttgaaa ttgttttccc tccaggagct 420
 gttccgcgaa aatacagaga gaagtttgtg aaggctcgatc atgagaaacg actgaaagag 480
 gtgatcatga tcggagggta cttagacatg ggatgtacat tttacatgga caggattcat 540
 gtcgtagcga aaggctctaa ttcatgtatt atcaaatcga ctcttatcta cgaagtgaaa 600
 gaggaatatg ccgatgcaat ggcttctcta atcaccgtag aaccactagc tagcatggca 660
 gaagttgttg caaattacgt tctccatcaa caagtccggg tgtaggacg cgtgaagagg 720
 aaggaaactta cacatgagtt ggaagtagct gcatcagctg atgctatttg ggggtgtgtat 780
 agctcacctg atattccgag gcttctgagg gatgttttgc ttccgggtgt ttttgaaaag 840
 ttagaagtta tacaaggaaa tggaggtgtt ggtactgttc ttgagattgt tttccatcca 900
 ggtgcaattc cgcgtaggta caaggagaag tttgtgacga taaatcacia gaagcgactg 960
 aaagaggtgg tcatgattgg agggatatcta gacatggggg gtacacttta tatggacagg 1020
 attcatgtag tatccaaagg tctaatttca tgtgttatca aatcgacact catttatgaa 1080
 gttaaagcag aatcagcaga tgccatggct tctacaatca ccatcgaccc actcgctagc 1140

	atggcacagg tcatctcaaa ttacgttctc aagaatcaaa tgcaagtctt aggatctgtt	1200
	aagagaaggg aattaacaca tgagttagag gtagctgcct cagctgacgc tatttgggga	1260
	gtttatggat caaaagatat tccaaggctt ctgaggatg ttttgcttcc tgggtgtttc	1320
	gaaaagttag aagtcattga aggcgatgga ggtgttggtg ctgttctcca aattgttttt	1380
	cctccagggg caattccacg gaggtacaaa gagaaatttg tgaaagtcga tcagaagctg	1440
	cgactaaaag aagtgatcat gatcggagga tacttggaca tgggtgtgtac gttttatatg	1500
	gacaggattc atgtagtacc aaaaggctt aattcatgtg ttatcaaac aacacttatt	1560
	tatgaagtga aagatgaata tgctgatgcc atgtcctctc ttatcactgt cgagccactc	1620
	gctagcatgg ctgaagttgt ttcaaattat gttctgaata aaaagaaact aatgataaca	1680
	aggaaagaac taacacatga gttggagggtg gcagcctcag ccgatgctat ttggagtgtc	1740
	tatagctcac ctgatattcc aaggcttctc agagatgttt tgcttcctgg cgtttttgaa	1800
	aagttagaag ttgttcaagg aaatggtggc gttggtactg ttctcgaaat tgttttccct	1860
	aaaggatctg ttccacggag gtacaaagag aagtttgtga aaatcaacga cgagaaaaag	1920
	ctgaaagagg taatcatgat cgaaggagga tacttggact tgggatgtac attttacatg	1980
	gacaaaattc atgtcttacc taaagggcct aattcatgtg ttatcgaac gtcacttatt	2040
	tacgaagtta aagaagaaaa tgcaaaagcc atggcttctc tgattactgt tgaaccactt	2100
	gctagcatgg ctgaagtcgt tgcaaattac gttcttaaga agcaaatccg tgtgttagga	2160
	tacgtcgtta agccaagagt tggatatagt gttttggttg ggcttttact ctgcttggtt	2220
	ctacttggag ttttattgct ttcaggtgtc aacatctaa	2259
5	<210> 58 <211> 522 <212> ADN <213> <i>Argemone mexicana</i>	
10	<400> 58	
	atgaggaaag aagttgtata tgaattggaa gtaccaactt cagctgattc aatatgggca	60
	gtttacagtt caccacaacat tcctacactt ctaagagatg ttctacttcc tgggtgtttt	120
	gagaagttag atgtgattga gggtaatggt ggtgttggaa ctgttcttaa cattgttttc	180
	cctccaggtg ctgtgccccg ttgttacaaa gagaaattca ttaatatcga caacaagaag	240
	aggttaaaag aagtgattat gatcgaagga ggctathtag acatgggatg tacattttac	300
	atggatagga tccatgttat agcggaaaact cctaattcct gtgttatcaa atcatctatc	360

ES 2 765 501 T3

	atttacgacg tgaaaaaaga gtatgccgaa gctatgtcta aactaatcac aaccatacct	420
	ttgaaatcca tgtctgaagt catcgctaatac taogttctca agaatacaatc tgtgataaga	480
	aaggaagtta catatgaact gcaagtgccac acctcagact ga	522
5	<210> 59 <211> 471 <212> ADN <213> <i>Argemone mexicana</i> <400> 59	
	atgaagtttg agctagtaaa tgagttagag gtgcctgcct cagcaaatga tgtatgggca	60
	atttatagct cacctgattt ccctaaactc cttacgaagt tgggtccagg tattctggag	120
	agtgtagaat acgtcgaagg cgatgggtcat cttggaactg ttattcatct tgtatacgtt	180
	cctgggagtg tgccacttag ttacaaggaa aagtttgtga cgatcgacca cgaaaaacgt	240
	ttgaaagagg cagtgcattg cgaaggagga ttcttagaga tgggtgtaac attttacatg	300
	aacagcttcg aaattattga gaaagggttcg gattgttgca taattagggtc aatgactaag	360
	tgcgaaattg aggataaaga aatcatgaac ctaattttctc atattagtggt tgcaaatgtg	420
10	accgtccttg caatgactat ctcaaaatat gttcaacaac acaagaaata a	471
15	<210> 60 <211> 648 <212> ADN <213> <i>Thalictrum flavum</i> <400> 60	
	atgaagatgg aagttgtatt tgttttcttt atgatcttag gaacaattaa ttgccagaaa	60
	ctgattctga caggtaggcc atttcttaac cgccaaggca taataaacca agtgtctaca	120
	gtgacaaaag ggggttcatca tgagttggaa gttgctgctt cggctgatga tatatggagt	180
	gtttatagct ggcctgggtt ggcaaagcat cttcctgact tgctccctgg cgcttttgaa	240
	aagctcgaag tcattgggtga tggaggtgtt ggtaccatcc tagacatgac atttacacca	300
	ggtgaatttc ctcatgaata caaggagaaa tttatttttag tcgataatga gcatcggtta	360
	aagaagggtgc aaatgatcga gggagggttat ctggacttag gagtaacata ctacatggac	420
	acaatccagg ttattccaac tgggtacaaat tcgtgtgtca ttaaatacctc aactgagtac	480
	catgtgaaac ctgagtttgt caaaatcggt gaaccactta tcactactgg tccattagct	540
	gccatggcgg aagccatctc aaaacttggt ttagaacaca aatacaaaag caactcagat	600
20	gagattgatg cctcaaaaaa caatctgaag atgggtgatta atatgtaa	648
	<210> 61 <211> 657 <212> ADN	

ES 2 765 501 T3

<213> *Thalictrum flavum*

<400> 61

atgaagatgg aagctactgt atttggtttt ttaatgttct taggaacaat aaattgtcag	60
aaattgatta tggcaggtag gccgtttctt catcaccagg gcataataaa ccaggagttt	120
acagttacaa aagtgtttca tcatgagttg gaagttgctg cttcggctga tgatatatgg	180
ggtgtttata gctcgcctca cttggttttt catctcactg acttgctccc tgggtgctttt	240
gaaaaggtcc aagtcattgg tgatggaggt gttggtacta ttctagacat gacatttgca	300
ccagggtgaat ttcctcatga atacaaggag aaattttattg tagtcgataa tgaacatcgt	360
ttaaagaagg tgcaaatgat cgagggaggt tatctggact taggagtaac atactacatg	420
gacacaatcc aggttggtcc aactggtaca aattcgtgtg tcattaaatc ctcaactgag	480
tatcatgtga aacctgagct actcaaaatc gttgaaccac ttatcaccac tgggtccagta	540
gctgccatgg cggaagccat ctcaaaactt gttctagaat acaaatataa aagtcactca	600
gacgagattc atgctggcct caataacaat ctaaagatgg tgatcaataa tatataa	657

<210> 62

<211> 582

<212> ADN

<213> *Thalictrum flavum*

<400> 62

atgaggaagg aactaacaca tgagatggag gtacctgcct cagctgatgc tatttgggca	60
gtctatggtt ctctgatat tcccaggctc ctcaaagaag ttttgcctcc aggtgtcttt	120
gaaaagctgg atgttattga aggtgatggg ggtgttggtg ccgttctcga tattgctttc	180
ccaccaggag cgggtgccgcg tgcttacaag gagaaattca tgaagggtcaa tcacgaaaag	240
cgattgaaag aggtggagat gatcgaagga gggatatttg atatgggttg tacattttac	300
atggacagaa tccatgtcgt agagaaagggt cctaatagcct gtgttattga atcggctatt	360
atatatgaag tgaaggatga attcgccgac gttgttggtc ctctaatacac aactgaacca	420
ctggctagca tggctgaggt catctcaaac tatgttctaa agaatacaatt tcgcgtgttc	480
ggctatgtaa ttaaacttaa actcggatta agtcttttgc tctgcttcat tctctgcctc	540
gttttacttg gaggggtggt gattggaggt gttccactct aa	582

<210> 63

<211> 492

<212> ADN

<213> *Thalictrum flavum*

<400> 63

ES 2 765 501 T3

atgaggaagg aacttacaaa tgagatggag gtggctgcgt ctgctgacga aatttgggca 60
 gtctacagct cccccaacct ccccaaactc atcggttcaat tacttcctgc tgtctttgaa 120
 aggatatata tccttgaagg agatggtggt gttggtaccg ttctctatat tttatctcct 180
 ccaggatcgg ttccgcgtag ttacaaggag aagttcatta caatcgatca tgagaagcgt 240
 ctgaaggagg tgcaagagat cgaaggaggg tacttggaca tgggcgttac cttttacatg 300
 gacaccttct acatcttaga gaaaggctcct gattcctgca tcatcaaata catgactacc 360
 tacgaaatca aggatgagct ggccgataaa gttgcttctc ttattagcat tgattcacta 420
 gttggcatgg ctaaagccat cacaaaatat gtccttgatc agaagaaagc tgctgtggat 480
 tcttctgcct ag 492

<210> 64
 <211> 486
 <212> ADN
 <213> *Berberis thunbergii*
 <400> 64

atggtagtgg ctgcctcagc tgatgatggt tgggcaatct atagctccca tgatctgccc 60
 aaactcattg tgaagttgct tccaagtgtc tttaagagca tagaaattgt tgaaggtgat 120
 ggaggtcttg gtacagtttt ggatgttaaa taccctccag gatcaatacc actacattac 180
 aggagaaaat ttataacaat cgataatgaa aaacgtctta aagaagtgag acaaatacga 240
 gatggacttc tggcttttagg atgcacattc tacatggaca gcttccatat ccttgagaaa 300
 gattgtcacc atgaattctt ccatatccat gagaagaact gtcataagaa atgtatcatc 360
 aagtcgacta cagtatatga gatacctgat gagttagctt ataaaatcga acctctagtc 420
 accattgatt ccctggttgg tatggctcat gccatctcaa aatatgttct tgacaaatcg 480
 tggttaa 486

<210> 65
 <211> 1461
 <212> ADN
 <213> *Corydalis chelanthifolia*
 <400> 65

ES 2 765 501 T3

```

atgtactact tcctggagtt cttcgaaaaa ctagatgtca ttgaaggcaa tggaggcgctc      60
ggcactgttc ttgacattgc ttttcctcca ggggcagtag cacgtagcta caaggagaag      120
ttcgtaaagg ttgaccacaa gaaccgtttg aagggaagtcg tgatgatcga aggaggatat      180
ttagatcttg gatgtacatt ttatatggat agaatccatg tcttaccaaa aggtgcaaata      240
tcatgcgtaa tcaagtcgac cctcatttac gaaattccag atgagcttgt cgactctgtt      300
ggttctctta tgtctactga accactagca agcatggcaa aagtcatctc ggattacgtt      360
ctcaagcaga gaaagatgac agcaaacaaa atattgagga aggaattaaa aacagagatg      420
gaggtggcta cttcagctga ttctatatgg gcagtctacg gttcccctga cattcctaga      480
ctcctcagag atgtattact tcctggagtt tttgagaaac tggatgtcat tgaaggcaat      540
ggaggtgtcg gcactgttct tgatattgct tttcctccag gggcggtagc tcgtacttac      600
aaagagaagt tcgtaaagggt tgatcacaag aaccgtttga aggaagtcgt gatgattgaa      660
ggcggatata tggacttagg atgtacattt tatatggata gaatccatgt cttacaaaaa      720
ggtcctaata catgcgtaat caaatcgact cttatctatg aagttccaga cgagttcgct      780
gatgcagttg gttctcttat ctccgttgaa ccactagcaa gcatggcaga agtaatatca      840
ggttatgttc tcaagcagaa gaaggaagca aagaaaatat taaggaagga attaacacac      900
gaattggagg tgcctacttc agctgattca atatgggcag tctatggttc ccctgatatt      960
ccaagattgc tcagagatgt attacttcct ggtgtgtttg aaaagctaga catcgtggaa     1020
ggcaatggag gtgttggtac tgttcttgac attgcttttc ctccaggggc ggtacctcgt     1080
agttacaagg agaagtttgt aaaggttgat cacgataagc atttgaaaga agttgtgatg     1140
atcgaaggag gatatttgga tctaggatgc acattctata tggatagaat ccatgtccta     1200
ccgaaaggtc ctaattcttg tgttatcgaa tcgtctctta tttatgaagt ccggaagag      1260
ctcgctgatg tcgttggttc tcttatctca attgaaccac ttgctagcat ggcagaagtc      1320
atctcaagtt atgttctcaa acaacaactc cgagtgtttg gagttgtagt tcaaccaaga      1380
gtaggattaa gtcttttgct ctgccttata ctgtgtctag tcatattagg aggtcttttg      1440
atcggcgggtg tttcgatata a                                     1461

```

<210> 66
 <211> 1119
 <212> ADN
 <213> *Corydalis chelanthifolia*

 <400> 66

atgaggaagg aattaagaca tgaattggag gtggcaactt cagctgattc tatttgggca	60
gtctatgggt cccctgatat cccaagactt ctcagagatg tattgcttcc tgggtgtcttt	120
gaaaaactag atgttattca aggcaatgga ggtgtgggta ctgttcttga cattgctttc	180
cctccagggg cggttccacg tacttacaag gagaagttcg taaaggtcga tcacaagaat	240
cgtttgaagg aagttgtaat gatcgaagga ggatatctgg acctaggatg tacattttat	300
atggatagaa tccatgtctt gcccagtggg cctaatacat gtataatcaa atctacactt	360
atttacgaag ttccagacga gctcgccctac tccgttgctt ctctaatactc tgttgaacca	420
ctagcaagca tggcagaagt catctcaggt tatgtgctca ggcagagaaa gatgacaaca	480
aacaaaatat tgaggaagga attgacaaca gagatggagg tgcccacttc agctgattca	540
atatgggcag tctatgggtt cccctgatatt cctagactcc ttagagatgt attacttcct	600
ggagttttcg aaaggctgga tgtcattgaa ggcaatggag gtgtcggcac tgttcttgat	660
attagttttc caccaggggc ggtaccacgt agttacaagg agaagtttgt gaaggttgat	720
cacaagaacc gtctgaagga agttgtgatg atcgaaggag gatatctaga tctaggatgt	780
acattttata tggatagaat ccatgtaata ccaaaaggcc ctaattcatg cgtaatcaag	840
tcgaccctca tttatgaaat tcctggtgag cttgtggact ctgttggttc tcttatgtct	900
actgaaccac ttgcaagcat ggcagcagtc atctcggatt acgttctcaa acagagaaag	960
atgacagcaa accaaatatt gaggaaggaa ttgacaacag agatggagtt ggctacttca	1020
gctgattcta tttggtcagt ttatggttcc cctgatattc ctagactcct cagagatgta	1080
ttacttcctg gagttttcga aagactagga tgtcattga	1119

<210> 67
 <211> 600
 <212> ADN
 <213> *Corydalis chelanthifolia*

<400> 67

atgatgagga aagaactagt acatgaaaag gaagtgtgtg catcagctga tgcagtatgg	60
ggagtgtata gttcacccaa tattccaaca ctcccttagag ataaattact tcctggtatg	120
tttaaaaggc ttgagatact tgaaggatgat ggaggagttg gtacaattct cctccttgag	180
ttcaataatc cagcgattat accacatata tatcttgaaa agttcatgaa gctagatcat	240
gagaagcggt tgttggaagt tgagggtggtc aaaggaggat atttggattt aggatgtaca	300
ttttatatga gtagaataca catcttggag aaaggctcta attcatgcgt aatcgaatcg	360

