



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 334 755**

② Número de solicitud: 200901727

⑤ Int. Cl.:
C12N 15/52 (2006.01)
C12N 9/00 (2006.01)
C12P 19/28 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **30.07.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2010**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
15.03.2010

⑰ Solicitante/s: **Universidad de Oviedo
Plaza de Riego, 4 - Edificio Histórico
33003 Oviedo, Asturias, ES**

⑱ Inventor/es: **Olano Álvarez, Carlos;
Gómez Suárez, Cristina;
Fernández Braña, Alfredo;
Méndez Fernández, María del Carmen y
Salas Fernández, José Antonio**

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Procedimiento para aislar genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina, moléculas de ADN, manipulación genética de la ruta y sus usos.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para aislar genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina, moléculas de ADN, manipulación genética de la ruta y sus usos. La invención proporciona un procedimiento de aislamiento y purificación de un fragmento de ácido nucleico que contiene la agrupación de genes de la ruta de biosíntesis de estreptolidigina. También proporciona moléculas de ácido nucleico, moléculas de ácido nucleico recombinante, polipéptidos codificados por estas moléculas, células hospedadoras que contienen estas moléculas y sus usos. También proporciona un proceso para incrementar la producción de metabolitos tetrámicos en un hospedador bacteriano, un proceso para generar derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina y sus usos. También es objeto de la invención una cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* y los derivados de estreptolidigina producidos por ella. De aplicación en la obtención de cepas superproductoras de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina para su aislamiento y utilización, entre otros, en el sector farmacéutico o químico.

ES 2 334 755 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para aislar genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina, moléculas de ADN, manipulación genética de la ruta y sus usos.

Es objeto de la presente invención un procedimiento de aislamiento y purificación de un fragmento de ácido nucleico que contiene la agrupación de genes de la ruta de biosíntesis de estreptolidigina. La invención también proporciona moléculas de ácido nucleico, moléculas de ácido nucleico recombinante, polipéptidos codificados por estas moléculas, células hospedadoras que contienen estas moléculas y sus usos. La invención también proporciona un proceso para incrementar la producción de metabolitos tetrámicos en un hospedador bacteriano, un proceso para generar derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina y sus usos. También es objeto de la invención una cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* y los derivados de estreptolidigina producidos por ella.

La invención resulta de aplicación en la obtención de cepas superproductoras de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina para su aislamiento y utilización, entre otros, en el sector farmacéutico o químico para, por ejemplo, su uso como antibiótico en clínica o como reactivo para la investigación, o para el desarrollo de metabolitos tetrámicos o derivados de metabolitos tetrámicos por síntesis química.

Estado de la técnica

La estreptolidigina (Fig. 1), producida por *Streptomyces lydicus* NRRL 2433 (Deboer *et al.*, Antibiotic. Annual. 3, 886-892,1955) forma parte de la familia de los ácidos tetrámicos que incluye compuestos con un amplio rango de actividades biológicas incluida la actividad antibiótica, antiviral, citotóxica y micotóxica (Royles, Chem. Rev. 95, 1981-2001, 1995). Otros miembros de esta familia son la tirandamicina, ikarugamicina, capsimicina, malonomicina, tirandalidigina, lidamicina, altiomicina, oleficina, α -lipomicina y tiomicina, todos ellos producidos por diferentes microorganismos del género *Streptomyces* (Royles, Chem. Rev. 95, 1981-2001,1995). De todos ellos solamente se conoce el agrupamiento génico para la biosíntesis α -lipomycin (Bihlmaier *et al.*, Antimicrob. Agents. Chemother. 50, 2113-2121, 2006).

La estreptolidigina es un potente antibiótico inhibidor de la ARN polimerasa bacteriana, interfiriendo con el proceso de elongación de la cadena de ARN naciente, en particular frente a microorganismos Gram-positivos (Deboer *et al.*, Antibiotic. Annual. 3, 886-892,1955; Siddhikol *et al.*, J. Bacteriol. 99, 151-155, 1969; von Meyenburg *et al.*, Antimicrob. Agents. Chemother. 13, 234-243, 1978). Esta actividad ha centrado recientemente nuevos esfuerzos para desentrañar las bases estructurales de la inhibición de la ARN polimerasa bacteriana puesto que la estreptolidigina no inhibe la ARN polimerasa de organismos eucariotas (Tuske *et al.*, Cell 122, 541-552, 2005; Temiakov *et al.*, Mol. Cell. 19, 655-666, 2005). Además de su actividad inhibitoria de la ARN polimerasa bacteriana, se ha mostrado que la estreptolidigina y sus análogos estructurales son potentes inhibidores del enzima desoxi-nucleotidil transferasa terminal (TdT), enzima que se expresa en grandes cantidades en leucocitos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielocítica crónica y que se ha asociado a malos pronósticos en el tratamiento con agentes quimioterápicos y niveles bajos de supervivencia (Dicioccio y Srivastava, Biochem. Biophys. Res. Commun. 72, 1343-1349, 1976; Dicioccio *et al.*, Biochem. Pharmacol. 29, 2001-2008, 1980). Esta actividad ha llevado a considerar a la estreptolidigina y otros compuestos relacionados, tales como la tirandamicina, como potenciales. tratamientos para leucemias con una actividad TdT anormal (TdT⁺). Este efecto positivo ha sido mostrado para el antimetabolito cordicipina (análogo de nucleósidos) que inhibe la actividad del enzima TdT y además muestra actividad citotóxica *in vitro* frente a células de leucemia TdT⁺ y no sobre aquellas TdT (Kodama *et al.*, Biochem. Pharmacol. 59, 273-281, 2000; Foss, Oncology, 14, 31-35, 2000). Además de lo anterior, datos de actividad antitumoral precedentes del National Cancer Institute (Maryland, USA) muestran que la tirandamicina (un análogo estructural de estreptolidigina), presenta actividad antitumoral frente a líneas celulares humanas de cáncer de riñón (RXF 393) y leucemia (CCRF-CEM [TdT+]) a concentraciones inferiores, en dos órdenes de magnitud, a la estreptolidigina. Las principales diferencias estructurales entre estreptolidigina y tirandamicina consisten en la ausencia de un radical L-rodinosa y de una cadena lateral derivada de ácido glutámico en tirandamicina que si están presentes en estreptolidigina. Estas diferencias estructurales hacen de la estreptolidigina un candidato apropiado para la obtención de derivados no glicosilados que puedan presentar una potencial actividad antitumoral.