ES 2 765 501 T3

	actcttatttt tcgaagcacc ggaggaactc atggaatatg ttagtcaata tgcaaactt	420
	gaatcattaa ttagcatggc agaagttata tcaaagtatg ttcttgagca gcaattccga	480
	gttttcggag ttgttgtcaa gaaactgaaa ttgggattat caactattgt gttgctatgc	540
	atttttatct ttctggttat tgtattagga ggtctttgga ttgaaggtgt ttcaatctaa	600
5	<210> 68 <211> 480 <212> ADN <213> <i>Corydalis chelanthifolia</i>	
	<400> 68	
	atgaggaagc atcttgtaa cgagttggag gttgttggtc cagccgacac tctttgggca	60
	atttacagca ccaactcaatt cccaaagcta attgttcaat tgcttcccat tgttgtccaa	120
	aatatagaaa ttgatggcga cggaagtctt ggtactgttt tgaatgttat ttttgttcca	180
	ggatcgggtc cattgtctta caaagagaaa atcgtgacga ttgatcatga gaagcgtttg	240
	aaggaagtgg tgcagatcga aggaggatat ttggatttag gatgttcatt ttacatgagc	300
	agctttcaaa tcttgagaa aggtcgtgat tcttgcatca tcaaattccat ggttacatac	360
	gagctggcta aggatgctga tcctagtgtt gctgatttgg tcaccattgc tgcacatgct	420
10	gccatagctc aagtcatctc taagtatgtt cttgacaaac aagtagccgc agctccataa	480
15	<210> 69 <211> 543 <212> ADN <213> <i>Corydalis chelanthifolia</i>	
	<400> 69	
	atgaggaagg aactcacaaa tgagttggag gtcgcagccc ctgctgatgc tgtctgggca	60
	gtttacagct ccccgatct cccaaaaatc atagttgaat tacttcctag tgtcttcgaa	120
	aagattgaaa tcgttgaagg agacggaggt gttggtaccg ttctgtacgt tgtttttcct	180
	ccaggatcag ttccattaac ttacaaggag aagttcgtga cgattgatca cgagaagcgt	240
	ctgaaggagg tgctacagat tgaaggagga tatttgacc taggggtgtac gttttacatg	300
	gacagcttcc atatactaga gaaagattgt gattcatgca tcatcaaatc cataacagca	360
	tacgaagtca gggatgatgt tgttgataat gtttcctctc ttatctccat tgattcgctc	420
	gctaacatgg ctgaagccat ctcaaagtat gtccttgaga aacaagaagc cgcaactaag	480
	catggacatg gagatgatag ggaaaggact ggtctttgtt ggcctttcaa ttgtttgggt	540
20	taa	543
	<210> 70 <211> 594 <212> ADN	

ES 2 765 501 T3

<213> *Nandina domestica*

<400> 70

atgaggaagg	gaattgtttt	cctatttcta	gttttcttag	gatgtgaagt	ttcacaagga	60
aggcaactgc	tagagtcgag	attatttagg	aaatctacga	tacaaaaagt	tcttcaccat	120
gagttgccag	ttgctgcgtc	ggcccaagaa	gtgtgggatg	tttatagctc	gcccgattg	180
ccaaaacacc	taccagaaat	acttccaggc	gcattcgaga	aagttgtagt	taccggggat	240
ggtggtgttg	gtactgtact	tgaaatggta	tttcctccag	gagaagtacc	ccgtagttac	300
aaggagaaat	ttgtgttgat	tgatgacgaa	cagcttttga	agaaggtcga	aatgattgaa	360
ggtggatatt	tgacatggg	atgtacgttt	tatatggaca	caatccaaat	cgttccaaca	420
ggtcctgatt	catgcataat	caaatcctca	actgaatact	acgttaaacc	tgaatttgcg	480
gacaagggtg	tacctcttat	cagcacaatc	ccattgcaag	ccatggccga	agctatctcg	540
aacattgttc	tagcaaacaa	agccaagaac	aagagtatta	tcatcgaaat	ataa	594

5

<210> 71

<211> 456

<212> ADN

<213> *Nandina domestica*

<400> 71

atggtatttc	ctccaggaga	agtaccccg	agttacaagg	agaaatttgt	gttgattgat	60
gacgaacagc	ttttgaagaa	ggtcgaaatg	attgaagggtg	gatatttgaa	cgatttggat	120
tgtgtccata	taaaacgtac	atcccatgtc	caaatatcca	ccttcaatca	tttcgacatg	180
ggatgtacgt	tttatatgga	cacaatccaa	atcgttccaa	caggtcctga	ttcatgcata	240
atcaaatact	caactgaata	ctacgttaaa	cctgaattgc	cggacaagggt	tgtacctctt	300
atcagcacia	tcccattgca	agccatggcc	gaagctatct	cgaacattgt	tctagacaaa	360
acaaaagacc	aaagaaacaa	agaagtaatt	aatacaataa	cgaaaaataa	taaaatacat	420
catcgctatg	tcgctacat	tgttataatc	agataa			456

15

<210> 72

<211> 591

<212> ADN

<213> *Nandina domestica*

20

<400> 72

atgaggagtg	gaattgtttt	cctggttcta	tttttcttag	gatgtgaaat	ttcgcaggga	60
agacaattac	tggagtcgag	actattttagg	aagtctacaa	tacgaaaagt	gcttcaccat	120
gagttgccag	tagctgcgtc	ggcccaagaa	gtgtgggacg	tttatagctc	gccggaattg	180
ccaaaacacc	taccagaaat	acttccaggc	gcatttaaga	aagttgtagt	cactggagat	240
ggaggtggtg	gtacggtaat	tgaaatggta	tttcctccag	gagtagtacc	gcaccgttac	300
aaggaaaagt	ttgttcta	cgacgatgag	aaattttta	agaaggttga	aatgatcgaa	360
ggtggatatt	tggacatggg	atgtacgttt	tacatggaca	caatccaaat	cgttccaaca	420
ggtcctgatt	catgcataat	caagtcctca	actgagtact	atgttaaacc	tgaattcgcg	480
gataaggttg	tacctttgat	cagcactgtt	ccgttgcaag	ccatggctga	agctattgcg	540
aaaatcgttc	tagagttcaa	agccaagcac	aaggggttta	tcgaaatata	a	591

<210> 73
 <211> 447
 <212> ADN
 <213> *Nandina domestica*

<400> 73

atggaagtgg	ctgcgtcggc	gggtgatatt	tgggctgttt	acagttcccc	tgatctgcct	60
aggcttatcg	tccaattact	ccccactgtg	tttgaaaaga	tagacattgt	agaaggcgat	120
ggaggtggtg	gtactgtttt	acatattaca	tttcctcccg	gatctgtacc	gcttacttac	180
aaggagaaat	ttgtgacgat	cgataatgca	aaccgtttta	aagaagtact	acagatcgaa	240
ggtggatatt	tggagttggg	atgtactttc	tatatggata	gcttccagat	cttcgagaaa	300
ggtattgatt	catgcatcat	caaatcaatg	actacttatg	aagtaccaga	tgagcttgca	360
gacaaagttg	ctcctcttat	ctccattgat	tcctctgttc	ccatggctga	agccatctca	420
aaatatgtta	ttgagaagcg	tcattaa				447

<210> 74
 <211> 465
 <212> ADN
 <213> *Cocculus trilobus*

<400> 74

ES 2 765 501 T3

atgatcaaga aggaactcaa acacgagatg agagtggctg cctctgcaga tgatatatgg 60
gcagtttaca gctcacctga tttgccaat ctcatcctca gattgctacc tagtgttttc 120
gacaacatcg aaatcgtcga aggcaacgga ggagtcgga ctgttctcca cctcactttt 180
cctccagggtt cagtaccact ttcatacaag gagaagttcg tgactattaa tggcaacaaa 240
cgtttgaagg aggtgaagca gattcaagga gggatatctg acatgggctg cacattctac 300
atggacagct ttcatataga agagaaaggt tgtgattcat gtgtgatcgt gtcgaagacc 360
gagtacgaag tacctaataa ggagatagca aaccaagttg agctttatat atctattgat 420
tcactagcta gcatggccca aggccatctc ggattatggt cttag 465

<210> 75
<211> 618
<212> ADN
<213> *Hydrastis canadensis*

<400> 75

atgaagatgg caattttgtt tgtgttctta atgttcttgg gaaagatgaa ttctgaaggc 60
ttgcacttga gcgggaggcc gcttctccgg gcgataatat cgcacaagcc caatgtaatc 120
aaagtgctta aacatgagtt ggagtagctt gcatccgcgg acaaagtttg ggcagtctat 180
agcgcgcccc cggtggcctt ccatctcagc gacttacttc ccggtgcctt tgaaaagggtg 240
gaagtttttg gtgatggagg tgttggcact atcatcgaca tgacatttgc ccaggtgaa 300
tttccccatg aatacaagga aaaattcatc ttgatagatg gcaaacaacg tctaaagaaa 360
gtacaaatga tcgaaggagg ttatttggat ctaggagtta catactatat ggacaccatc 420
catgtcgtcc caacaggttc caattcatgc atcatcaaat catctactga ataccatgta 480
aaacctgagg ccgcaaagct agtcgaacct cttatcacia ctgagccatt agctgccatg 540
gctgaagtta tcacaaagat tgtcttagag aacaaaagca agagctccga agaaaatcag 600
tcatcagaag ccatataa 618

<210> 76
<211> 690
<212> ADN
<213> *Nigella sativa*

<400> 76

ES 2 765 501 T3

atggttcagt tcagcagaga aagcaagcaa ataagcatta tctctgacga agaagaagga 60
 ggagaagaag aaactaagga gaagaagatg atgaaggtac aagtagcact tgctttctta 120
 ctaatattag gtgctgcaag ctgccaagaa ctcatactgc aggggaaggcc gcttcttggt 180
 ggtgcccgcg cgtgggggtac caaatccata aagaaagagc tgaaacacga gttcaaagtt 240
 gctgcttcag ctgatgaggt ttggagtgtg tatagcgac cagaactctg caaacatctc 300
 actgatcttc tcccaggtgc atttgaggat gttgaaatca ttggtgacgg aggcgttggt 360
 accattcttc acatgatttt ccctccaggt gaattcccgc atgaatacaa ggagaagttt 420
 gtggtgattg atgacaagca acggttaaag aaggtagaaa tgatcgaagg tgggtatctg 480
 gatattggag tgacttacta tatggacacc atccatgttg tgcccactgg ttcagactca 540
 tgtgtgatta agtcatccac agaataccat gtaaaacctg agtttgagaa aattgtggaa 600
 ccacttatta ctacagttcc attagctgcc atggctgaag ctatcgccaa gattgttcta 660
 gacaacaaaa ctcatccat tacaatctga 690

<210> 77
 <211> 600
 <212> ADN
 <213> *Nigella sativa*

<400> 77

atggtgaaga tacagttagt gcttgcttgt ttactactag tagtaggtgc tgtaaattgc 60
 caaaagctta tattgcaggg gaggccactt cttggtgcct gggcgtgtgg taccatcaag 120
 aaagtgctga aacatgagtt caaagtagct gcttcagctg atgaggtgtg gagtgtgtac 180
 agctcaccag aactctgcaa acatctaact gatcttctcc caggtgcatt tcaggatctt 240
 gaaattattg gtgatggagg cgttggtacc attctccaca tgacttttcc accaggtgaa 300
 ttcccacatg aatacaagga gaaatttgtg ttaattgatg acaagcgaaa gttaaagaag 360
 gtagaaatga taaaggggtg ctatttggtat attggagtga cttactatat ggacaccatc 420
 catgttgtgc ccactggttc agattcatgt gtgatcaagt cgtccacaga ataccatgta 480
 agacctgagt gtgagaaaat agtggaaacca cttattacca ctgaaccatt agctgccatg 540
 gctgaagctg tctccaagat tgttctagat gccaaaattc attccataat aacaatctga 600

<210> 78
 <211> 936
 <212> PRT
 <213> *Menispermum canadense*

<400> 78

ES 2 765 501 T3

Ala Thr Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Cys
1 5 10 15

Thr Cys Ala Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Thr Thr Gly Gly Ala
20 25 30

Gly Gly Thr Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Gly
35 40 45

Gly Ala Cys Gly Ala Ala Ala Thr Thr Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly
50 55 60

Thr Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala
65 70 75 80

Thr Thr Thr Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Thr Ala Thr Thr
85 90 95

Gly Thr Thr Ala Ala Ala Thr Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Ala Ala
100 105 110

Gly Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr
115 120 125

Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys
130 135 140

Gly Ala Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Thr Thr Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Thr Cys Ala Cys
165 170 175

Ala Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Thr Ala Gly Gly Gly Thr Cys Ala
180 185 190

Gly Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Thr Ala Cys Thr Thr Ala Cys Ala
195 200 205

Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr Gly Ala Cys
210 215 220

Cys Ala Thr Thr Ala Ala Cys Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala
225 230 235 240

ES 2 765 501 T3

Cys Gly Ala Thr Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Ala
 245 250 255
 Ala Gly Cys Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly
 260 265 270
 Gly Thr Ala Cys Cys Thr Thr Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Gly Cys
 275 280 285
 Thr Gly Cys Ala Cys Ala Thr Thr Cys Thr Ala Cys Ala Thr Gly Gly
 290 295 300
 Ala Cys Ala Gly Thr Thr Thr Thr Cys Ala Thr Ala Thr Thr Thr Thr
 305 310 315 320
 Ala Cys Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly
 325 330 335
 Thr Cys Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly Thr
 340 345 350
 Cys Thr Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly Ala
 355 360 365
 Ala Gly Thr Ala Cys Cys Thr Ala Ala Thr Ala Ala Gly Gly Ala Gly
 370 375 380
 Ala Thr Ala Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Thr Gly
 385 390 395 400
 Ala Ala Cys Cys Thr Thr Ala Thr Ala Thr Ala Thr Cys Thr Ala Thr
 405 410 415
 Thr Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly
 420 425 430
 Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr
 435 440 445
 Cys Gly Gly Ala Thr Thr Ala Thr Gly Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala
 450 455 460
 Cys Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly
 465 470 475 480

ES 2 765 501 T3

Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys Gly Ala Ala Thr
485 490 495

Thr Ala Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Cys
500 505 510

Gly Gly Cys Ala Gly Ala Cys Gly Ala Thr Gly Thr Gly Thr Gly Gly
515 520 525

Gly Ala Gly Gly Gly Cys Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys
530 535 540

Cys Thr Gly Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
545 550 555 560

Ala Ala Thr Thr Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Ala Thr Gly Thr Gly
565 570 575

Thr Thr Cys Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Gly Ala Gly Cys
580 585 590

Thr Thr Gly Thr Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly
595 600 605

Cys Gly Gly Thr Gly Thr Thr Gly Gly Cys Ala Cys Thr Ala Thr Thr
610 615 620

Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Cys Gly Cys Ala Thr Cys
625 630 635 640

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Ala Thr Gly Thr Gly Cys Cys
645 650 655

Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr Thr Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly

660

665

670

Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Ala Cys Gly Cys Thr Ala Gly
675 680 685

Ala Thr Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Gly Thr Thr Thr
690 695 700

Gly Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala Gly Ala Gly Cys Ala Ala
705 710 715 720

ES 2 765 501 T3

Ala Thr Cys Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Thr Ala Cys Cys
725 730 735

Thr Thr Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys
740 745 750

Ala Thr Thr Thr Thr Ala Cys Ala Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys
755 760 765

Ala Thr Thr Cys Ala Cys Gly Thr Thr Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala
770 775 780

Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Cys Ala Thr Gly
785 790 795 800

Thr Gly Thr Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Gly
805 810 815

Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys
820 825 830

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Gly
835 840 845

Cys Cys Ala Ala Gly Thr Thr Gly Ala Ala Cys Cys Thr Thr Ala Cys
850 855 860

Ala Thr Thr Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly
865 870 875 880

Thr Thr Gly Cys Ala Ala Ala Cys Ala Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly
885 890 895

Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Thr Ala Ala Thr
900 905 910

Gly Thr Thr Cys Thr Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala
915 920 925

Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gly Ala
930 935

- 5
<210> 79
<211> 588
<212> ADN
<213> *Xanthoriza simplicissima*

ES 2 765 501 T3

<400> 79

atgaggatgg aagttgttct agttgttttc ttactgttca taggtactgt aaattgtgaa	60
agaatgatat tcagtgggcg tcctctcctc catcgcgtaa caaatgagga gactgtaatc	120
ctttatcatg agctggaagt acctgcttcg gtggatgaac tgtggagtgt cgaaggttcg	180
cctgagttgg gcaagaattt gcctgacctg ctccctggta tatttgcaga cttcaaaatt	240
actggtgacg gaggtgaagg ttccatcctg gatatgacat tccccccagg tcagtttcca	300
catcattaca gggagaagtt cgtgtttttc gatcacaaga atcattacaa gttagtacaa	360
atgatcgacg gtgatttttt cgatctaggt gttacatact atatggatac aatccgtgtt	420
gttgcaacag gccctgattc atgtgtcatc aagtcttcaa cggaatatca tgtaaaagtt	480
gagtttgcca agatcgtcaa accacttatt gacactgtac cactagctat aatgtctgaa	540
gcgattgcaa aggttgttct tgagaagaaa tacaagagat cagagtaa	588

5 <210> 80
 <211> 2103
 <212> ADN
 <213> *Papaver somniferum*

10 <400> 80

atgaggaaag taatcaaata cgatatggag gtagctgtct cagctgattc agtttgggca	60
gtttacagtt caccggatat tcctagactt ctacagagacg ttctacttcc cgggtgtcttc	120
gagaagttag atgttattga agggaatggc ggcgtcggaa cagttcttga cattgttttc	180
cctccagggtg cggttcctcg aagttacaag gagaaatttg tcaatatcga tcgcgaaaag	240
cgattgaaag aagtgatcat gatcgaagga ggatacctgg acatgggatg cacattttac	300
ttggatagga tccatgtagt ggagaaaacc aagagctcat gcgttattga atcgtctatt	360
gtttacgatg tgaaagaaga gtgcgccgat gccatgtcta aattgatcac aactgaacca	420
ttgaagtcca tggcggaaagt cttttctaata tacgttattc agaaagaatc attttctgcc	480
agaaacattc taagcaagca atctgtagtg aagaaggaga ttcgatacga cctggaggta	540
ccaatctcag ctgattctat ctggtcagtt tacagctgcc ctgatatccc tcggcttctt	600
agagatgttc tacttcctgg tgtgttcgag aaattggatg tcattgaagg ggatggtggt	660

ES 2 765 501 T3

gttgggactg ttcttgacat tgtcttccct ccaggtgcag ttccctcgaag ttacaaagag	720
aaattcgtta acattgaccg cgagaagcga ttgaaagagg ttatcatgat cgaaggagga	780
tacttggaaca tgggatgcac gttttacttg gacaggatcc atgtagtgga gaaaagcctg	840
agctcgtgtg ttatcgaatc gtctattgtt tatgaagtaa aagaagagta tgctgatgcc	900
atgtctaaat taatcacaac tgaaccattg aagtcgatgg cggaagtcac ctctaattac	960
gttatccaga gagaatcatt ttccgcaaga aacattctca acaaaaattc tttggtgaag	1020
aaggagattc ggtatgacct ggagggtcca acctcagctg attctatctg gtcagtttac	1080
agctgcccgg atattcctcg gcttcttaga gatgttttac ttcccgggtg tttccagaaa	1140
ttggatgtta tcgaaggga tgggtggtgt ggtacagttc ttgatatcgt ttttctcca	1200
ggtgcggtac ctcgtagtta caaggagaaa tttgtgaaca tcaaccacga aaagcgatta	1260
aaagaagtga ttatgatcga aggaggatat ttagacatgg gatgcacatc ttacctggac	1320
aggatccatg tagttgaaaa aacctctaaa tcttgatca ttaaactctc tgttgtctat	1380
gaagtgaagc aagagtgtgt tgaggcaatg tctaagttga tcacgacgga accattgaag	1440
tcgatggcag aagttatctc taattacgct atgaagcaac aatctgtttc tgagagaaac	1500
attcctaaga agcaatctct actgaggaag gaaattactt atgaaacgga ggtgcaaact	1560
tctgctgatt caatttgga cgtctacagt tctcctgaca tccctcgact acttagagat	1620
gttctgcttc ctggtgtttt tgaaaagcta gatgtcattg caggcaatgg tggagttggt	1680
acggtactgg atattgcctt ccctctaggt gcagtgcac ggaggtacaa ggagaaattt	1740
gtgaagatca accatgagaa gcgattgaaa gaagtgggtga tgatcgaagg aggatactta	1800
gacatggggg gcacatttta catggacagg atccatgtct ttgagaaaac cccaaactca	1860
tgtgttatcg aatcctcgat catttacgaa gttaaagaag agtatgctgg taaaatggct	1920
aagctaata caactgaacc attggaatcc atggcagaag tcatctctgg ttatgttctt	1980
aagaaacgac tccaagtatt cggattcgag attaaagcaa aattaagatt caatcttttg	2040
ctatgtttga ttatctgtct gggtatagct ggaggtatgt ttgttgctgg tgttccactc	2100
taa	2103

<210> 81
 <211> 582
 <212> ADN
 <213> *Sanguineris canadensis*

<400> 81

atgaggaagg aactgacaca cgagatggag gtgcctgcct cagccgatgc tatttgggca 60
 gtctacagtt cacatgatat tccaaggctg ctcaaagaag ttttgcttcc tgggtgtttt 120
 gaaaagctag atgtcattgc aggtgatggt ggtgttggtta ctgttctcga cattgctttc 180
 cctccagggg cggtagcgcg tcgttacaag gagaaattcg tgaagatcaa tcacgagaag 240
 cgattgaagg aagtggagat gatcgaagga gggatatttg atatggggtg tacattttat 300
 atggacagga ttcatgtcgt agagaaaggc cctaattcat gcgttatcga atcggcgatt 360
 atttacgtag tgaaggacga atgcgccgat gtcgtcgttc ctctaattac gactgaacca 420
 ctggctagca tggcggaggt catctcaaatt tacgttctaa ggaaacaaat ccgattgttt 480
 ggatacgtaa ttaaaccaaa attaggggta agtattttgc tctccttgat tctctgccta 540
 gttatactag gagtgttatt gattggaggt gttccattct aa 582

<210> 82
 <211> 591
 <212> ADN
 <213> *Nandina domestica*

<400> 82

atgaggagtg gaattgtttt cctggttcta tttttcttag gatgtgaaat ttcgcaggga 60
 agacaattac tggagtcgag actatttagg aagtctacaa tacgaaaagt gcttcacat 120
 gagttgccag tagctgcgtc ggccaagaa gtgtgggacg tttatagctc gccggaattg 180
 ccaaaacacc taccagaaat acttccaggc gcatttaaga aagttgtagt cactggagat 240
 ggaggtgttg gtacggtaat tgaaatggta tttcctccag gagtagtacc gcaccgttac 300
 aaggaaaagt ttgttctaatt cgacgatgag aaatttttaa agaaggttga aatgatcgaa 360
 ggtggatatt tggacatggg atgtacgttt tacatggaca caatccaaat cgttccaaca 420
 ggtcctgatt catgcataat caagtcctca actgagtact atgttaaacc tgaattcgcg 480
 gataagggtg tacctttgat cagcactgtt ccgttgcaag ccatggctga agctattgcg 540
 aaaatcgttc tagagttcaa agccaagcac aaggggttta tcgaaatata a 591

<210> 83
 <211> 963
 <212> ADN
 <213> *Papaver bracteatum*

<400> 83

atggatatca tagaagggga tggaggagtt ggtactgttc ttgatgttgt tttccaacct	60
ggtgcggtgc ctcaaagtta caaggagaga tttgagaccg tggaccacga gaagcgaata	120
ctggaagtga gaattatcca aggaggatac ttagaaatgg gttgcacatt ttacctgaat	180
aggatgcatg ttattgaaat aacctctaaa tcttgtgtta ttaaactctt ggttatctac	240
gacgtgaaag aagagtgtgc tgatgcaatg tctaagttaa tcacaaccat acagttggag	300
tcaatggcca aagtggtcgc tgattatgtt cttaagaaac aatctgcttc tgacacaagc	360
attcctaaga agcagtctct aatgaggaaa gaaattacac atgagatgga ggtgcaaacc	420
tcagctgatt cgatttgga catctacagt tctcctgaca tccctcgact acttagagat	480
gtcctgcttc ctggtgcttt cgaaaagcta catgtcattc aaggcaatgg tggggttgg	540
actgtactgg acatcgctct ccctctaggt gcagtccac gaaattacaa ggagaaat	600
gtgaagatca accacgagaa gcgactaaaa gaagcagtta tgattgaagg gggatacgca	660
gacatggggt gcacatttta catgcacagg atccatgtcc tagagaaaac accaaagtcg	720
tgtgtcattg aatcctccat cgtttacgaa gtgaaagaag agtatgctga taaaatgtca	780
aagctaata caacagaacc attgcagtcc atggcagaag ccataatctag ttatgttctt	840
aagaaacagt tccaagtatt tggattagag gttaaaccga aattagtatt aagtctat	900
ctatgtttga tcatcttttt ggctatagtt ggtgggtttt tgattggagg tctaaaagca	960
taa	963

<210> 84
 <211> 855
 <212> ADN
 <213> *Eschscholzia californica*
 <400> 84

atgatcggag gattcttaga catgggatgt acattttaca tggacaggat tcatgtcata	60
gcgaaaggtc ctaattcatg tattatcaaa tcaactctta tctacgaagt gaaagaggaa	120
tatgccgatg ccatggcttc tctaatacacc atagaaccac tagctagcat ggcagaagtt	180
gttgcaaat acgttcttca tcaacaagtc cgggtgttag gatccgtgaa gaggaaggaa	240
cttacgcatg agttggaagt tgctgcacca gctgatgcta tttggggtgt gtatagctca	300
cctgatattc cgaggcttct gagggatgtt ttgcttccg gtgtttttga aaagttagaa	360
gttatacaag gaaatggagg tgttggtact gttcttgaga ttgttttcca tccaggtgca	420

attccgcgta ggtacaagga gaagtttgtg acgataaatc acaagaagcg actgaaagag 480
 gtggatcatga ttggagggtta tctagacatg ggggtgtacac tttatatgga caggattcat 540
 gtagtatcca aaggctcctaa ttcattgtgtt atcaaatcga cactcattta tgaagttaaa 600
 gcagaatcag cagatgccat ggcttctaca atcaccatcg acccactcgc tagcatggca 660
 caggatcatct caaattacgt tctcaagaat caaatgcaag tcttaggatc tgttaagaga 720
 aggggaattaa cacatgagtt agaggtagct gcctcagctg acgctatttg gggagtttat 780
 ggatcaaaaa gatattccaa ggcttctcag ggatgttttg cttcctgggtg ttttcgaaaa 840
 gttagaagtc attga 855

<210> 85
 <211> 798
 <212> ADN
 <213> *Chelidonium majus*
 <400> 85

atgattgaag gagggatattt ggatatggga tgtacatttt acatggacag aatccatgtt 60
 gtaaagaaaag gtcccaattc atgcgttatt gcatcggcta ttatctacga ggtgaaggag 120
 gaatttgctg acgtcgtcgt tcctctaatac acgaccgaac cattggctag catggcagaa 180
 gtcattctcaa attacgttct taagaaacaa cgtcgtgtaa ggaaggaact aacatatgag 240
 atggagggtgc ctacctcagc tgattcaatt tgggcagtct acagttcaca tgatattcca 300
 aggctcctca aagaagttct gctccctggg gtctttgaaa agcttgatgt cattgaagggt 360
 gatgggtgggtg ttgggtactgt tcttgacatt gctttccac caggggctgg accacgcact 420
 tacaaggaga aattcgtgaa gatcaatcac gagaagcgat tgaaagagggt ggtgatgatt 480
 gaaggagggt atttggatat gggatgtaca ttttacatgg acagaatcca tgtgctagag 540
 aaaagtccta actcgtgcgt tattgaatct tctattatct acgaggtgaa ggaggaattt 600
 gccgatgtcg tgggtcctct aatcacgacc gagccactag ctagcatgtc agaggatcatc 660
 tcaaattacg ttctaaagaa acaaatccgc atgtttgggt atgtaattaa accaaaactt 720
 ggtttaagtc ttttgctctg cttcattctc tgcctcggtt tacttggagt tttattgatt 780
 ggggggtgttc cactctaa 798

<210> 86
 <211> 1107
 <212> ADN
 <213> *Corydalis chelanthifolia*
 <400> 86

atgaggaagg aattaagaca tgaattggag gtggcaactt cagctgattc tatttgggca 60
gtctatgggt cccctgatat cccaagactt ctgagagatg tattgcttcc tgggtgtcttt 120
gaaaaactag atgttattca aggcaatgga ggtgtgggta ctgttcttga cattgctttc 180
cctccagggg cggttccacg tacttacaag gagaagttcg taaaggtcga tcacaagaat 240
cgtttgaagg aagttgtaat gatcgaagga ggatatctgg acctaggatg tacattttat 300
atggatagaa tccatgtctt gcccagtgga cctaatacat gtataatcaa atctacactt 360
atttacgaag ttccagacga gctcgcctac tccgttgctt ctctaattctc tgttgaacca 420
ctagcaagca tggcagaagt catctcaggt tatgtgtctca ggagagaaa gatgacaaca 480
aacaaaatat tgaggaagga attgacaaca gagatggagg tgcccacttc agctgattca 540
atatgggcag tctatgggtc ccctgatatt cctagactcc ttagagatgt attacttcct 600
ggagttttcg aaaggctgga tgtcattgaa ggcaatggag gtgtcggcac tgttcttgat 660
attagttttc caccaggggc ggtaccacgt agttacaagg agaagtttgt gaaggttgat 720
cacaagaacc gtctgaagga agttgtgatg atcgaaggag gatattctaga tctaggatgt 780
acattttata tggatagaat ccatgtaata ccaaaaggcc ctaattcatg cgtaatcaag 840
tcgaccctca tttatgaaat tcctgggtgag cttgtggact ctgttggttc tcttatgtct 900
actgaaccac ttgcaagcat ggagcagtc atctcggatt acgttctcaa acagagaaag 960
atgacagcaa accaaatatt gaggaaggaa ttgacaacag agatggagtt ggctacttca 1020
gctgactcta tttgggtcagt ttatgggttcc cctgatattc ctagactcct cagagatgta 1080
ttacttctcg gagttttcga agactag 1107

<210> 87
<211> 648
<212> ADN
<213> *Thalictrum flavum*
<400> 87

atgaagatgg aagttgtatt tgttttcttt atgatcttag gaacaattaa ttgccagaaa 60
ctgattctga caggtaggcc atttcttaac cgccaaggca taataaacca agtgtctaca 120
gtgacaaaag gggttcatca tgagttggaa gttgctgctt cggctgatga tatatggagt 180
gtttatagct ggcttggttt ggcaaagcat cttcctgact tgctccctgg cgcttttgaa 240
aagctcgaaa tcattggtga tggaggtgtt ggtaccatcc tagacatgac atttacacca 300
ggatgaatttc ctcataaata caaggagaaa tttatttttag tcgataatga gcatcgttta 360

ES 2 765 501 T3

aagaaggtgc aatgatcga gggaggttat ctggacttag gagtaacata ctacatggac 420
acaatccagg ttattccaac tgggtacaaat tcgtgtgtca ttaaatactc aactgagtac 480
catgtgaaac ctgagtttgt caaaatcggt gaaccactta tcactactgg tccattagct 540
gccatggcgg aagccatctc aaaacttggt ttagaacaca aatacaaaag caactcagat 600
gagattgatg cctcaaaaaa caatctgaag atggtgatta atatgtaa 648