El desarrollo de la tecnología de ADN recombinante se está convirtiendo en una poderosa herramienta a la hora de incrementar nuestro conocimiento sobre los genes que participan en la biosíntesis de antibióticos. Esta tecnología puede hoy en día ser aplicada a la mejora en los niveles de producción de distintos antibióticos y a la obtención de nuevos compuestos con mejores propiedades farmacocinéticas a través de la combinación de genes de distintas rutas de biosíntesis de antibióticos y su expresión en microorganismos productores de antibióticos, en lo que se ha denominado biosíntesis combinatoria. La tecnología de ADN recombinante ha hecho posible el aislamiento de agrupaciones de genes completas para la biosíntesis de distintos antibióticos utilizando, entre otras estrategias de clonación y selección, el análisis de genotecas de los microorganismos productores de antibióticos mediante sondas de ADN. Esta estrategia se basa en la existencia de información genética previa sobre la ruta de biosíntesis o rutas relacionadas biosintéticamente, lo que permite utilizar o diseñar sondas genéticas a partir de la secuencia total o parcial de un enzima de biosíntesis.

Diferentes estudios sobre la biosíntesis de la estreptolidigina han mostrado la incorporación de propionato, acetato, metionina y ácido glutámico en forma de ácido β -metilaspártico en la estructura de este compuesto (Chen *et al.*, Org. Lett. 8, 5329-5332, 2006; Chen and Harrison, Org. Lett. 6, 4033-4036, 2004; Pearce and Rinehart, J. Antibiot. 36,

1536-1538, 1993; Pearce *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 102, 2510-2512, 1980). Estos estudios ya mencionan la posible implicación en la biosíntesis de estreptolidigina de un sistema híbrido que incluiría la participación de una policetido sintasa (PCS) y una sintetasa de péptidos no ribosomales (NRPS), implicación que ha sido demostrada para la biosíntesis de otros ácidos tetrámicos como la a-lipomicina (Bihlmaier *et al.*, Antimicrob. Agents. Chemother. 50, 2113-2121, 2006). En el caso de la estreptolidigina, la especulación sobre la participación de un sistema híbrido PCS-NRPS en su biosíntesis ha sido parcialmente confirmado por la identificación del gen *leuTE* (número de acceso: DQ115803) que codifica para una tioesterasa tipo II, enzima generalmente asociados a PCSs tipo I (Rawlings, Nat. Prod. Rep. 18, 231-281, 2001), a partir del productor de estreptolidigina *Streptomyces lydicus* AS 42501. Esta tioesterasa tipo II se ha demostrado, por inactivación génica, implicada en la biosíntesis de estreptolidigina (Yu *et al.*, Appl. Biochem. Biotechnol. 135, 145-158, 2006). Además, la biosíntesis de estreptolidigina ha sido recientemente relacionada con la biosíntesis de ácidos grasos por inactivación de los genes *fabCF* de *Streptomyces lydicus* que codifican para una proteína portadora de grupos acilo (ACP) y una β -cetoacil-ACP sintasa II, respectivamente, implicadas en la síntesis de ácidos grasos. La inactivación de los genes mencionados generó un mutante no productor de estreptolidigina (Zhao *et al.*, Appl. Microbiol. Biotechnol. 83, 305-313, 2009). En la patente "Streptolydigin and production thereof" (U.S. Patent No. 3,160,560) se describe la producción de estreptolidigina a partir de *Streptomyces lydicus* NRRL 2433. Por otro lado, no se ha encontrado ninguna patente referida a la identificación de los genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina.

Descripción de la invención

Esta invención proporciona una secuencia de genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina y sus precursores. El agrupamiento génico incluye por ejemplo genes estructurales implicados en la biosíntesis de la estructura central del antibiótico y del azúcar, y genes implicados en la regulación del agrupamiento génico.

Un aspecto de esta invención es un procedimiento de aislamiento y purificación de un fragmento de ácido nucleico que contiene la agrupación de genes de la ruta de biosíntesis de estreptolidigina que comprende las siguientes etapas:

- a. Obtención de una genoteca de ácido nucleico genómico del microorganismo productor de estreptolidigina *Streptomyces lydicus*.
- b. Transfección de clones de dicha genoteca en células hospedadoras.
- c. Diseño de oligonucleótidos para el aislamiento de la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina.
- d. Construcción de una sonda que comprende una secuencia nucleotídica de una agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina.
- e. Utilización de sondas heterólogas para el aislamiento de la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina.
- f. Hibridación de dichas sondas frente a la genoteca de ácido nucleico genómico obtenida de dicho microorganismo.
- g. Aislamiento de dicha agrupación génica a partir de los clones con hibridación positiva.

Otro aspecto de la invención es una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SED ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él.

En una realización preferida, la molécula de ácido nucleico contiene una parte de la secuencia de nucleótidos con al menos 15 nucleótidos de longitud.

En otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico codifica uno o más polipéptidos, o incluye uno o más elementos genéticos, que poseen una actividad funcional en la síntesis de un antibiótico dienol-tetrámico o un precursor de un antibiótico dienol-tetrámico. En una realización más preferida, dicho antibiótico dienol-tetrámico o precursor de un antibiótico dienol-tetrámico es estreptolidigina o un precursor de estreptolidigina.

En otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico codifica uno o más polipéptidos, o incluye uno o más genes y/o una o más secuencias reguladoras y/o uno o más elementos genéticos codificadores o no codificadores, que tienen actividad funcional en la síntesis de un antibiótico dienol-tetrámico o un precursor de un antibiótico dienol-tetrámico. En una realización más preferida, dicho antibiótico dienol-tetrámico o precursor de un antibiótico dienol-tetrámico es estreptolidigina o un precursor de estreptolidigina.

ES 2 334 755 A1

En una realización específica, la molécula de ácido nucleico incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39.

Otro aspecto de la invención es una molécula de ácido nucleico obtenida según el procedimiento anterior de aislamiento y purificación de un fragmento de ácido nucleico que contiene la agrupación de genes de la ruta de biosíntesis de estreptolidigina, que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él.

Otro objeto de la invención es un polipéptido codificado por una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, que comprende una o más secuencias aminoacídicas completas, o partes de las mismas, descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39 o una o más secuencias aminoacídicas completas, o partes de las mismas, que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39.

En una realización preferida, el polipéptido posee una actividad funcional en la síntesis de un antibiótico dienoil-tetrámico o un tetrámico.

Otro aspecto de la invención es una molécula de ácido nucleico recombinante que incluye un fragmento de ácido nucleico, o una parte con similares características, clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, de la molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39.

A efectos de la presente invención y su descripción una parte de ácido nucleico con similares características es cualquier porción de la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 que se haya sido modificada genéticamente *in vitro* o *in vivo*.

En una realización preferida, la molécula de ácido nucleico recombinante es el cósmido Slg6E5 que contiene los nucleótidos 1 al 6980 de la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1.

En otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico recombinante es el cósmido Slg4A8 que contiene los nucleótidos 6000 al 45000 de la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1.

En otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico recombinante es el cósmido Slg9C7 que contiene los nucleótidos 36000 al 73100 de la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1.

En otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico recombinante es el cósmido Slg6G6 que contiene los nucleótidos 70200 al 80894 de la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1.

Otro aspecto de la invención es una célula hospedadora u organismo transgénico que contiene cualquier molécula de ácido nucleico recombinante anterior.

Otro objeto de la invención es el uso de las células anteriores u organismos transgénicos de las mismas, en la producción de metabolitos tetrámicos.

ES 2 334 755 A1

Otro objeto de la invención es el uso de las células anteriores u organismos transgénicos de las mismas, en la producción de estreptolidigina, derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina.

Otro objeto de la invención es la utilización de los genes codificados por el fragmento de una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SED ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, o la molécula de ácido nucleico recombinante clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, que incluye el fragmento de ácido nucleico anterior o una parte con similares características, en la producción de metabolitos tetrámicos.

Otro objeto de la invención es la utilización de los genes) codificados por el fragmento de una molécula de ácido nucleico que comprende; una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al Menos un 65% de identidad de secuencia con SED ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39; o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, o la molécula de ácido nucleico recombinante clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, que incluye el fragmento de ácido nucleico anterior o una parte con similares características, en la producción de estreptolidigina, derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina.

Otro objeto de la invención es la utilización de los genes codificados por el fragmento de una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SED ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, o la molécula de ácido nucleico recombinante clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, que incluye el fragmento de ácido nucleico anterior o una parte con similares características, para incrementar la producción de metabolitos tetrámicos o precursores de metabolitos tetrámicos.

Otro objeto de la invención es la utilización de los genes codificados por el fragmento de una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SED ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, o la molécula de ácido nucleico recombinante clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, que incluye el fragmento de ácido nucleico anterior o una parte con similares características, para incrementar la producción de estreptolidigina, derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina.

A efectos de la presente invención y su descripción el incrementar la producción de metabolitos tetrámicos o precursores de metabolitos tetrámicos se refiere a la utilización de los genes estructurales o de regulación de la ruta para su clonación en *Streptomyces lydicus* o en cualquier otro *Streptomyces* productor de metabolitos tetrámicos o precursores de metabolitos tetrámicos de forma que aumentando la dosis génica se incremente la cantidad de estreptolidigina, derivados de estreptolidigina, precursores de estreptolidigina o cualquier otro metabolito tetrámico o precursor de metabolitos tetrámicos, producidos por estos microorganismos con respecto a los microorganismos no modificados.

ES 2 334 755 A1

Otro objeto de la invención es la utilización de una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, o la molécula de ácido nucleico recombinante clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, que incluye el fragmento de ácido nucleico anterior o una parte con similares características, en la inactivación de genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina.

Otro objeto de la invención es la utilización de una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 o de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, o la molécula de ácido nucleico recombinante clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, que incluye el fragmento de ácido nucleico anterior o una parte con similares características, en técnicas de amplificación por PCR encaminadas al aislamiento y/o utilización de genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina.

Otro aspecto de la invención es el uso de los intermediarios de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina anteriores como compuestos de partida en la síntesis química de metabolitos tetrámicos.

Otro objeto de la invención es un proceso para incrementar la producción de metabolitos tetrámicos en un hospedador bacteriano, que comprende las siguientes etapas:

- a. Transferencia del fragmento de ácido nucleico de las reivindicaciones 7 u 11 a un hospedador del género *Streptomyces*.
- b. Cultivo de la cepa recombinante obtenida.
- c. Aislamiento del metabolito tetrámico producido.

En una realización preferida, el hospedador del género *Streptomyces* es *Streptomyces lydicus*. En una realización más preferida, el hospedador *Streptomyces lydicus* es un mutante derivado de *S. lydicus* NRRL 2433. En una realización aún más preferida, el metabolito tetrámico es estreptolidigina, un derivado de estreptolidigina o un precursor de estreptolidigina.

Otro objeto de la invención es el uso de los intermediarios de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina obtenidos del proceso anterior como compuestos de partida en la síntesis química de productos tetrámicos.

Otro aspecto de la invención es un proceso para generar derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina con la inactivación de genes codificados por el fragmento de una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina o una parte de él; y que además incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39, o la molécula de ácido nucleico recombinante clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* o en *E. coli*, que incluye el fragmento de ácido nucleico anterior o una parte con similares características.

Otro objeto de la invención es el uso de los intermediarios de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina obtenidos del proceso anterior como compuestos de partida en la síntesis química de productos tetrámicos.

ES 2 334 755 A1

Otro aspecto de la invención es una cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* que carece de los genes que codifican para las proteínas descritas como SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11 y 12.

En una realización específica, la cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* contiene el plásmido pFL844T.

En otra realización específica, la cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* contiene el plásmido pFL845T.

En otra realización específica, la cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* contiene el plásmido pLNBIVT.

Otro objeto de la invención son los derivados de estreptolidigina producidos cualquiera de las cepas recombinantes de *Streptomyces lydicus* anteriores.

La cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* que carece de los genes que codifican para las proteínas descritas como SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11 y 12 y denominada *S. lydicus* 7H13 y las cepas derivadas de ella conteniendo los plásmidos pFL844T, pFL845T o pLNBIVT y denominadas *S. lydicus* 7H13/p844T, *S. lydicus* 7H13/p845T y *S. lydicus* 7H13/pLNBIV fueron depositadas en la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), Universidad de Valencia, Campus de Burjassot, 46100 Burjassot (Valencia, España) con números de depósito CECT-7539, CECT-7540, CECT-7541 y CECT-7542, respectivamente.

La invención resulta de aplicación en la obtención de cepas superproductoras de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina para su aislamiento y utilización en, entre otros, el sector farmacéutico o químico para, por ejemplo, su utilización como antibiótico en clínica o como reactivo para la investigación y el desarrollo de metabolitos tetrámicos o derivados de metabolitos tetrámicos por síntesis química.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1. Estructura del antibiótico dienoil-tetrámico estreptolidigina (I).

Fig. 2. Diagrama en el que se muestra una representación esquemática del mapa de restricción, utilizando el enzima de restricción BamHI (posiciones numeradas en el esquema), de la agrupación génica para la biosíntesis de estreptolidigina en *Streptomyces lydicus* NRRL 2433 contenida en la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1. La escala se muestra en kilobases (kb). Slg6E5, Slg4A8, Slg9C7 y Slg6G6 representan los cósmidos en los cuales se ha aislado la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1. Los genes presentes en la agrupación génica se representan por letras y números en cursiva sobre flechas. Los genes que se han inactivado dentro del agrupamiento génico se muestran como flechas grises y el resto como flechas negras. Los genes no implicados en la biosíntesis de estreptolidigina se muestran como flechas blancas.