<210> 88
<211> 1044
<212> ADN
<213> *Corydalis chelanthifolia*
<400> 88

atggaagtgg ctacttcagc tgattctata tgggcagtct acggttcccc tgacattcct 60
agactcctca gagatgtatt acttcctgga gtttttgaga aactggatgt cattgaaggc 120
agtggaggtg tcggcactgt tcttgatatt gcttttcctc caggggcggg acctcgtact 180
tacaaagaga agttcgtaaa ggttgatcac aagaaccgtt tgaaggaagt cgtgatgatt 240
gaaggcggat atctggactt aggatgtaca ttttatatgg atagaatcca tgtcttacca 300
aaaggtccta atacatgcgt aatcaaactc actcttatct atgaagttcc agacgagttc 360
gctgatgcag ttggttctct tatctccgtt gaaccactag caagcatggc agaagtaata 420
tcaggttatg ttctcaagca gaagaaggaa gcaaagaaaa tattaaggaa ggaattaaca 480
cacgaattgg aggtgcctac ttcagctgat tcaatatggg cagtctatgg ttcccctgat 540

attccaagat tgctcagaga tgtattactt cctgggtgtgt ttgaaaagct agacatcgtg 600
gaaggcaatg gaggtgttgg tactgttctt gacattgctt ttcctccagg ggcggtacct 660
cgtagttaca aggagaagtt tgtaaagggt gatcacgata agcatttgaa agaagttgtg 720
atgatcgaag gaggatattt ggatctagga tgcacattct atatggatag aatccatgtc 780
ctaccgaaag gtcctaattc ttgtgttatc gaatcgtctc ttatttatga agtccgggaa 840
gagctcgctg atgtcggttg ttctcttatc tcaattgaac cacttgctag catggcagaa 900
gtcatctcaa gttatgttct caaacaacaa ctccgagtgt ttggagttgt agttcaacca 960
agagtaggat taagtctttt gctctgcctt atactgtgtc tagtcatatt aggaggtctt 1020
ttgatcggcg gtgtttcgat ataa 1044

<210> 89
<211> 1056
<212> ADN
<213> *Stylophorum diphyllum*
<400> 89

atgaggaagg aagtacgata tgagatggag gtacctacct cagctgattc aatttgggca 60
 gtttacagtt cacatgatat tccaaggctc ctcaaagaag ttcttctccc tgggtgtcttt 120
 gaaaagcttg atgtcattga aggtgatggg ggtgttggtg ctgttcttga cattgctttc 180
 ccaccagggg cgggtaccacg cacttacaag gagaaatttg tgacaatcaa tcatgagaag 240
 cgattgaaag aggtgattat gattgaagga gggatatttg atatgggatg tacattttac 300
 atggacagaa tccatgtcct agagaaagggt cccaaatcat gcattattgc atcggctatt 360
 atctatgagg tgaaagaaga attcgccgat gtcgtcgttc ctctaatac gactgaacca 420
 ttggctagca tggcagaggt catctccaat tacgttctta agaaacaacg ccgtgtaagg 480
 aaggaattaa catatgagat ggaggttcct acctcagctg attcaatttg ggcagtttac 540
 agttcacatg atattccaag gctcctcaaa gaagtccttc tccctgggtg gtttgaagag 600
 cttgatgtca ttgaggggtg tgggtggtgt ggtactgttc ttgacattgc tttccctcca 660
 ggtgcggtac cacgcactta caaggagaaa ttcgtgaaga tcaatcacga gaagcgattg 720
 aaagaggtgg tgatgattga aggagggat ttggatatgg gatgtacatt ttacatggac 780
 agaatccatg tcctagagaa aggtcctaata tcttgcgtta ttgaatctgc tattatctac 840
 gaggtgaaag aagaatttgc tgatgtcgtc gttccactaa tcacgaccga accactagct 900
 agcatggcag aggtcatctc aaattacgtt ctaaagaaac aaatccatgt gtttggctat 960
 gtaattaaac caaaacttgg attaatgtctt ttgctctgct tcattctctg cctcgtttta 1020
 cttggagttt tattgattgg aggtgttcca ctctaa 1056

<210> 90
 <211> 1599
 <212> ADN
 <213> *Papaver bracteatum*
 <400> 90

atgatgagga aagtaatcaa atacgatatg gaggtagcta cctcagctga ttcagtatgg 60
 gcagttttaca gttcaccgga tattccaagg cttctcaggg atgttctact tcccggcgtc 120
 ttcgagaaat tagacgtcat tgaagggaat ggcggcgctg gtacagttct tgacattgct 180
 tttcctccag gtgcggttcc tcgaagttac aaagagaaat tcgtcaacat cgaccgtgta 240
 aagcgattga aagaagtgat catgattgaa ggaggatacc tggacatggg atgcacattt 300
 tacctggaca ggatccatgt cgtggagaaa actccgagct catgtgttat tgaatcgtct 360
 attgtttatg aagtggaaga agagtacgct gatgtcatgt caaaattgat caccactgaa 420
 ccattgaagt cgatggcgga agtgatttct aattacgtta tccagaaaga atcagtttcc 480

gcaagaaaca ttttcaacag gcaatctgta gtgaagaagg agattcatta cgacctggag 540
gtaccaacct cagctgattc gatctgggca gtttacagca atcccgatat ccctcgacta 600
cttagagatg ttctgcttcc tggcgttttc gagaaattgg atgtcattga agggaatggt 660
gggtgttggga ctgttcttga tctcgttttt cctccagggtg cgggtgcctcg tcgttacaag 720
gagaaatttg tgaacatcaa ccacgagaag cgattaanaag aagtgattat gatcgaagga 780
gggtacttag acatgggatg cacattttac ctggacagga tccatgttgt agaaaaaacc 840
tctaaatctt gcatcattaa atcttctatt gtttatgaag tgaagcaaga gtgtgctgaa 900
gcaatatcta agttgatcac gacggagcca ttgaagtcga tggcagaagt catctctaata 960
tatgttctta agaaacaatc tgtttctgac acaaacattc ctaagaagca atctgtgttg 1020
aggaaagaaa ttacttatga aacggagggtg caaacgtcag ctgattcgat ttggaacgtc 1080
tacagttctc cagacatccc tcgactactt agagatgttc tgcttcctgg tgtttttgag 1140
aagctagatg tcattgcagg caatggtggc gttgggactg tactggatat cgctttccct 1200
ctaggtgcag tgccgcggag gtacaaggag agatttgtga aaatcaatca cgagaagcgg 1260
ttgaaagaag tggttatgat cgaaggaggg tacttggaca tgggctgcac attttacctg 1320
gacaggattc atgtctttga caaaacccca aactcatgtg tcattgaatc ctctattatc 1380
tacgaagtta aagaagagta tgctgataaa atggctaagc taatcacaac agaaccattg 1440
gaatccatgg cagaagtcac ctctgggttat gttcttaaga aacgactcca agtatttgga 1500
ttcgagattc agccaacatt aagattcaat cttttgctat gtttgattat ctgcttggtt 1560
atagctggag gtatgttgat tggacgtgtt ccaactctaa 1599

<210> 91
<211> 831
<212> ADN
<213> *Papaver bracteatum*

<400> 91

atgatcgaag gagggatatct ggacatggga tgcacgtttt atctggacag gatccatgta 60
gtggagaaaa ctccgagctc atgtgttatt gaatcgtcta ttgtttatga agtgaagcaa 120
gagtgtgctg aagcaatatc taagttgatc acgacggagc cattgaagtc gatggcagaa 180
gtcatctcta attatgttct taagaaacaa tctgtttctg acacaaacat tcctaagaag 240
caatctgtgt tgaggaaaga aattacttat gaaacggagg tgcaaacgtc agctgattcg 300

ES 2 765 501 T3

atttggaaacg tctacagttc tccagacatc cctcgactac ttagagatgt tctgcttcct 360
 ggtgtttttg agaagctaga tgtcattgca ggcaatggcg gcgttgggac tgtactggat 420
 atcgctttcc ctctaggtgc agtgccgcgg aggtacaagg agagatttgt gaaaatcaat 480
 cacgagaagc gggtgaaaga agtggttatg atcgaaggag ggtacttgga catgggctgc 540
 acattttaca tggacaggat tcatgtcttt gacaaaaccc caaactcatg tgtcattgaa 600
 tcctctatta tctacgaagt taaagaagag tatgctgata aaatggctaa gctaatacaca 660
 acagaacccat tggaatccat ggcagaagtc atctctggtt atgttcttaa gaaacgactc 720
 caagtatttg gattcgagat tcagccaaca ttaagattca atcttttgct atgtttgatt 780
 atctgcttgg ttatagctgg aggtatgttg attggacgtg ttccactcta a 831

<210> 92
 <211> 543
 <212> ADN
 <213> *Corydalis chelanthifolia*
 <400> 92

atgaggaagg aactcacaaa tgagttggag gtcgcagccc ctgctgatgc tgtctgggca 60
 gtttacagct ccccgatct cccaaaaatc atagttgaat tacttcctag tgtcttcgaa 120
 aagattgaaa tcgttgaagg agacggaggt gttggtaccg ttctgtacgt tgtttttcct 180
 ccaggatcag ttccattaac ttacaaggag aagttcgtga cgattgatca cgagaagcgt 240
 ctgaaggagg tgctacagat tgaaggagga tatttgacc taggggtgtac gttttacatg 300
 gacagcttcc atatactaga gaaagattgt gattcatgca tcatcaaate cataacagca 360
 tacgaagtca gggatgatgt tgttgataat gtttcctctc ttatctccat tgattcgctc 420
 gctaacatgg ctgaagccat ctcaaagtat gtccttgaga aacaagaagc cgcaactaag 480
 catggacatg gagatgatag ggaaaggact ggtctttgtt ggcctttcaa ttgtttgggt 540
 taa 543

<210> 93
 <211> 588
 <212> ADN
 <213> *Xanthoriza simplicissima*
 <400> 93

atgaggatgg aagttgttct agttgttttc ttactgttca taggtactgt aaattgtgaa 60
 agaatgatat tcagtgggcg tcctctcctc catcgcgtaa caaatgagga gactgtaatc 120
 ctttatcatg agctggaagt acctgcttcg gtggatgaac tgtggagtggt cgaaggttcg 180
 cctgagttgg gcaagaattt gcctgacttg ctccctggta tatttgcaga cttcaaaatt 240
 actggtgacg gaggtgaagg ttccatcctg gatatgacat tccccccagg tcagtttcca 300

catcattaca gggagaagtt cgtgtttttc gatcacaaga atcattacaa gttagtacaa	360
atgatcgacg gtgatttttt cgatctaggt gttacatact atatggatac aatccgtggt	420
gttgcaacag gccctgattc atgtgtcatc aagtcttcaa cggaaatatca tgtaaaagtt	480
gagtttgcca agatcgtaaa accacttatt gacactgtac cactagctat aatgtctgaa	540
gcgattgcaa aggttggttct tgagaagaaa tacaagagat cagagtaa	588

<210> 94
 <211> 1926
 <212> ADN
 <213> *Papaver somniferum*
 <400> 94

atgaggaaag taatcaaata cgatatggag gtagctgtct cagctgattc agtttgggca	60
gtttacagtt caccggatat tcctagactt ctacagagacg ttctacttcc cgggtgtcttc	120
gagaagttag atgttattga agggaatggc ggcgtcgga cagttcttga cattgttttc	180
cctccaggtg cgggtcctcg aagttacaag gagaaatttg tcaatatcga tcgcgaaaag	240
cgattgaaag aagtgatcat gatcgaagga ggatacctgg acatgggatg cacattttac	300
ttggatagga tccatgtagt ggagaaaacc aagagctcat gcgttattga atcgtctatt	360
gtttacgatg cgaaagaaga gtgcgccgat gccatgtcta aattgatcac aactgaacca	420
ttgaagtcca tggcggaagt cttttctaata tacgttattc agaaagaatc attttctgcc	480
agaaacattc taagcaagca atctgtagtg aagaaggaga ttcgatacga cctggaggta	540
ccaatctcag ctgattctat ctggtcagtt tacagctgcc ctgatatccc tcggcttctt	600
agagatgttc tacttcctgg tgtgttcgag aaattggatg tcattgaagg ggatggtggt	660
gttgggactg ttcttgacat tgtcttccct ccagggtgcag ttcctcgaag ttacaaagag	720
aaattcggtt acattgaccg cgagaagcga ttgaaagagg ttatcatgat tgaaggagga	780
tacttggaaca tgggatgcac gttttacttg gacaggatcc atgtagtgga gaaaagcctg	840
agctcgtgtg ttatcgaatc gtctattgtt tatgaagtaa aagaagagta tggtgatgcc	900
atgtctaaat taatcacaac tgaaccattg aagtcgatgg cggaggtcat ctctaattac	960
gttatccaga gagaatcatt ttccgcaaga aacatttctca acaaaaattc tttggtgaag	1020

aaggagattc ggtatgacct ggaggttcca acctcagctg attctatctg gtcagtttac	1080
agctgcccgg atattcctcg gcttcttaga gatgttttac ttcccgggtg gttccagaaa	1140
ttggatgtta tcgaaggga tggtggtgtt ggtacagttc ttgatatcgt ttttcctcca	1200
ggtgcggtac ctctagttta caaggagaaa tttgtgaaca tcaaccacga aaagcgatta	1260
aaagaagtga ttatgatcga aggaggatat ttagacatgg gatgcacatc ttacctggac	1320
aggatccatg tagttgaaaa aacctctaaa tcttgtatca ttaaattctc tgttgtctat	1380
gaagtgaagc aagagtgtgt tgaggcaatg tctaagttga tcacgacgga accattgaag	1440
tcgatggcag aagttatctc taattacgct atgaagcaac aatctgtttc tgagagaaac	1500
attcctaaga agcaatctct actgaggaag gaaattactt atgaaacgga ggtgcaaact	1560
tctgctgatt caatttgaa cgtctacagt tctcctgaca tccctcgact acttagagat	1620
gttctgcttc ctggtgtttt tgaaaagcta gatgtcattg caggcaatgg tggagttggt	1680
acggtactgg atattgcctt ccctctaggt gcagtgcgac ggaggtacaa ggagaaattt	1740
gtgaagatca accatgagaa gcgattgaaa gaagtgggtg tgatcgaagg aggatactta	1800
gacatggggg gcacatttta catggacagg atccatgtct ttgagaaaac cccaaactca	1860
tgtgttatcg aatcctcgat cattacgaag ttaaagaaga gtatgctggt aaaatggcta	1920
agctaa	1926

<210> 95
 <211> 2796
 <212> ADN
 <213> Gen tyo de *Micrococcus luteus* para tiramina oxidasa

<400> 95

gcaccaccga gcgcgggaag gtcatcacca ggctgtgctg ggggccgtcg tagaccagct	60
cgtacggggcg gtaggcccg tgacaggcca gtccgccggg gccagcacg cactcccgc	120
cgtcctggca gcacgcgccc ggccctgcag ctgcaggctc agcttgaggt actccccgc	180
gtcccggggc accatctcgg cgggtgcgcac caccgggtgg gcgctggtgg tcatgtcgaa	240
gaggtggacg tcgtccagtt ccaccgtggt gagatccgca cggaactcgc tgtccacggg	300
agcggtgatc tccaggggcg cgaaagaggc gttgatggtc tcgcgccact gcgcgagggt	360
gaggtccgcg cggcgcccgg cggttctctg gcccgatcgc gcgccccct ctccgatccg	420
cccgcggcac tgcggggccc tgtccgcatg ctacgccgcc gcggggccgcg gctccggggc	480
tcaccgggga aacacccgca cccctgccc ctagagtgtt ctgagaccgc gccgcgccc	540
gccctcgggt gcggctcccc gggcctgcac cgctgcggcc ccgacgtccg gaggaccacc	600
atgtacgccg atcggcgcg agggcttctc cccgctggtg gtcgtgatgc ccgggatcat	660
catcggctcc ggcgtggtgg gcctgctgtg gggcgagggt ctgcgccgca cccgcccgga	720