Fig. 3. Análisis por cromatografía líquida de muy alta resolución (UPLC) y cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC/MS). La Fig. 3A muestra la producción de estreptolidigina (I) en la cepa silvestre *Streptomyces lydicus* analizado por UPLC. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). La Fig. 3B muestra el espectro de absorción de estreptolidigina (I). En las ordenadas se representa la longitud de onda en nanómetros (nm) y en las abscisas como unidades arbitrarias. La Fig. 3C muestra la producción de estreptolidigina en la cepa silvestre *Streptomyces lydicus* analizado por HPLC/MS. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). La Fig. 3D muestra el espectro de masas de la estreptolidigina marcándose en cada pico el valor de masas (sin unidades).

Fig. 4. El análisis por UPLC de la cepa silvestre *Streptomyces lydicus* productora de estreptolidigina se muestra en la Fig. 4A. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 4B se muestra el análisis por UPLC del mutante SLM961 obtenido por disrupción génica, no productor de estreptolidigina. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 4C se muestra el análisis por UPLC del mutante SLM4C1, obtenido por disrupción génica, no productor de estreptolidigina. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU).

Fig. 5. Análisis por UPLC de la producción de estreptolidigina. En la Fig. 5A se muestra el análisis en la cepa silvestre *Streptomyces lydicus*. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 5B se muestra el análisis del mutante SLM2A obtenido por disrupción génica. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 5C se muestra el análisis del mutante SLM3A obtenido por disrupción génica. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU).

Fig. 6. Diagrama en el que se muestra una representación esquemática del mapa de restricción, utilizando el enzima de restricción EcoRV, de la agrupación génica para la biosíntesis de estreptolidigina en *Streptomyces lydicus* NRRL 2433 contenida en la secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1. Los tamaños esperados de los fragmentos EcoRV y la sonda (cósmido Slg4A8) usada para confirmar por hibridación Southern la delección de los genes *slgS3* a *slgS7* (en gris) se muestran en la Fig. 6A. La escala se muestra en kilobases (kb). En la Fig. 6B se muestran los tamaños esperados de los fragmentos EcoRV mediante el análisis por hibridación Southern de la cepa mutante SLM7H13 con la sonda Slg4A8. El óvalo representa el promotor ermE*. En la Fig. 6C se muestra la hibridación Southern de los

ES 2 334 755 A1

ADNs cromosómicos de *Streptomyces lydicus* NRRL 2433 (I) y de la cepa mutante SLM7H13 (II), utilizando como sonda el cósmido Slg4A8.

Fig. 7. Análisis de la producción de estreptolidiginas no glicosiladas, compuestos (II) y (III) por la cepa mutante SLM7H13. En la Fig. 7A se muestra el análisis por UPLC. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 7B se muestra el análisis por HPLC/MS. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 7C se muestra el perfil de MS correspondiente al pico (II) marcándose en cada pico el valor de masas (sin unidades). En la Fig. 7D se muestra el perfil de MS correspondiente al pico (III) marcándose en cada pico el valor de masas (sin unidades).

Fig. 8. Estructura de los compuestos (II), desmetil-estreptolidiginona, y (III), estreptolidiginona, caracterizados por resonancia magnética nuclear (RMN).

Fig. 9. Análisis de la producción de la estreptolidigina modificada, compuesto (IV), por la cepa SLM7H13/pFL844T. En la Fig. 9A se muestra el análisis por UPLC. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 9B se muestra el análisis por HPLC/MS. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 9C se muestra el perfil de MS correspondiente al pico (IV) marcándose en cada pico el valor de masas (sin unidades). En la Fig. 9D se muestra la estructura del compuesto (IV), estreptolidigina LA, resuelta por (RMN).

Fig. 10. Análisis de la producción de las estreptolidiginas modificada, compuestos (V) y (VI), por la cepa SLM7H13/pFL845T. En la Fig. 10A se muestra el análisis por UPLC. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 10B se muestra el análisis por HPLC/MS. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 10C se muestra el perfil de MS correspondiente al pico (V) marcándose en cada pico el valor de masas (sin unidades). En la Fig. 10D se muestra el perfil de MS correspondiente al pico (VI) marcándose en cada pico el valor de masas (sin unidades). En la Fig. 10E se muestra la estructura propuesta del compuesto (V), estreptolidigina DA. En la Fig. 10F se muestra la estructura propuesta del compuesto (VI), estreptolidigina DO.

Fig. 11. Análisis de la producción de la estreptolidiginas modificada, compuesto (VII), por la cepa SLM7H13/pLNBIVT. En la Fig. 11A se muestra el análisis por UPLC. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 11B se muestra el análisis por HPLC/MS. En las ordenadas se representa el tiempo en minutos (min.) y en las abscisas como unidades arbitrarias (AU). En la Fig. 11C se muestra el perfil de MS correspondiente al pico (VII) marcándose en cada pico el valor de masas (sin unidades). En la Fig. 11D se muestra la estructura propuesta del compuesto (VII), estreptolidigina LD.

Fig. 12. Análisis de la actividad antibiótica de estreptolidigina (I), estreptolidiginona compuesto (III) y estreptolidigina LA compuesto (IV) frente a *S. albus*. Cada disco de papel contiene 2 µg del antibiótico correspondiente disuelto en 15 µl de metanol. El control negativo (C) contiene 15 µl de metanol sin antibiótico.

Explicación de una forma de realización preferida

Para una mejor comprensión de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos de realización preferente, descritos en detalle, que deben entenderse sin carácter limitativo del alcance de la invención.

Ejemplo 1

Clonación de la agrupación génica implicada en la biosíntesis de estreptolidigina

1.1. Microorganismos, plásmidos y condiciones de cultivo

Los microorganismos y plásmidos utilizados se describen en la Tabla 1. *Streptomyces lydicus* NRRL 2433 y los mutantes generados a partir de él se cultivaron para su esporulación en medio A (Fernández *et al.*, J. Bacteriol., 180, 4929-4937, 1998); para la producción de antibiótico se cultivó en medio líquido R5A (Fernández *et al.*, J. Bacteriol., 180, 4929-4937, 1998); utilizando un inóculo previamente cultivado en medio líquido TSB. La conjugación intergenérica desde *E. coli* ET12567 (pUB307) (Kieser *et al.*, Practical *Streptomyces* Genetics. The John Innes Foundation. Norwich, 2000) a *S. lydicus* se realizó según Sambrook *et al.*, Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbour, NY: Cold Spring Harbour Laboratory press (1989). Las cepas de *E. coli* se cultivaron y transformaron como se describe por Sambrook *et al.*, (1989). Los medios de cultivo fueron suplementados con los antibióticos apropiados a cada marcador de resistencia en las concentraciones siguientes: 100 µg/ml ampicilina, 20 µg/ml tobramicina, 25 µg/ml apramicina, 50 µg/ml tiostreptona, 50 µg/ml higromicina, 10 µg/ml tetraciclina, 25 µg/ml cloramfenicol y 50 µg/ml ácido nalidíxico.