gatctacgcc	gggatggacc	acgtggacca	gatccccgag	tcccaggaga	tccccgtggt	780
ccccgagcgc	cgtgagccc	acccgttcc	cggacgacga	cgcgcaccc	ggcccacgga	840
cgcctgcac	caccgtgcac	caccgcgcg	caccgggcgc	cggaggcgcg	ctcggcaccc	900
gggtgaccgg	gcggcgtcgt	ccgcaccctg	ttcgtcccga	taaccgcga	cccctggagg	960
taccctgag	caaccgcac	gtcgtgatcg	tggagccgg	cttcgcgcgc	ctggtggccg	1020
cccgtgaact	gcagatggca	ggcgtggacg	tggagatcgt	ggaggccgcg	gaccgcgtgg	1080
gcggccgcgc	ctggaccgag	gagcgcacgt	gccgtccct	ggaactgggc	gccacgtggg	1140
tgcactggat	gcagccgcac	gtgtggagcg	agatcaccgc	ctacgaccag	agcatctacc	1200
ccagcccgtt	ctgcgacgac	gcctactgga	tcaccggggg	cgggtggag	cacggcaccc	1260
aggcggacct	ggatgccgct	ctggcccgc	ccatggccaa	gatcttcgag	gactcgcggg	1320
agttcttccc	gtacccgtac	gagcccctgc	acgtgctgga	cggagcagc	ggcagcaccc	1380
ccgagctgcg	ggagcgttc	cgcgcggcg	accagggcag	tgtcctggac	tgcctcaagg	1440
gcggcgactt	caccagggag	gagcgggacc	tgtgcgacgc	gtactggtcc	gccgcgtaca	1500
tcggggaccc	gcaccagggg	tcaccgctca	tggccaagca	gtgggcggcg	ctgtccgacc	1560
accggttgag	cctggtggac	gagcagaccc	tgcgcttcaa	gctcaccac	ggcatgcggg	1620
gactgtacga	gaacatcgcc	gcggacctgc	gctgccccat	cgcctgaac	accccggtca	1680
cggcggtcga	ccaccgctcc	gacggcgcca	cggtcaccct	gggcaccggc	gagaagatct	1740
cgtgcgacag	cgtgatcgtc	acggtgccgg	tgggggcgct	gccaaccatc	gagttcaccc	1800
cgggcctgcc	ctcggggatg	cgcaccgtga	tcgaccagcg	ctggaactcc	acgggctgca	1860
agatctgggt	caaggtaag	ggccaccaca	gcacctggg	ctacgcccc	acccctcaca	1920
aggccgccgt	gttccgcagc	gagttcttca	tggacgacga	caccaccatc	tgcgtgggct	1980
tcggctccca	ccacgacgcc	gtggacctca	ccgaccgcgc	ggacgcccag	gcaatcgtgg	2040
accagtggcg	ccccgacctt	gaggtcgtgg	actgcacggg	ccacgactgg	gtggcggaca	2100
ggtggagcgg	tcaggcgtgg	gccacgctgc	gctcagggca	gttcaccaac	ggctggcacc	2160
acttccgctc	caccgactcg	cggctgcgct	tcgccggggc	ggactgggcg	cgcggctggc	2220
gcggcgtggt	ggtggacggc	gccatcgaga	cgggcctgtc	caccgcccgc	gacgtcctcc	2280
gggacatccg	cgcctgagcc	gcaccgcagg	acgacgcgc	tcgcgcctt	ccggggcgcg	2340
gcggcgtccg	cgcgtgcgaa	ccgtgccggg	ccaccagggtg	cgcgcggctc	gtggccacgc	2400
ggccctcggt	gccgcggcac	atgcgggtga	cggtgccggg	gtgcctgcgg	cgcgcgggat	2460
gctccgcgcg	gtgcgacacg	gaggccgcgc	ggcggcgtcg	tgcgcgggca	ctttcaggag	2520
gagctgagca	cgcggcgtcg	gtaggcgggtg	ggggattccc	cgtactcggc	cttgaaggcc	2580

ttgctcacgt gggcgggata cgtgaggccg cgccggggcg tgatggtgtg gacggtgtcg 2640
 tcccgggtggg ccgggtccgc gagctccgct cggatggcgg ccaggcgcac cgcgcgaatg 2700
 tgggcggcca ccgtgaggtg ctgcgccgag aaccggctgt gcagctgacg caccgacacg 2760
 tacagggcgc gggcgatgga ccccggggag agctcc 2796

<210> 96
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> *Micrococcus luteus*

<400> 96

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

ES 2 765 501 T3

Trp Ala Ala Leu Ser Asp His Arg Leu Ser Leu Val Asp Glu Gln Thr
 195 200 205
 Leu Arg Phe Lys Leu Thr His Gly Met Arg Gly Leu Tyr Glu Asn Ile
 210 215 220
 Ala Ala Asp Leu Arg Cys Pro Ile Arg Leu Asn Thr Pro Val Thr Ala
 225 230 235 240
 Val Asp His Arg Ser Asp Gly Ala Thr Val Thr Leu Gly Thr Gly Glu
 245 250 255
 Lys Ile Ser Cys Asp Ser Val Ile Val Thr Val Pro Val Gly Ala Leu
 260 265 270
 Pro Thr Ile Glu Phe Thr Pro Gly Leu Pro Ser Gly Met Arg Thr Val
 275 280 285
 Ile Asp Gln Arg Trp Asn Ser Thr Gly Cys Lys Ile Trp Val Lys Val
 290 295 300
 Lys Gly His His Ser Ile Leu Gly Tyr Ala Pro Thr Pro His Lys Ala
 305 310 315 320
 Ala Val Phe Arg Ser Glu Phe Phe Met Asp Asp Asp Thr Thr Ile Cys
 325 330 335
 Val Gly Phe Gly Ser His His Asp Ala Val Asp Leu Thr Asp Pro Arg
 340 345 350
 Asp Ala Gln Ala Ile Val Asp Gln Trp Arg Pro Asp Leu Glu Val Val
 355 360 365
 Asp Cys Thr Gly His Asp Trp Val Ala Asp Arg Trp Ser Gly Gln Ala
 370 375 380
 Trp Ala Thr Leu Arg Ser Gly Gln Phe Thr Asn Gly Trp His His Phe
 385 390 395 400
 Arg Ser Thr Asp Ser Arg Leu Arg Phe Ala Gly Ala Asp Trp Ala Arg
 405 410 415
 Gly Trp Arg Gly Val Val Val Asp Gly Ala Ile Glu Thr Gly Leu Ser
 420 425 430
 Thr Ala Arg Asp Val Leu Arg Asp Ile Arg Ala
 435 440

<210> 97
 <211> 1491
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polifenol oxidasa con proteína oxidorreductasa con actividad tirosina hidroxilasa [*Ralstonia solanacearum* GMI1000]

10 <400> 97

tcaaatgacg gcgacctoga tcgattcggg cgtcacgccg ccgctgctct ccacggcaac	60
gccgggttg ggtacggcca ccaggtgat cgaaaagttg tcgtcccga tgttgagcgc	120
cttcagcgtg tcggtcaggt tcacatggt cgacggcagg gcatgggtgt cgtgtcccgc	180
cgcagcgtc aggaagctga gcgaggtgac gaagtgcggg tcggtttccg gcacatcgag	240
gttgccgttc ggcaggttga cgaagacctg gatgctgatc acgttgtagg ggatcctgat	300
gttcttgatc agggccacga cttcgggtgt actgccgta ccaacatcgg caccagggc	360
accggtcacg gtgccggcct cgaactggac ggcgctgttg agcggttcga ccgccgtggc	420
aaccggatgt tcccccttca gcacgtgctg cagccggata tgatcggcca gcttgacgct	480
gtcgccggtc ttgaacaggg ccagcagatg ctcggcacgg gcgttggttca ccacctgtt	540
gtcggcgcgc ggcagtcagt catagcggta gccagcgcgc tcggtgctca gcagatcgct	600
cacgccttgc gtgtagtacc ggccctgcgg atcgatgtag ttgttgggga acttcatgcc	660
cagccacagc gggtcagtcg agttcttgcg gccagcgcgc ttccaggtgg ccatacccg	720
gtcgatattg ccgtggtgca tcatgaacac cgggtcgcgc ggcgaggcgg cgggtggcat	780
gaaggcgcgc atgttggtgt ggacggtgtt gtgcgcgctg cgctccagga tgcctgtgtt	840
gccgcctccc atcggcacc ctttggggtc gaggtgttgc tgtaccagcg gcggccggac	900
cgagcggtcg accgaacggc tgggtgccga gacttcgaag ttggtttcgg catagatctt	960
gtccatgacc tccttctggc cgacgatggc gtcggtgagc gcgtaggggc cggtcagctc	1020
attccgggtg ggcacgtaga gcgggttcgt cttgccgttg taggtcttgg cgggtgaaggc	1080
ttcgggcagc aggcggctct cgggtccagtt ccagtacggc atggcgaagg tcttgtagcc	1140
ggtgagcgcg gccacggcgc gctcgtacat cagcacgaag ccgcgggtgcc agggcaggaa	1200
gtaccagtcg ccgtgcgggc agtacttgta gccgccgttg agcgtaccgt gctggttggc	1260
aaagccgagc cagctcagcg cctgcgtctg gtccttgcc ttcagatgc cgacgaactc	1320
gcgataggcc gacaggtccg ggtcgtccat cttcatgcc tgcaggttgc gccgcacgcg	1380
cagcggggcg gcatcggccg caacagcggg gaggccggtc agcttgcccg cgaataccgt	1440
ggcgacactt gtccggcgga ttgccttcag caccgttcta cgcacgacca t	1491

<210> 98

ES 2 765 501 T3

<211> 496
 <212> PRT
 <213> *Ralstonia solanacearum*

5 <400> 98

```

Met Val Val Arg Arg Thr Val Leu Lys Ala Ile Ala Gly Thr Ser Val
1          5          10          15

Ala Thr Val Phe Ala Gly Lys Leu Thr Gly Leu Ser Ala Val Ala Ala
20          25          30

Asp Ala Ala Pro Leu Arg Val Arg Arg Asn Leu His Gly Met Lys Met
35          40          45

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

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

His Gly Thr Leu Asn Gly Gly Tyr Lys Tyr Cys Pro His Gly Asp Trp
85          90          95

Tyr Phe Leu Pro Trp His Arg Gly Phe Val Leu Met Tyr Glu Arg Ala
100         105         110

Val Ala Ala Leu Thr Gly Tyr Lys Thr Phe Ala Met Pro Tyr Trp Asn
115         120         125

Trp Thr Glu Asp Arg Leu Leu Pro Glu Ala Phe Thr Ala Lys Thr Tyr
130         135         140

Asn Gly Lys Thr Asn Pro Leu Tyr Val Pro Asn Arg Asn Glu Leu Thr
145         150         155         160

Gly Pro Tyr Ala Leu Thr Asp Ala Ile Val Gly Gln Lys Glu Val Met
165         170         175

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

Ser Val Asp Arg Ser Val Arg Pro Pro Leu Val Gln Asn Ser Leu Asp
195         200         205

Pro Lys Trp Val Pro Met Gly Gly Gly Asn Gln Gly Ile Leu Glu Arg
210         215         220
  
```

ES 2 765 501 T3

Thr	Pro	His	Asn	Thr	Val	His	Asn	Asn	Ile	Gly	Ala	Phe	Met	Pro	Thr	225	230	235	240
Ala	Ala	Ser	Pro	Arg	Asp	Pro	Val	Phe	Met	Met	His	His	Gly	Asn	Ile	245	250	255	
Asp	Arg	Val	Trp	Ala	Thr	Trp	Asn	Ala	Leu	Gly	Arg	Lys	Asn	Ser	Thr	260	265	270	
Asp	Pro	Leu	Trp	Leu	Gly	Met	Lys	Phe	Pro	Asn	Asn	Tyr	Ile	Asp	Pro	275	280	285	
Gln	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Thr	Gln	Gly	Val	Ser	Asp	Leu	Leu	Ser	Thr	Glu	290	295	300	
Ala	Leu	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Asp	Val	Met	Pro	Arg	Ala	Asp	Asn	Lys	Val	305	310	315	320
Val	Asn	Asn	Ala	Arg	Ala	Glu	His	Leu	Leu	Ala	Leu	Phe	Lys	Thr	Gly	325	330	335	
Asp	Ser	Val	Lys	Leu	Ala	Asp	His	Ile	Arg	Leu	Arg	Ser	Val	Leu	Lys	340	345	350	
Gly	Glu	His	Pro	Val	Ala	Thr	Ala	Val	Glu	Pro	Leu	Asn	Ser	Ala	Val	355	360	365	
Gln	Phe	Glu	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Gly	Ala	Leu	Gly	Ala	Asp	Val	Gly	370	375	380	
Thr	Gly	Ser	Thr	Thr	Glu	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Lys	Asn	Ile	Arg	Ile	385	390	395	400
Pro	Tyr	Asn	Val	Ile	Ser	Ile	Arg	Val	Phe	Val	Asn	Leu	Pro	Asn	Ala	405	410	415	
Asn	Leu	Asp	Val	Pro	Glu	Thr	Asp	Pro	His	Phe	Val	Thr	Ser	Leu	Ser	420	425	430	
Phe	Leu	Thr	His	Ala	Ala	Gly	His	Asp	His	His	Ala	Leu	Pro	Ser	Thr	435	440	445	
Met	Val	Asn	Leu	Thr	Asp	Thr	Leu	Lys	Ala	Leu	Asn	Ile	Arg	Asp	Asp	450	455	460	
Asn	Phe	Ser	Ile	Asn	Leu	Val	Ala	Val	Pro	Gln	Pro	Gly	Val	Ala	Val	465	470	475	480

Glu Ser Ser Gly Gly Val Thr Pro Glu Ser Ile Glu Val Ala Val Ile
485 490 495

5 <210> 99
<211> 1413
<212> ADN
<213> Gen de DOPA decarboxilasa de *Pseudomonas putida* KT2440

<400> 99

```
gtgacccccg aacaattccg ccagtacggc caccaactga tgcacctgat tgccgactac      60
cgccagaccg tgggcgaacg cccgggtcatg gccaggtcg aacctggcta tctcaaggcc      120
gccttgcccc caactgcccc tcaacaaggc gaacctttcg cggccattct cgacgacgtc      180
aataacctgg tcatgcccgg cctgtcccat tggcagcacc cggacttcta tggctatttc      240
ccttccaatg gcaccctgtc ctcggtgctg ggggacttcc tcagtaccgg tctgggctgt      300
ctgggcctgt cctggcaatc cagcccggcc ctgagcgaac tggagaagaa caccctcgac      360
tggctgcgcc agttgcttgg cctgtctggc cagtggagtg gggatgatcca ggacactgcc      420
tcgaccagca ccctgggtggc gctgatcagt gcccgatgaac gcgccactga ctacgccctg      480
gtacgtggtg gcctgcaggc cgagcccaag cctttgatcg tgtatgtcag cggccacgcc      540
cacagctcgg tggacaaggc tgcactgctg gcaggttttg gccgcgacaa tatccgcctg      600
attcccaccg acgaacgcta cgccctgcgc ccagaggcac tgcaggcggc gatcgaacag      660
gacctggctg ccggcaacca gccgtgcgcc gtggttgcca ccaccggcac cagcagcacc      720
actgccctcg acccgctgcg cccgggtcggg gaaatcgccc aggccaatgg gctgtggttg      780
cacgttgact cggccatggc cgggttcggcg atgatcctgc ccgagtgcg ctggatgtgg      840
gacggcatcg agctggccga ttcgggtggtg gtcaacgcgc acaaattggct ggggtgtggc      900
ttcgattgct cgatctacta cgtgcgcgat ccgcaacacc tgatccgggt gatgagcacc      960
aatcccagct acctgcagtc ggcgggtggat ggcgaggtga agaacctgcg cgactggggg     1020
ataccgctgg gccgtcggtt ccgtgcgttg aagctgtggt tcatgttgcg cagcgagggg     1080
gtcgacgcat tgcaggcgcg gctgcggcgt gacctggaca atgccagtg gctggcgggg     1140
caggtcgagg cggcggcgga gtgggaagtg ttggcgccag tacagctgca aaccttgtgc     1200
attcgccatc gaccggcggg gcttgaaggg gaggcgctgg atgcgcatac caagggtgg      1260
gccgagcggc tgaatgcatc cggcgctgct tatgtgacgc cggctacact ggacgggcgg      1320
tggatggtgc gggtttcgat tgggtgcgtg ccgaccgagc ggggggatgt gcagcggctg      1380
tgggcacgtc tgcaggacgt gatcaagggc tga                                     1413
```

10 <210> 100
<211> 470
<212> PRT

ES 2 765 501 T3

<213> *Pseudomonas putida*

<400> 100

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

ES 2 765 501 T3

Thr Ala Leu Asp Pro Leu Arg Pro Val Gly Glu Ile Ala Gln Ala Asn
 245 250 255
 Gly Leu Trp Leu His Val Asp Ser Ala Met Ala Gly Ser Ala Met Ile
 260 265 270
 Leu Pro Glu Cys Arg Trp Met Trp Asp Gly Ile Glu Leu Ala Asp Ser
 275 280 285
 Val Val Val Asn Ala His Lys Trp Leu Gly Val Ala Phe Asp Cys Ser
 290 295 300
 Ile Tyr Tyr Val Arg Asp Pro Gln His Leu Ile Arg Val Met Ser Thr
 305 310 315 320
 Asn Pro Ser Tyr Leu Gln Ser Ala Val Asp Gly Glu Val Lys Asn Leu
 325 330 335
 Arg Asp Trp Gly Ile Pro Leu Gly Arg Arg Phe Arg Ala Leu Lys Leu
 340 345 350
 Trp Phe Met Leu Arg Ser Glu Gly Val Asp Ala Leu Gln Ala Arg Leu
 355 360 365
 Arg Arg Asp Leu Asp Asn Ala Gln Trp Leu Ala Gly Gln Val Glu Ala
 370 375 380
 Ala Ala Glu Trp Glu Val Leu Ala Pro Val Gln Leu Gln Thr Leu Cys
 385 390 395 400
 Ile Arg His Arg Pro Ala Gly Leu Glu Gly Glu Ala Leu Asp Ala His
 405 410 415
 Thr Lys Gly Trp Ala Glu Arg Leu Asn Ala Ser Gly Ala Ala Tyr Val
 420 425 430
 Thr Pro Ala Thr Leu Asp Gly Arg Trp Met Val Arg Val Ser Ile Gly
 435 440 445
 Ala Leu Pro Thr Glu Arg Gly Asp Val Gln Arg Leu Trp Ala Arg Leu
 450 455 460
 Gln Asp Val Ile Lys Gly
 465 470

<210> 101
 <211> 1875
 <212> ADN

<213> ARNm de tirosina/dopa descarboxilasa de *Papaver somniferum* clon TYDC2

<400> 101

aacaagtatc agtacttgct ccaaggctgt gcttggtctc attcttcttc ctcttaggca	60
tccaacaaaa cccattcggt ctcttgcaaa ccaataacct tctttcacct gaaaaccacc	120
tctctttttc tatctcgaaa tgggtagtct taacactgaa gatgttcttg aaaacagttc	180
agctttcggg gtaacaaatc cattagaccc agaagaattc aggagacaag gtcatatgat	240
aatcgacttc ttagctgatt attatagaga tgctgaaaag tatccagttc gaagtcaagt	300
agaacctggg tatctacgta aacgattacc tgaaacagct ccctacaatc cagaatcaat	360
cgaacaatt cttcaagatg tgacaactga gattatccca ggattaacac attggcaaag	420
tcctaattac tatgcttatt ttccttcgag tggttccggt gctggattcc tcggtgaaat	480
gcttagtact ggttttaaatg ttgttggttt taactggatg tcttcacctg ctgctacaga	540
actcgaaagt gttgttatgg attgggtcgg gaaaatgctt aaccttcag aatcattctt	600
gttctctggg agtggtggg gagttttgca gggaactagt tgtgaagcaa tcttatgtac	660
attaacagct gcaagggaca gaaagttaa caaaattggg cgtgaacata tcggaaggtt	720
agttgtttat ggatctgatc aaacgcactg tgcactacaa aaagctgctc aggtcgcagg	780
aattaacca aagaacttcc gtgctattaa aacgttttaa gaaaactcat tcggattatc	840
agctgctacc ctaagagaag taattcttga agacattgaa gccgggttga tccctctttt	900
tgtatgtccc acggttgga ctacatcatc tactgcagtg gatcctatca gtcctatctg	960
tgaagtggca aaggaatacg aaatgtgggt tcacgtagac gcagcttacg ctggaagtgc	1020
atgtatctgc cctgagttta gacacttcat cgatggagtt gaggaagctg attcattcag	1080
tctcaatgca cataaatggg ttttcacaac tttggattgt tgctgcctct gggttaaaga	1140
tccaagtgcc cttgttaaag ctctttccac aaatcctgaa tacttgagaa acaaagctac	1200
ggagtcaaga caagttgttg actacaaaga ctggcaaata gcactcagtc gccgattccg	1260
atccttgaaa ctttggtatg tcttacgtag ctatggtgta actaatttga gaaatttctt	1320
aaggagtcac gttaaaatgg ctaagacatt cgagggtctt atttgtatgg atgggagatt	1380
cgaattact gtgcctagga cttttgccat ggtttgcttt cgacttttac cgccaaaaac	1440
cataaaggta tacgacaatg gggttcacca gaatggaaac ggggtcgttc cactacgtga	1500
tgaaaatgaa aatttagtgc ttgctaataa gcttaatcag gtttatttgg agacagtcaa	1560
tgcaacggga agtgtttaca tgactcatgc cgttgttggc ggtgtctaca tgattcgggt	1620
tgacgttggg tcaaccctaa cagaggaacg ccatgttatt tatgcatgga agattttgca	1680
agagcatgca gatctgattc ttggttaagt cagtgaagca gatttttcaa gttagtaata	1740
ttcacatatt ttgtgatatc agatcagatg catthgatga tgaatgggtg gcagttgaga	1800

ES 2 765 501 T3

tttaataaaa tcattccggg tcatccataa tgctggaata aagatgaaaa aacaaaaaac 1860
agaataaaat gaatc 1875

<210> 102
<211> 531
<212> PRT
<213> *Papaver somniferum*
<400> 102

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

ES 2 765 501 T3

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

ES 2 765 501 T3

450

455

460

Leu Asn Gln Val Tyr Leu Glu Thr Val Asn Ala Thr Gly Ser Val Tyr
465 470 475 480

Met Thr His Ala Val Val Gly Gly Val Tyr Met Ile Arg Phe Ala Val
485 490 495

Gly Ser Thr Leu Thr Glu Glu Arg His Val Ile Tyr Ala Trp Lys Ile
500 505 510

Leu Gln Glu His Ala Asp Leu Ile Leu Gly Lys Phe Ser Glu Ala Asp
515 520 525

Phe Ser Ser
530

<210> 103

<211> 969

<212> ADN

<213> *Corydalis chelanthifolia*

<400> 103

gtattacttc ctggagtttt tgagaaactg gatgtcattg aaggcagtgg aggtgtcggc 60
actgttcttg atattgcttt tcctccaggg gcggtacctc gtacttacia agagaagtgc 120
gtaaagggtg atcacaagaa ccgtttgaag gaagtcgtga tgattgaagg cggatatctg 180
gacttaggat gtacatttta tatggataga atccatgtct taccaaaagg tcctaataca 240
tgcgtaatca aatcgactct tatctatgaa gttccagacg agttcgctga tgcagttggt 300
tctcttatct ccgttgaacc actagcaagc atggcagaag taatatcagg ttatgttctc 360
aagcagaaga aggaagcaaa gaaaatatta aggaaggaat taacacacga attggaggtg 420
cctacttcag ctgattcaat atgggcagtc tatggttccc ctgatattcc aagattgctc 480
agagatgtat tacttcctgg tgtgtttgaa aagctagaca tcgtggaagg caatggaggt 540
gttggtactg ttcttgacat tgcttttcct ccaggggagg tacctcgtag ttacaaggag 600
aagtttgtaa aggttgatca cgataagcat ttgaaagaag ttgtgatgat cgaaggagga 660
tatttgatc taggatgcac attctatatg gatagaatcc atgtcctacc gaaaggtcct 720
aattcttgtg ttatcgaatc gtctcttatt tatgaagtcc gggaagagct cgctgatgtc 780
gttggttctc ttatctcaat tgaaccactt gctagcatgg cagaagtcac ctcaagttat 840
gttctcaaac aacaactccg agtggttgga gttgtagttc aaccaagagt aggattaagt 900
cttttgctct gccttatact gtgtctagtc atattaggag gtcttttgat cggcgggtgtt 960
tcgatataa 969

ES 2 765 501 T3

	<210> 104	
	<211> 468	
	<212> ADN	
	<213> <i>Corydalis chelanthifolia</i>	
5	<400> 104	
	gatctcccaa aaatcatagt tgaattactt cctagtgtct tcgaaaagat tgaaatcggt	60
	gaaggagacg gaggtgttgg taccgttctg tacgttggtt ttctccagg atcagttcca	120
	ttaaattaca aggagaagtt cgtgacgatt gatcacgaga agcgtctgaa ggagggtgcta	180
	cagattgaag gaggatattt ggacctaggg tgtacgtttt acatggacag cttccatata	240
	ctagagaaaag attgtgattc atgcatcatc aaatccataa cagcatacga agtcagggat	300
	gatgttggtg ataatgtttc ctctcttctc tccattgatt cgctcgctaa catggctgaa	360
	gccatctcaa agtatgtcct tgagaaacaa gaagccgcaa ctaagcatgg acatggagat	420
	gatagggaaa ggactgggtc ttgttggcct ttcaattggt tgggttaa	468
10	<210> 105	
	<211> 723	
	<212> ADN	
	<213> <i>Chelidonium majus</i>	
15	<400> 105	
	aattcatgcg ttattgcatc ggctattatc tacgaggtga aggaggaatt tgtcgacgtc	60
	gtcgttcctc taatcacgac cgaaccattg gctagcatgg cagaagtcac ctcaaattac	120
	gttcttaaga aacaacgtcg tgtaaggaag gaactaacat atgagatgga ggtgcctacc	180
	tcagctgatt caatttgggc agtctacagt tcacatgata ttccaaggct cctcaaagaa	240
	gttctgctcc ctggtgtctt tgaaaagctt gatgtcattg aaggatgatgg tgggtgttgg	300
	actgttcttg acattgcttt cccaccaggg gcggtaccac gcacttacia ggagaaattc	360
	gtgaagatca atcacgagaa gcgattgaaa gaggtggtga tgattgaagg agggatattg	420
	gatatgggat gtacatttta catggacaga atccatgtgc tagagaaaag tcctaactcg	480
	tgcgttattg aatcttctat tatctacgag gtgaaggagg aatttgccga tgtcgtgggt	540
	cctctaatac cgaccgagcc actagctagc atgtcagagg tcatctcaaa ttacgttcta	600
	aagaaacaaa tccgcatggt tggttatgta attaaaccaa aacttggttt aagtcttttg	660
	ctctgcttca ttctctgcct cgttttactt ggagttttat tgattggggg tgttccactc	720
	taa	723
20	<210> 106	
	<211> 780	
	<212> ADN	
	<213> <i>Eschscholzia californica</i>	
25	<400> 106	

tcatgtatta tcaaatcaac tcttatctac gaagtgaaag aggaatatgc cgatgccatg	60
gcttctctaa tcacataga accactagct agcatggcag aagttgttgc aaattacgtt	120
cttcatcaac aagtccgggt gttaggatcc gtgaagagga aggaacttac gcatgagttg	180
gaagttgctg caccagctga tgctatctgg ggtgtgtata gctcacctga tattccgagg	240
cttctgaggg atgttttgc tccgggtgtt tttgaaaagt tagaagttat acaaggaaat	300
ggaggtgttg gtactgttct tgagattgtt ttccatccag gtgcaattcc gcgtaggtac	360
aaggagaagt ttgtgacgat aaatcacaag aagcgactga aagaggtggt catgattgga	420
gggtatctag acatggggtg tacactttat atggacagga ttcatgtagt atccaaaggt	480
cctaattcat gtgttatcaa atcgacactc atttatgaag tttaaagcaga atcagcagat	540
gcatggctt ctacaatcac catcgacca ctgctagca tggcacaggt catctcaa	600
tacgttctca agaataaat gcaagtctta ggatctgtta agagaaggga attaacacat	660
gagttagagg tagctgcctc agctgacgct atttggggag tttatggatc aaaaagatat	720
tccaaggctt ctgaggatg ttttgcttcc tgggtgtttc gaaaagttag aagtcattga	780

<210> 107

<211> 888

<212> ADN

<213> *Papaver bracteatum*

<400> 107

agttacaagg agagatttga gaccgtggac cagcagaagc gaatactgga agtgagaatt	60
atccaaggag gatacttaga aatgggttgc acattttacc tgaataggat gcatgttatt	120
gaaataacct ctaaatcttg tgtatttaa tcttcggtta tctacgacgt gaaagaagag	180
tgtgctgatg caatgtctaa gttaatcaca accatacagt tggagtcaat ggccaaagtg	240
gtcgctgatt atgttcttaa gaaacaatct gcttctgaca caagcattcc taagaagcag	300
tctctaataga ggaaagaaat tacacatgag atggaggtgc aaacctcagc tgattcgatt	360
tgggacatct acagttctcc tgacatccct cgactactta gagatgtcct gcttcctggt	420
gctttcgaaa agctacatgt cattcaaggc aatgggtggg ttggtactgt actggacatc	480
gctctccctc taggtgcagt gccacgaaat tacaaggaga aatttgtgaa gatcaaccac	540
gagaagcgac taaaagaagc agttatgatt gaagggggat acgcagacat ggggtgcaca	600
ttttacatgc acaggatcca tgccttagag aaaacaccaa agtcgtgtgt cattgaatcc	660
tccatcgttt acgaagtga agaagagtat gctgataaaa tgtcaaagct aatcacaaca	720
gaaccattgc agtccatggc agaagccata tctagttatg ttcttaagaa acagttccaa	780
gtatttggat tagaggttaa accgaaatta gtattaagtc tatttctatg tttgatcatc	840
tttttggtc tagttggtgg ttttttgatt ggaggtctaa aagcataa	888

<210> 108
 <211> 756
 <212> ADN
 <213> *Papaver bracteatum*

5

<400> 108

agctcatgtg ttattgaatc gtctattgtt tatgaagtga agcaagagtg tgctgaagca	60
atatctaagt tgatcacgac ggagccattg aagtcgatgg cagaagtcac ctctaattat	120
gttcttaaga aacaatctgt ttctgacaca aacattccta agaagcaatc tgtgttgagg	180
aaagaaatta cttatgaaac ggaggtgcaa acgtcagctg attcgatttg gaacgtctac	240
agttctccag acatccctcg actacttaga gatgttctgc ttcttgggtg ttttgagaag	300
ctagatgtca ttgcaggcaa tggcggcggt gggactgtac tggatatcgc tttccctcta	360
ggtgcagtgc cgcggaggta caaggagaga tttgtgaaaa tcaatcacga gaagcggttg	420
aaagaagtgg ttatgatcga aggagggtag ttggacatgg gctgcacatt ttacatggac	480
aggattcatg tctttgacaa aaccccaaac tcatgtgtca ttgaatcctc tattatctac	540
gaagttaaag aagagtatgc tgataaaatg gctaagctaa tcacaacaga accattggaa	600
tccatggcag aagtcatctc tggttatgtt cttagaagaa gactccaagt atttggattc	660
gagattcagc caacattaag attcaatctt ttgctatgtt tgattatctg cttgggtata	720
gctggaggta tgttgattgg acgtgttcca ctctaa	756

10

<210> 109
 <211> 573
 <212> ADN
 <213> *Thalictrum flavum*

15

<400> 109

aggccatttc ttaaccgcca aggcataata aaccaagtgt ctacagtgc aaaaggggtt	60
catcatgagt tggaagttgc tgcttcggct gatgatatat ggagtgttta tagctggcct	120
ggtttggcaa agcatcttcc tgacttgctc cctggcgctt ttgaaaagct cgaaatcatt	180
ggtgatggag gtgttggtac catcctagac atgacattta caccaggtga atttcctcat	240
gaatacaagg agaaatttat tttagtcgat aatgagcatc gtttaaagaa ggtgcaaattg	300
atcgagggag gttatctgga cttaggagta acatactaca tggacacaat ccagggttatt	360
ccaactggta caaattcgtg tgtcattaaa tcctcaactg agtaccatgt gaaacctgag	420
tttgtcaaaa tcgttgaacc acttatcact actggtccat tagctgccat ggcggaagcc	480
atctcaaaac ttgtttttaga acacaaatac aaaagcaact cagatgagat tgatgcctca	540
aaaaacaatc tgaagatggg gattaatatg taa	573