TABLA 1

Cepas bacterianas y plásmidos usados en este ejemplo

Cepa, plásmido	Propiedades	Fuente o referencia
<i>E. coli</i> DH10B	huésped general de clonación	Invitrogen
<i>E. coli</i> XLI Blue MR	huésped para la construcción de la genoteca	Stratagene
<i>E. coli</i> ET12567 (pUB307)	cepa para la conjugación intergenérica	Kieser <i>et al.</i> , Practical <i>Streptomyces</i> Genetics. The John Innes Foundation. Norwich, 2000
<i>S. lydicus</i> NRRL 2433	productor de estreptolidigina	Deboer <i>et al.</i> , Antibiotic. Annual. 3, 886-892, 1955
pSL1180	vector de clonación en <i>E. coli</i>	Amersham Pharmacia
pWE15	cósmido para la construcción de la genoteca	Stratagene
pOJ260	plásmido para la disrupción génica	Bierman <i>et al.</i> , Gene 116, 43-49, 1992
pOJ260P	plásmido para la disrupción génica	Olano <i>et al.</i> , Chem. Biol. 11, 87-97, 2004
pEM4T	plásmido para la expresión de genes en <i>Streptomyces</i>	Menéndez <i>et al.</i> , Appl. Environ. Microbiol. 72, 167-177, 2006
pCR-BLUNT	plásmido para la clonación de productos de PCR	Invitrogen
pEFBA	plásmido fuente del gen de resistencia a apramicina	Blanco <i>et al.</i> , Chem. Biol. 8, 253-263, 2001
pAR15AT	plásmido fuente del gen de resistencia a apramicina, <i>oriT</i> , sitio <i>attB</i> y gen de la integrasa	Lombó <i>et al.</i> , ChemBioChem. 7, 366-376, 2006
pLHyg	plásmido fuente del gen de resistencia a higromicina	Olano <i>et al.</i> , Chem. Biol. 11, 87-97, 2004
pFL844	plásmido con genes implicados en la biosíntesis de L-amicetosa	Pérez <i>et al.</i> , Chem. Comm. 12, 1604-1606, 2005
pFL845	plásmido con genes implicados en la biosíntesis de D-amicetosa	Pérez <i>et al.</i> , Chem. Comm. 12, 1604-1606, 2005
pLNBIV	plásmido con genes implicados en la biosíntesis de L-digitoxosa	Fischer <i>et al.</i> , J. Nat. Prod. 65, 1685-1689, 2002

1.2. Análisis de la producción de estreptolidigina

La producción de estreptolidigina se realizó de forma rutinaria en 1,5 ml de medio R5A sólido (Fernández *et al.*, J. Bacteriol., 180, 4929-4937, 1998) en placas de 25 pocillos. Para su inóculo se utilizaron esporas de *S. lydicus* y los cultivos se mantuvieron durante 7 días a 30°C, extrayéndose tras ese tiempo con 1 ml de acetato de etilo. La producción de estreptolidigina se realizó también en cultivos líquidos de 5 a 7 días crecidos en un agitador orbital a 30°C y 250 rpm. Para ello se utilizaron matraces Erlenmeyer de 250 ml conteniendo 50 ml de medio R5A líquido (Fernández *et al.*, J. Bacteriol., 180: 4929-4937, 1998). Para su inóculo se utilizó un volumen del 2% de un preinóculo de *S. lydicus* realizado en medio TSB (50 ml en matraces de 250 ml) que se recogió después de dos días de incubación en un agitador orbital a 30°C y 250 rpm. La estreptolidigina presente en los cultivos líquidos se extrajo con volúmenes variables de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se evaporaron utilizando una centrifuga acoplada a vacío y una vez evaporadas las muestras se resuspendieron en metanol para su análisis.

La identificación y análisis cuantitativo de estreptolidigina se llevó a cabo mediante cromatografía en fase reversa en un equipo UPLC utilizando una columna BEH C18 (2.1 x 100 mm) y utilizando acetonitrilo y 0.05% TFA como solventes. Las muestras fueron eluidas con acetonitrilo al 10% durante 1 min seguido por un gradiente lineal de acetonitrilo desde el 10% al 80% durante 7 min. El flujo utilizado fue de 0,5 ml/min y la temperatura de la columna de 30°C. Para el análisis de masas acoplado a HPLC (HPLC/MS) se usó un sistema cromatográfico acoplado a un espectrómetro de masas y a una columna C18 (2.1 x 150 mm). Los solventes utilizados fueron los mismos que los descritos anteriormente y la elución se realizó con un gradiente isocrático inicial de acetonitrilo al 10% mantenido durante 4 min y seguido por un gradiente lineal de acetonitrilo desde el 10% al 88% durante 26 min, utilizando para ello un flujo de 0,25 ml/min. El análisis de masas se realizó por ionización electrospray en modo positivo, con un voltaje de capilar de 3 kV y un voltaje de cono de 20 V. La detección de los picos y la caracterización de su espectro de absorción se realizaron en ambos casos con un sistema de fotodiodos en línea extrayéndose cromatogramas bidimensionales a una longitud de onda de 360 nm.

La estreptolidigina analizada en UPLC presenta una retención de 6,48 min y un máximo en el espectro de absorción de 600 nm. La estreptolidigina analizada en HPLCIMS presenta una movilidad de 25,87 min y muestra dos iones en modo positivo con masas de 487 m/z [M+H]⁺, correspondiente al aglicón y 601 m/z [M+H]⁺ correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 3C).

Para la caracterización estructural de los derivados de estreptolidigina mencionados en esta patente se realizaron cultivos de las cepas de *S. lydicus* correspondientes y los extractos fueron disueltos en 5 ml de una mezcla de DMSO y metanol a partes iguales. Posteriormente se centrifugaron y se eliminó la capa superior correspondiente a la fracción lipídica. El primer paso de purificación se realizó por cromatografía en una columna XTerra PrepRP18 (19 x 300 mm) usando como solventes acetonitrilo y ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05% disuelto en agua. Se utilizó un gradiente lineal desde el 30% al 100% de acetonitrilo durante 7 min seguido por 3 min de acetonitrilo al 100%. El flujo utilizado fue de 15 ml/min. Los picos de interés fueron recolectados sobre tampón fosfato 0,1 M, pH 7,0. Las soluciones obtenidas fueron parcialmente evaporadas en un rotavapor para reducir la concentración de acetonitrilo y posteriormente se aplicaron a un cartucho de extracción en fase sólida (Sep-Pak C18), se lavaron posteriormente con agua para eliminar las sales y se eluyeron con metanol. Las purificaciones posteriores se realizaron en condiciones isocráticas, optimizadas para cada pico, utilizando una columna Symmetry C18 (7,8 x 300 mm) y mezclas de acetonitrilo y TFA al 0,05% disuelto en agua, usando un flujo de 7 ml/min. Tal como se menciona anteriormente, los picos se recogieron siempre sobre tampón fosfato 0,1 M, pH 7,0, se desalaron utilizando extracción en fase sólida y finalmente se liofilizaron.

1.3. Manipulación de ADN

La preparación de plásmidos, ADN total, digestiones con enzimas de restricción, ligaciones de ADN, etc., se llevó a cabo siguiendo métodos estandarizados previamente descritos (Sambrook *et al.*, Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbour, NY: Cold Spring Harbour Laboratory press, 1989; Kieser *et al.*, Practical *Streptomyces* Genetics. The John limes Foundation. Norwich, 2000). Los fragmentos de ADN fueron aislados de geles de agarosa, marcados usando nucleótidos marcados con dióxigenina y utilizados para el análisis por hibridación Southern. La secuenciación fue realizada sobre ADN de doble cadena utilizando el método descrito por Sanger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74, 5463-5467 (1977). Las secuencias obtenidas se analizaron usando los programas descritos por Devereux *et al.*, Nucleic Acids Res. 12, 387-395, 1984 y Altschul *et al.*, J. Mol. Biol. 215, 403-410, 1990. El análisis de las regiones transmembrana de posibles proteínas transmembranales se realizó utilizando el programa descrito por Krogh *et al.*, J. Mol. Biol. 305, 567-580, 2001. El análisis de PCS y NRPS se realizó utilizando los programas descritos por Tae *et al.*, BMC Bioinformatics. 8, 327-335, 2007 y Rausch *et al.*, Nucleic Acids Res. 33, 5799-5808, 2005.

1.4. Amplificación de fragmentos de ADN por PCR y donación de un fragmento de ADN que codifica parte de una tioesterasa tipo II del genoma de *Streptomyces lydicus* NRRL 2433

La estrategia utilizada para la donación de la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina fue la utilización de la homología genética con algunas proteínas codificadas por genes previamente caracterizados y que participan en la biosíntesis de estreptolidigina, borrelidina y urdamicina A.

La información disponible sobre el enzima biosintético tioesterasa II procedente de *Streptomyces lydicus* AS 42501 (Yu *et al.*, Appl. Biochem. Biotechnol. 135, 145-158, 2006) codificado por el gen *leuTE* (número de acceso: DQ115803), ha sido usada para diseñar oligonucleótidos y construir una sonda genética homóloga. Los oligonucleótidos sintéticos utilizados fueron SLTEIII (5'-AGAATTCGGACGTCAGGAGCGGTACG-3'; SEQ ID NO:40) que incluía un sitio de restricción EcoRI para facilitar la subclonación (subrayado) y SLTEII2 (5'-AAAAAGCTTGTGTGGT CGGACCAGGCC-3'; SEQ ID NO:41) que incluía un sitio de restricción HindIII para facilitar la subclonación (subrayado) y fueron utilizados como cebadores para la amplificación por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y usando como ADN molde el ADN cromosómico de *Streptomyces lydicus*.

Se utilizaron además dos sondas heterólogas. La primera de ellas contiene los genes que codifican el enzima PCS de *Streptomyces parvulus* T4055 implicado en la biosíntesis del macrólido borrelidina (Olano *et al.*, Chem. Biol. 11, 87-97, 2004). La segunda contiene los genes que codifican para los enzimas UrdZ3 y UrdQ de *Streptomyces fradiae*

implicados en la biosíntesis del deoxiazúcar L-rodinosa en la anguciclina urdamicina A (Hoffmeister *et al.*, Chem. Biol. 7, 821-831, 2000).

Para la obtención del ADN total de *S. lydicus* NRRL 2433 el microorganismo se cultivó en medio líquido TSB (Tryptone Soya Broth) y el ADN total se aisló como ha sido descrito por Kieser *et al.*, Practical *Streptomyces* Genetics. The John limes Foundation. Norwich, 2000. El ADN total de *S. lydicus* NRRL 2433 fue utilizado como molde para la reacción en cadena de la polimerasa utilizando los cebadores SLTEII1 y SLTEII2. Se asumió que, como consecuencia de la amplificación se obtendría un fragmento de ADN de aproximadamente 0,5 kb que contendría la parte interna del gen *leuTE*. La reacción en cadena de la polimerasa se llevó a cabo en un volumen total de 50 μ l y la mezcla de reacción contenía 0,1 μ g de ADN total de *S. lydicus* NRRL 2433, 2,5% de dimetilsulfóxido (DMSO), 200 pmoles de cada cebador, dNTPs (concentración final 200 μ M), 1xPCR del enzima DNA polimerasa. La reacción en cadena se realizó con el siguiente programa: 1 ciclo de desnaturalización a 98°C (5 min), 30 ciclos de desnaturalización/anillamiento/síntesis a 94°C (1 min)/50°C (1 min)/72°C (1 min) y 1 ciclo de extensión final a 72°C (5 min). El fragmento de ADN obtenido con este procedimiento fue clonado en el vector de *Escherichia coli* pOJ260 (utilizando los sitios de restricción EcoRI y HindIII presentes en los cebadores) y fue sometido a secuenciación utilizando técnicas estandarizadas. El análisis de la secuencia del fragmento amplificado por PCR reveló que contenía parte de una proteína idéntica a *leuTE* (número de acceso: DQ115803). Una vez confirmado que el fragmento amplificado formaba parte de la región codificadora de la tioesterasa II implicada en la biosíntesis de estreptolidigina (Yu *et al.*, Appl. Biochem. Biotechnol. 135, 145-158, 2006) este fragmento se utilizó como sonda genética para el análisis de una genoteca de ADN cromosómico de *S. lydicus* NRRL 2433.

1.5. Construcción y análisis de la genoteca de ADN cromosómico de *S. lydicus* NRRL 2433

La genoteca de ADN cromosómico de *S. lydicus* NRRL 2433 fue construida en el cósmido pWE15 que es capaz de replicarse en *Escherichia coli*. El ADN genómico de *S. lydicus* NRRL 2433 aislado como se ha descrito anteriormente, fue digerido parcialmente con MboI y los fragmentos obtenidos, de un tamaño aproximado de 35 kb, fueron defosforilados por tratamiento con fosfatasa alcalina. El cósmido pWE15, utilizado como vector, fue linearizado con BamHI. Los fragmentos de ADN y el vector fueron ligados y empaquetados *in vitro*. Las partículas de ADN recombinante fueron utilizadas para infectar células de *E. coli* XLI Blue MR y los transductantes fueron seleccionados en placas con medio LA (Luria agar) conteniendo como antibiótico de selección ampicilina. Aproximadamente 1000 colonias transductantes fueron cultivadas en placas de microtitulación conteniendo medio LB (Luria broth) y el antibiótico de selección. Después de su incubación a 37°C durante 24 h, fueron mantenidas en presencia de glicerol al 25% a -70°C para su preservación.