5	<210> 110		
	<211> 498		
	<212> ADN		
	<213> <i>Xanthoriza simplicissima</i>		
	<400> 110		
	catcgcgtaa caaatgagga gactgtaatc ctttatcatg agctggaagt acctgcttcg	60	
	gtggatgaac tgtggagtgt cgaagggttcg cctgagttgg gcaagaatth gcctgacttg	120	
	ctccctggta tatttgcaga cttcaaaatt actggtgacg gaggtgaagg ttccatcctg	180	
	gatatgacat tccccccagg tcagttttcca catcattaca gggagaagtt cgtgtttttc	240	
	gatcacaaga atcattacaa gttagtacaa atgatcgacg gtgatttttt cgatctaggt	300	
	gttacatact atatggatac aatccgtgtt gttgcaacag gccctgattc atgtgtcatc	360	
	aagtcttcaa cggaatatca tgtaaaagtt gagtttgcca agatcgtcaa accacttatt	420	
	gacactgtac cactagctat aatgtctgaa gcgattgcaa aggttgttct tgagaagaaa	480	
	tacaagagat cagagtaa	498	
10	<210> 111		
	<211> 696		
	<212> ADN		
	<213> <i>Papaver somniferum</i>		
15	<400> 111		
	atgtctaaat taatcacaac tgaaccattg aagtcgatgg cggaagtcac ctctaattac	60	
	gttatccaga gagaatcatt ttccgcaaga aacattctca acaaaaattc tttggtgaag	120	
	aaggagattc ggtatgacct ggaggttcca acctcagctg attctatctg gtcagtttac	180	
	agctgccccg atattcctcg gcttcttaga gatgttttac ttcccgggtg tttccagaaa	240	
	ttggatgtta tcgaaggga tgggtggtgtt ggtacagttc ttgatatcgt ttttcctcca	300	
	ggtgcggtac ctcgtagtta caaggagaaa tttgtgaaca tcaaccacga aaagcgatta	360	
	aaagaagtga ttatgatcga aggaggatat ttagacatgg gatgcacatt ttacatggac	420	
	aggatccata tctttgagaa aaccccaaac tcatgtgtta tcgaatcctc gatcatttac	480	
	gaagttaaag aagagtatgc tggtaaaatg gctaagctaa tcacaactga accattggaa	540	
	tccatggcag aagtcactc tggttatgtt cttaagaaac gactccaagt attcggattc	600	
	gagattaagc caaaattaag attcaatctt ttgctatgtt tgattatctg tctgggtata	660	
	gctggaggta tgtttgttgc tgggtgttcca ctctaa	696	
20	<210> 112		
	<211> 576		
	<212> ADN		
	<213> <i>Thalictrum flavum</i>		
	<400> 112		

atgaaactga ttctgacagg taggccgttt ctgcaccacc agggcataat aaaccaggtg 60
tctacagtca caaaagtgat tcatcatgag ttggaagttg ctgcttcagc tgatgatata 120

tggactgttt atagctggcc tggcttggcc aagcatcttc ctgacttgct ccctggcgct 180
tttgaaaagc tagaaatcat tggatgatga ggtgttggtg ccatcctaga catgacattt 240
gtaccaggtg aatttcctca tgaatacaag gagaagttta tattagtcga taatgagcat 300
cgtttaaaga aggtgcaa at gattgagga ggttatctgg acttgggagt aacatactac 360
atggacacaa tccatgttgt tccaactggt aaagattcat gtgttattaa atcctcaact 420
gagtaccatg tgaacactga gtttgtcaaa atcgttgaac cacttatcac caccggtcca 480
ttagctgcca tggcagacgc catctcaaaa ctgttctag aacacaaatc caaaagcaac 540
tcagatgaaa ttgaggccgc aataataaca gtctga 576

<210> 113
<211> 531
<212> ADN
<213> *Xanthoriza simplicissima*

<400> 113

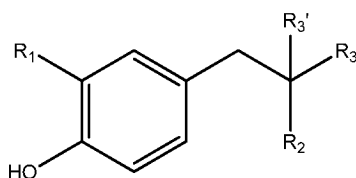
atgagaatga tattcagtgg gcgtcctctc ctccatcgcg taacaaatga ggagactgta 60
atcctttatc atgagctgga agtacctgct tcggtggatg aactgtggag tgtcgaaggt 120
tcgcctgagt tgggcaagaa tttgcctgac ctgctccctg gtatatttgc agacttcaaa 180
attactggtg acggaggtga aggttccatc ctggatatga cattcccccc aggtcagttt 240
ccacatcatt acagggagaa gttcgtgttt ttcgatcaca agaatcatta caagttagta 300
caaatgatcg acggtgattt tttcgatcta ggtgttacat actatatgga tacaatccgt 360
gttgttgcaa caggccctga ttcattgtgtc atcaagtctt caacggaata tcatgtaaaa 420
gttgagtttg ccaagatcgt caaaccactt attgacactg taccactagc tataatgtct 480
gaagcgattg caaaggttgt tcttgagaag aaatacaaga gatcagagta a 531

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina que comprende:

- (a) proporcionar al menos un precursor de la vía de la (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina seleccionado entre un derivado de L-tirosina; y
 (b) poner en contacto el precursor de la vía de la (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina con NCS y, opcionalmente, MAO, en condiciones de reacción que permitan la catálisis del precursor de la vía de la (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina para formar (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina; y

en donde el derivado de L-tirosina tiene la fórmula química (I):



(I)

- en donde R₁ representa hidrógeno o hidroxilo;
 en donde R₂ representa hidrógeno; y
 en donde R₃ representa un grupo amino -(NH₂); y
 en donde R₃' representa un átomo de hidrógeno, a condición de que R₁ represente hidroxilo; o
 en donde R₃ y R₃' tomados juntos forman un grupo carbonilo; y
 en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ. ID. NO: 96;
 y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone como SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34 y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

2. Un método de preparación de (S)-norcocclaurina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el precursor de la vía de la (S)-norcocclaurina es dopamina y 4-hidroxifenilacetaldehído; y el precursor de la vía de la (S)-norcocclaurina no se pone en contacto con MAO.

3. Un método de preparación de (S)-norlaudanosolina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el precursor de la vía de la (S)-norlaudanosolina es dopamina; y el precursor de la vía de la (S)-norcocclaurina se pone en contacto con NCS y MAO.

4. Un método de preparación de (S)-norlaudanosolina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los precursores de la vía de la (S)-norlaudanosolina son dopamina y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído y el precursor de la vía de la (S)-norcocclaurina no se pone en contacto con MAO.

5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde las condiciones de reacción son condiciones de reacción *in vitro*.

6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde las condiciones de reacción son condiciones de reacción *in vivo*.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las condiciones de reacción *in vivo* se logran mediante la expresión de NCS y, opcionalmente, MAO, en una célula vegetal, levadura o en *E. coli*.

8. Un método para preparar (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina que comprende:

- (a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende como componentes unidos operativamente:

- (i) una secuencia de ácido nucleico que codifica NCS y, opcionalmente, MAO; y
 (ii) una o más secuencias de ácido nucleico capaces de controlar la expresión en una célula hospedadora;

- (b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora y cultivar la célula hospedadora para producir NCS y, opcionalmente, MAO, y para producir una o más de (S)-norcocclaurina (S)-norlaudanosolina, o uno de los intermedios de síntesis de (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina;

- (c) recuperar (S)-norcocclaurina o (S)-norlaudanosolina;

en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ.ID. NO: 96; y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone como SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34; y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la célula hospedadora es una célula vegetal, una célula de levadura o una célula de *E. coli*.

10. Un método para preparar NCS y, opcionalmente, MAO, que comprende:

(a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende como componentes unidos operativamente:

- (i) una o más secuencias de ácido nucleico que codifican NCS y, opcionalmente, MAO; y
- (ii) una o más secuencias de ácido nucleico capaces de controlar la expresión en una célula hospedadora;

(b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora y cultivar la célula hospedadora para producir NCS y, opcionalmente, MAO;

(c) recuperar NCS y, opcionalmente, MAO, de la célula hospedadora;

en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ.ID. NO: 96; y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34; y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la célula hospedadora es una célula vegetal, una célula de levadura o una célula de *E. coli*.

12. Un método para preparar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina que consiste en: dopamina; 4-hidroxifenilacetaldehído; y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y que comprende:

(a) proporcionar una secuencia de ácido nucleico quimérico que comprende

(i) una o más secuencias de ácido nucleico complementarias con todo o una porción del ARNm sintetizado mediante la secuencia de ácido nucleico que codifica los polipéptidos seleccionados entre el grupo de polipéptidos que consiste en NCS y, opcionalmente, MAO; y

(ii) uno o más elementos capaces de controlar la transcripción de la secuencia de ácido nucleico complementaria, en donde la secuencia quimérica de ácido nucleico es capaz de producir un ARN antisentido complementario con todo o una porción del ARNm de la secuencia de ácido nucleico que codifica NCS y, opcionalmente, MAO;

(b) introducir la secuencia de ácido nucleico quimérico en una célula hospedadora;

(c) cultivar la célula hospedadora para producir el ARN antisentido e inhibir la síntesis de NCS y, opcionalmente, MAO, y para producir uno o más de un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina, o un precursor de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina seleccionado entre el grupo de intermedios de síntesis de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina y precursores de (S)-norcoclaurina o (S)-norlaudanosolina que consiste en: dopamina; y 4-hidroxifenilacetaldehído; y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; y

(d) recuperar un intermedio de síntesis de (S)-norcoclaurina o un intermedio de síntesis de (S)-norlaudanosolina que consiste en dopamina; 4-hidroxifenilacetaldehído; y 3,4-dihidroxifenilacetaldehído; en donde MAO es un polipéptido que tiene la secuencia que se expone en SEQ.ID. NO: 96; y en donde NCS es un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo de secuencias que se expone como SEQ. ID. NO: 14; SEQ. ID. NO: 17; SEQ. ID. NO: 28; SEQ. ID. NO: 34; y SEQ. ID. NO: 42; o como se codifica por SEQ. ID. NO: 109 o SEQ. ID. NO: 113.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la célula hospedadora es una célula vegetal, una célula de levadura o una célula de *E. coli*.

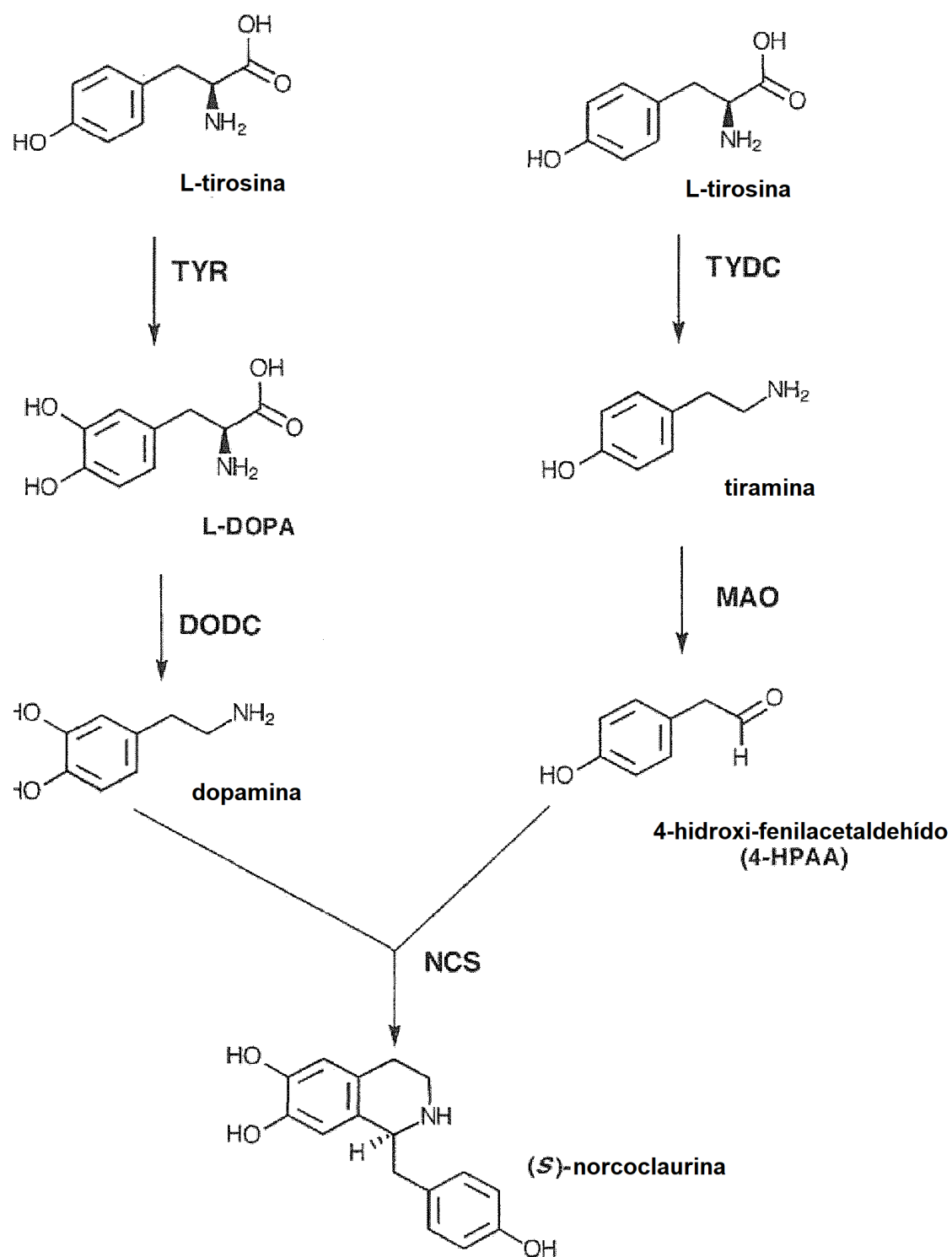
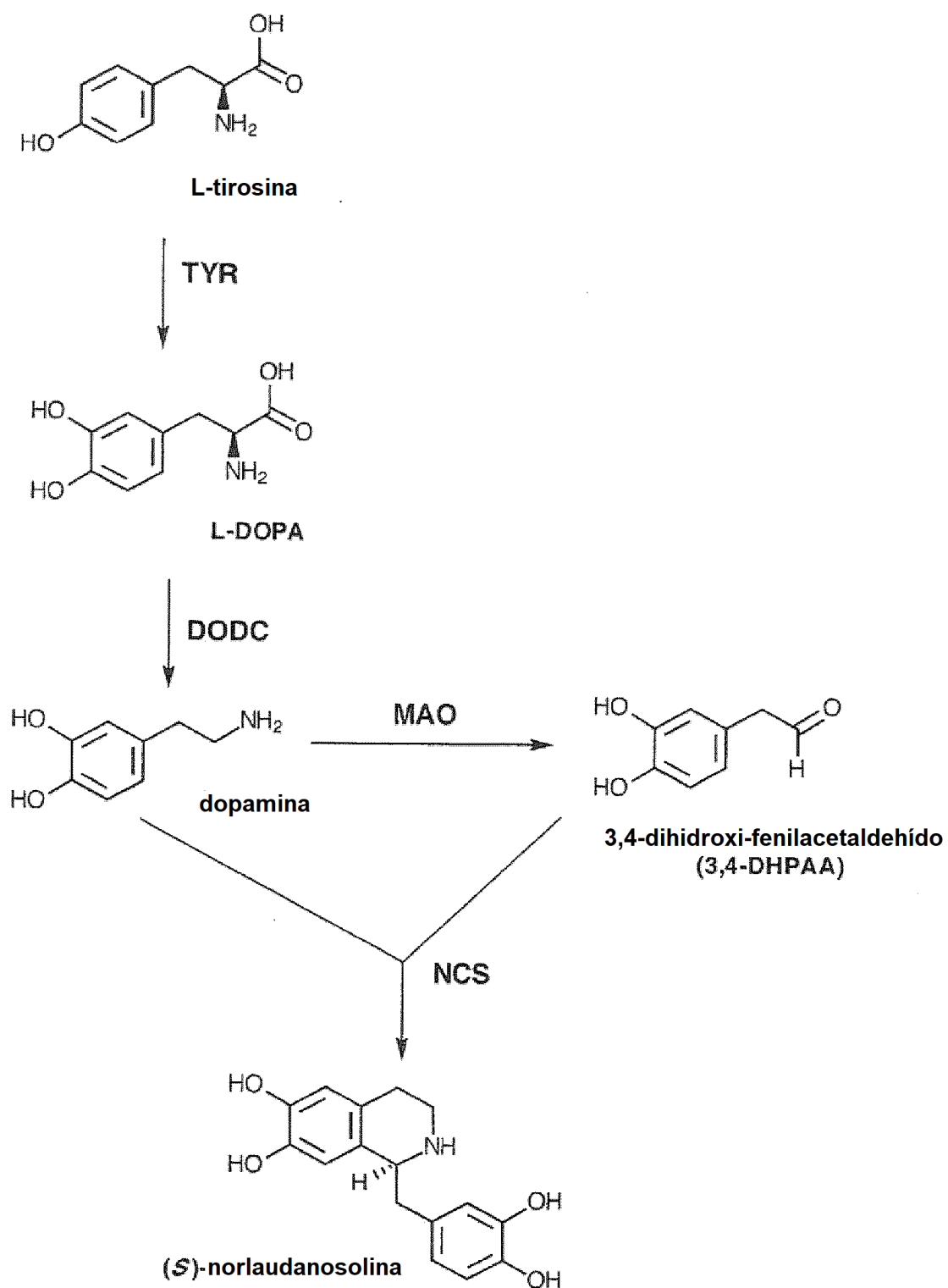
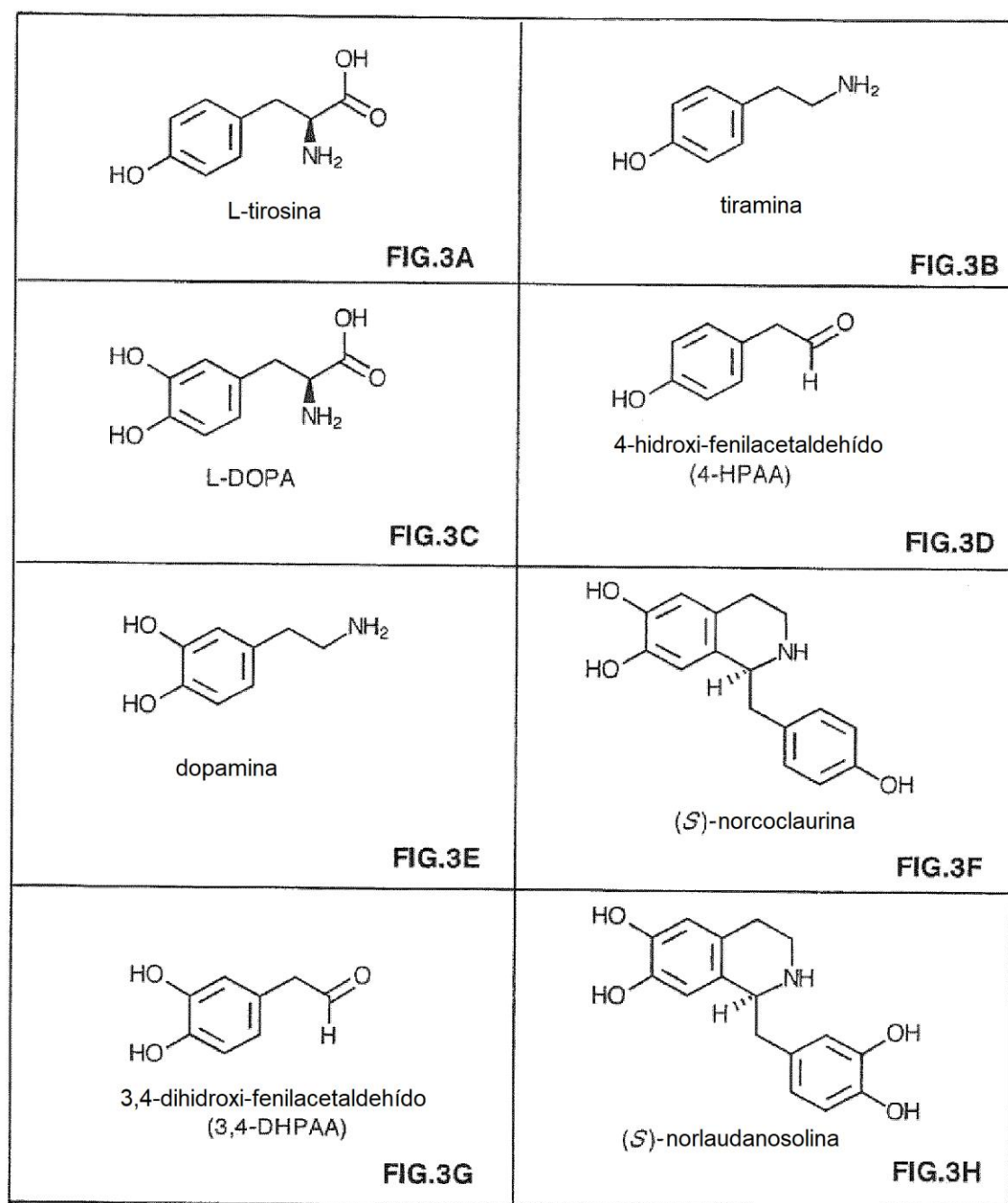