Con objeto de clonar la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina se llevó a cabo el análisis de la genoteca de *S. lydicus* NRRL 2433 mediante hibridación *in situ* de colonias con las sondas mencionadas anteriormente. Los transductantes fueron transferidos de las placas de microtitulación a placas de medio LA conteniendo como antibiótico de selección ampicilina y tras una noche de crecimiento a 37°C las colonias fueron transferidas a filtros de nylon para su hibridación *in situ* siguiendo los protocolos descritos por Sambrook *et al.*, (1989). Los filtros fueron analizados con las sondas marcadas. De este modo se aislaron los cósmidos Slg6E5, Slg4A8, Slg9C7 y Slg6G6 (Fig. 2).

Ejemplo 2

Obtención y análisis de la secuencia nucleotídica del agrupamiento génico responsable de la biosíntesis de estreptolidigina y deducción de las funciones de los genes

Los cósmidos Slg4A8 y Slg9C7 fueron secuenciados en su totalidad. Del cósmido Slg6E5 se secuenció un fragmento BamHI de 6980 bp y del cósmido Slg6G6 un fragmento EcoRI-BglIII de 10720 bp, ambos identificados por secuenciación parcial como conteniendo genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina. La secuenciación fue realizada sobre ADN de doble cadena utilizando el método de descrito por Sanger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74, 5463-5467 (1977). Los datos de secuencia obtenidos se analizaron usando los programas informáticos descritos por Devereux *et al.*, Nucleic Acids Res. 12, 387-395, 1984) y Altschul *et al.*, J. Mol. Biol. 215, 403-410, 1990. El análisis de las regiones transmembrana de posibles proteínas transmembranales se realizó utilizando el programa descrito por Krogh *et al.*, J. Mol. Biol. 305, 567-580, 2001. El análisis de PCS y NRPS se realizó utilizando los programas descritos por Tae *et al.*, BMC Bioinformatics. 8, 327-335, 2007 y Rausch *et al.*, Nucleic Acids Res. 33, 5799-5808, 2005.

El análisis informático de la secuencia de ADN de 80894 bp (SEQ ID NO: 1) mostró la presencia de 38 pautas de lectura abierta (ORFs) (Fig. 2 y Tabla 1) con un alto contenido en G+C característico del ADN de *Streptomyces*. Además se muestra un contenido especialmente alto en G+C alto en la tercera posición de los codones característico de genes de *Streptomyces*. Las funciones de los genes fueron deducidas por comparación de las secuencias aminoácidas, traducidas conceptualmente a partir de la secuencia nucleotídica, con secuencias conocidas disponibles en bases de datos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2 referidos a los datos de secuencia que se incluyen en la solicitud. De las 38 ORFs encontradas 29 de ellas, que ocupan una región de 74,5 kb, están probablemente implicadas en la biosíntesis de estreptolidigina. Esta región esta flanqueada por 9 ORFs probablemente implicadas en el metabo-

ES 2 334 755 A1

lismo primario (en blanco en la Fig. 2). De estas ORFs, *orf1*, *orf2* y *orf3-6* mostraron gran similitud con proteínas de *S. coelicolor* A3(2) (SCO1090, SCO1092 y SCO1100-SCO1103) y *S. avermitilis* MA-4680 (SAV1492, SAV1494 y SAV1499-SAV 1502), mostrando además la misma organización en los tres microorganismos. Los productos deducidos de *orf7*, *orf8* y *orf9* no mostraron similitudes significativas con proteínas depositadas en las bases de datos lo cual sugiere que pueden no estar implicadas en la biosíntesis de estreptolidigina. De las 29 ORFs que se proponen implicadas en la biosíntesis de estreptolidigina: 7 de ellas (*slgA1 a slgA3*, *slgB*, *slgN1*, *slgL* y *slgN2*) codifican para enzimas tipo PKS y NRPS, implicadas en la biosíntesis del aglicón de estreptolidigina, 8 ORFs (*slgS1*, *slgS2*, *slgG*, y *slgS3-slgS7*) codifican enzimas implicados en la biosíntesis del desoxiazúcar L-rodinosa y su unión al aglicón de estreptolidigina, 3 ORFs (*slgE1*, *slgE2* y *slgE3*) están implicadas en el aporte del precursor aminoácido necesario para la biosíntesis de estreptolidigina, 4 ORFs (*slgO1*, *slgO2*, *slgZ* y *slgM*) están implicadas en diferentes modificaciones de la estructura foral del antibiótico o de su precursor aminoácido, 2 ORFs (*slgR1* y *slgR2*) están implicadas en procesos de regulación, 1 ORF (*slgT*) está implicada en el transporte de estreptolidigina y por último hay 4 ORFs (*slgC1*, *slgC2*, *slgX*, y *slgY*) sin una función claramente definida en la biosíntesis de estreptolidigina.

TABLA 2

Genes identificados en la región del cromosoma de S. lydicus NRRI 2433 implicada en la biosíntesis de estreptolidigina

Gen	Posición	Amino-ácidos	Función deducida	Notas
<i>orf1</i>	-438	> 145	Desconocida	incompleta SeqID.NO:2
<i>orf2</i>	808-1194	128	Desconocida	SeqID.NO:3
<i>slgR2</i>	1429-4260	943	Activador transcripcional homólogo a LuxR	SeqID.NO:4
<i>slgN2</i>	4318-6441 compl	707	NRPS, módulos C-A-T	SeqID.NO:5
<i>slgL</i>	6495-7345 compl	280	Implicada en actividad NRPS	SeqID.NO:6
<i>slgM</i>	7392-8672 compl	426	N-metiltransferasa	SeqID.NO:7
<i>slgS7</i>	8767-9423 compl	218	NDP-hexosa-3,5-epimerasa	SeqID.NO:8
<i>slgS6</i>	9405-10709 compl	434	NDP-hexosa-3,4- deshidratasa	SeqID.NO:9
<i>slgS5</i>	10720-11742 compl	340	NDP-4-ceto-6-deoxihexosa reductasa	SeqID.NO:10
<i>slgS4</i>	11738-12755 compl	338	NDP-hexosa-3- cetoreductasa	SeqID.NO:11
<i>slgS3</i>	12752-14104 compl	450	NDP-hexosa-2,3- deshidratasa	SeqID.NO:12