FIGURA 1

**FIGURA 2**

**FIGURA 3**

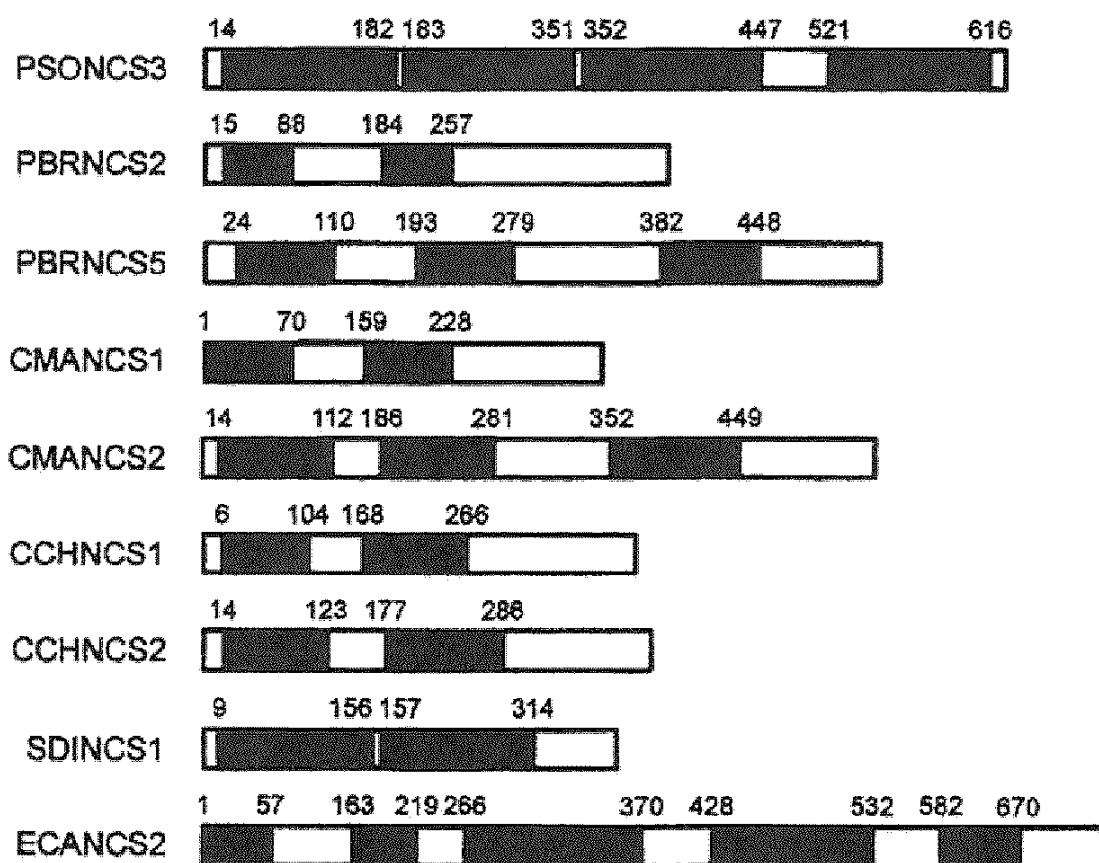


FIGURA 4

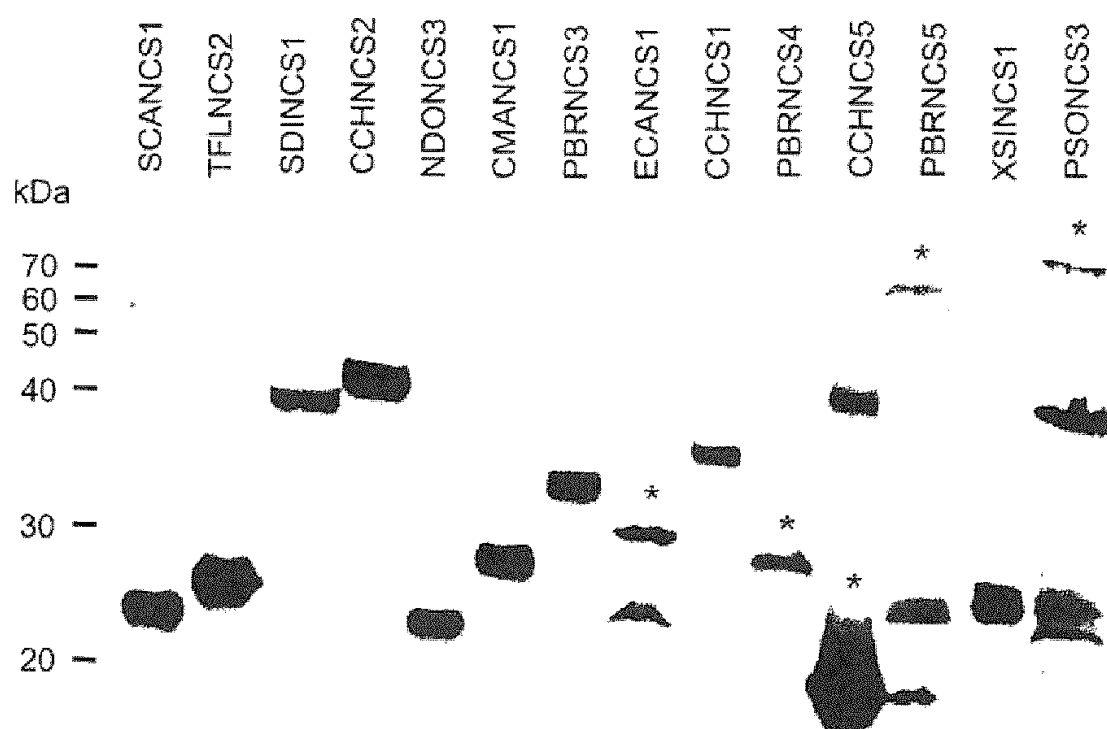


FIGURA 5

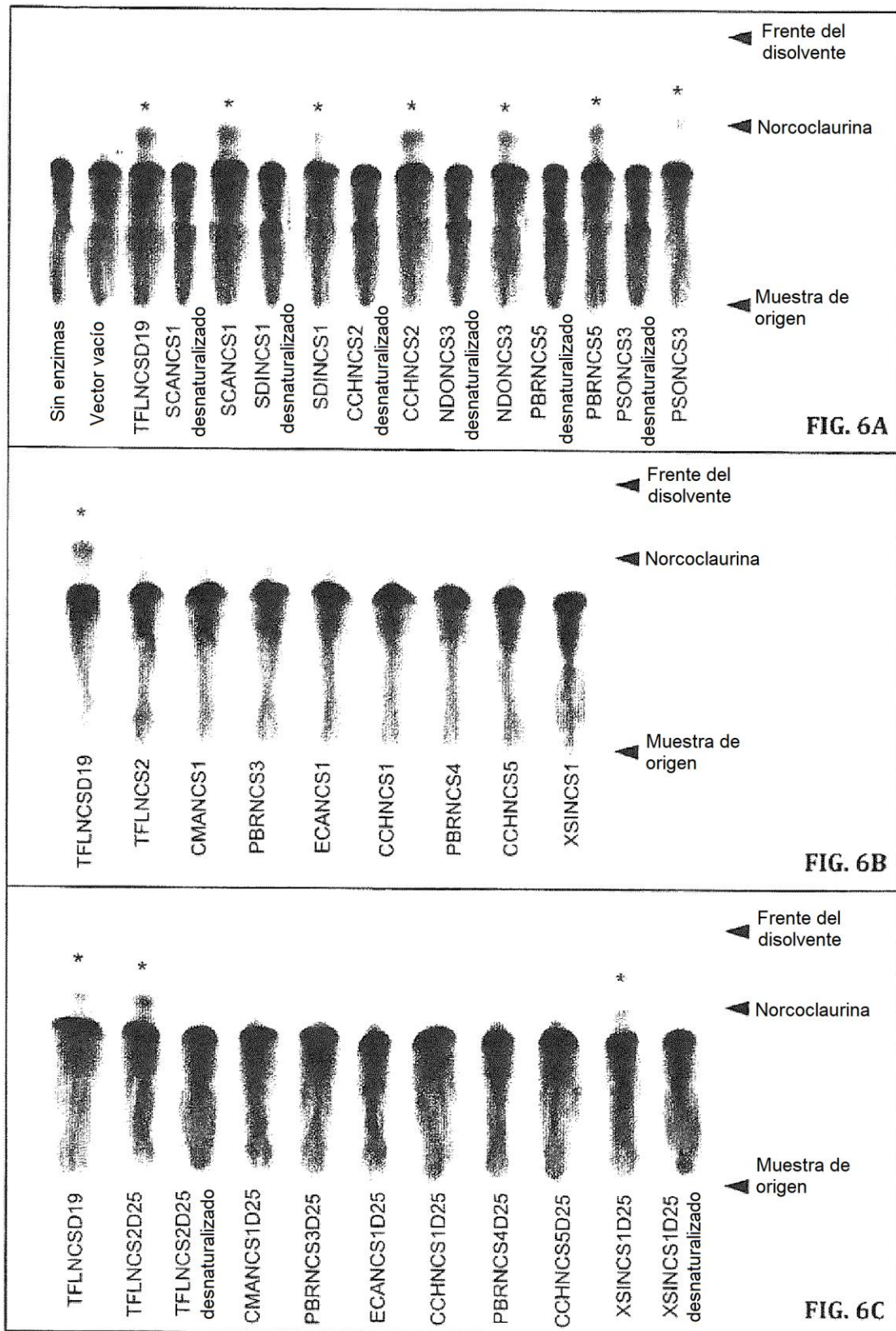


FIGURA 6

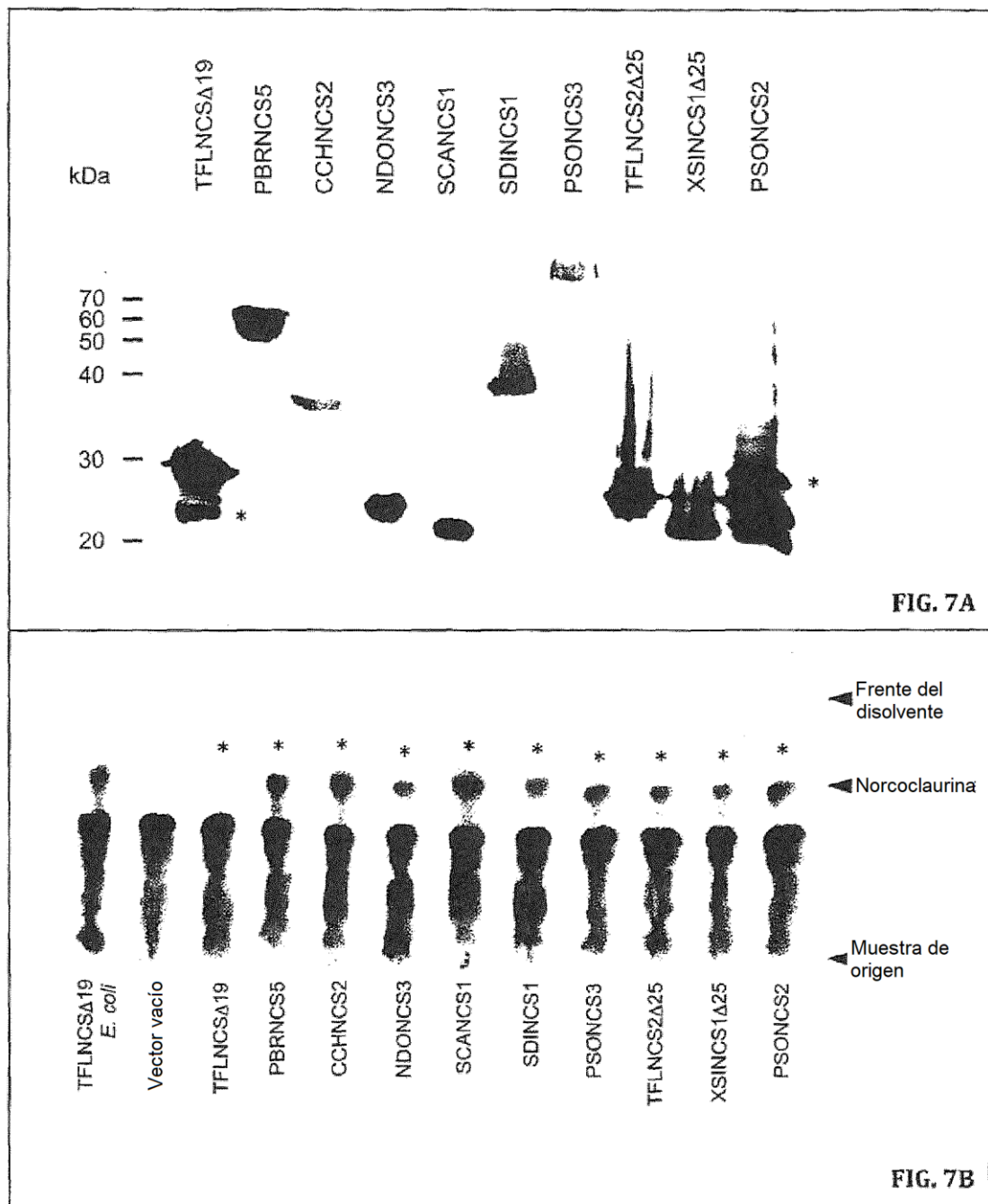


FIGURA 7