ES 2 334 755 A1

<i>slgO2</i>	14101-15342 compl	413	Citocromo P450	SeqID.NO:13
<i>slgC2</i>	15339-16192 compl	248	β -1,3-endoglucanasa	SeqID.NO:14
<i>slgG</i>	16402-17575	391	Glicosiltransferasa	SeqID.NO:15
<i>slgZ</i>	18302-19282	326	Aminotransferasa	SeqID.NO:16
<i>slgE3</i>	19279-20601	440	Glutamato sintasa dependiente de ferredoxina	SeqID.NO:17
<i>slgN1</i>	20598-22301	567	NRPS, módulo A	SeqID.NO:18
<i>slgS2</i>	22449-23435 compl	328	NDP-glucosa-4,6- deshidratasa	SeqID.NO:19
<i>slgS1</i>	23232-24499 compl	355	NDP-glucosa-1-fosfato sintasa	SeqID.NO:20
<i>slgE2</i>	24496-24845 compl	449	Glutamato mutasa subunidad grande	SeqID.NO:21
<i>slgE1</i>	25842-26303 compl	153	Glutamato mutasa subunidad pequeña	SeqID.NO:22
<i>slgY</i>	26650-28749	699	Proteína de unión a ATP/GTP	SeqID.NO:23
<i>slgR1</i>	28862-29524 compl	220	Aactivador transcripcional homólogo a TetR	SeqID.NO:24
<i>slgT</i>	29625-31172	515	Transportador	SeqID.NO:25
<i>slgO1</i>	31294-32538	414	Citocromo P450	SeqID.NO:26
<i>slgX</i>	32589-34136 compl	515	Desconocida	SeqID.NO:27
<i>slgC1</i>	34133-35025 compl	300	β -1,3-endoglucanasa	SeqID.NO:28
<i>slgB</i>	35022-35814 compl	260	Tioesterasa tipo II	SeqID.NO:29
<i>slgA3</i>	35811-46154 compl	3477	PKS, módulos 6 y 7 (KS, ATa, DH, KR, ACP, KS, ATa, KR*, ACP)	SeqID.NO:30
<i>slgA2</i>	46319-56758 compl	3479	PKS, módulos 4 y 5 (KS, ATp, KR, ACP KS, ATp, DH, KR, ACP)	SeqID.NO:31
<i>slgA1</i>	56865-75381 compl	6171	PKS, módulos de carga, 1, 2 y 3 (KSQ, ATa, ACP, KS, KR, ATp, ACP, KS, ATa, KR, ACP, KS, ATp, DH, KR, ACP)	SeqID.NO:32
<i>orf3</i>	75897-76637	246	Desconocida	SeqID.NO:33
<i>orf4</i>	76841-77776	311	Desconocida	SeqID.NO:34
<i>orf5</i>	77818-78480	220	Desconocida	SeqID.NO:35
<i>orf6</i>	78477-79205	242	Desconocida	SeqID.NO:36
<i>orf7</i>	79234-79632 compl	132	Desconocida	SeqID.NO:37

<i>orf8</i>	79840-80457	205	Desconocida	SeqID.NO:38
<i>orf9</i>	80468-	> 142	Desconocida	SeqID.NO:39 incompleta

5

Ejemplo 3

10

Inactivación de la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina mediante disrupción génica

Con objeto de demostrar la implicación de la agrupación de genes clonados en la biosíntesis de estreptolidigina se llevó a cabo la inactivación de los genes *slgA1* y *slgA3* utilizando para ello fragmentos BamHI aislados de dos cósmidos. El primero de estos fragmentos, de 1191 bp, procede del cósmido Slg9C7 y está presente también en el cósmido Slg6G6. Este fragmento es interno a *slgA1* (sitios BamHI 30-31, Fig. 2) y fue clonado en el plásmido pOJ260 digerido con BamHI. La construcción resultante, pOJ961, fue usada para la disrupción génica en *S. lydicus* generando el mutante SLM961. El segundo fragmento utilizado, de 627 bp, procede del cósmido Slg4A8 y está presente también en el cósmido Slg9C7. Este fragmento es interno a *slgA3* (sitios BamHI 30-31, Fig. 2) y fue clonado en el plásmido pOJ260 digerido con BamHI. La construcción resultante pOJ4C1 fue usada para la disrupción génica en *S. lydicus* generando el mutante SLM4C1.

Los mutantes SLM961 y SLM4C1 fueron seleccionados por su resistencia a apramicina. La disrupción de cada uno de los genes fue comprobada mediante análisis por Southern utilizando en cada caso el fragmento BamHI marcado. Ambos mutantes se demostraron no productores de estreptolidigina mediante análisis por UPLC de muestras de cultivos de *S. lydicus* NRRL 2433, SLM961 y SLM4C1 extraídas con acetato de etilo (Fig. 4A, Fig. 4B y Fig. 4C), confirmando de este modo la implicación de la agrupación de genes en la biosíntesis de estreptolidigina.

Ejemplo 4

Establecimiento de los límites de la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina mediante reemplazamiento génico

Para establecer los límites del agrupamiento génico implicado en la biosíntesis de estreptolidigina se realizaron dos mutantes por disrupción génica en las ORFs *orf2* (mutante SLM2A) y *orf3* (mutante SLM3A). En ambos casos la ORF se interrumpe por introducción de un gen de resistencia a apramicina.

Para la obtención del mutante SLM2A se clonó un fragmento BamHI-PstI de 1580 bp, procedente del cósmido Slg6E5 y que contiene la *orf2*, en el vector pHyg digerido BamHI-PstI. La construcción resultante se digirió con el enzima BglII (interno a la *orf2*) y se obtuvieron extremos romos, clonándose posteriormente un fragmento SmaI-EcoRV de 1600pb que contiene el gen de resistencia a apramicina procedente del plásmido pEFBA. De este modo en la construcción resultante, pHyg2A, el gen se ha interrumpido con el gen de resistencia, estando éste en la misma orientación de lectura que la *orf2*.

Para la obtención del mutante SLM3A se clonó un fragmento StuI-PstI de 1915 bp, procedente del cósmido Slg6G6 y que contiene la *orf3*, en el vector pHyg digerido EcoRV-PstI. La construcción resultante se digirió con el enzima BamHI (interno a la *orf3*) y se obtuvieron extremos romos, clonándose posteriormente un fragmento SmaI-EcoRV de 1600 pb que contiene el gen de resistencia a apramicina procedente del plásmido pEFBA. De este modo en la construcción resultante, pHyg3A, el gen se ha interrumpido con el gen de resistencia, estando éste en la misma orientación de lectura que la *orf3*.

Los plásmidos pHyg2A y pHyg3A se digirieron con el enzima XbaI y en ellos se clonó un fragmento XbaI-SpeI de 1kb procedente del plásmido pOJ260 y que contiene el origen de transferencia *oriT*. De este modo se obtuvieron las construcciones pHyg2AT y pHyg3AT que fueron introducidas en *S. lydicus* por conjugación intergenérica desde *E. coli* ET12567 (pUB307). Para obtener el reemplazamiento de la copia silvestre del gen por la versión mutada es necesario un doble sobrecruzamiento. Los transconjugantes en los que había ocurrido un acontecimiento de doble sobrecruzamiento fueron seleccionados por su resistencia a apramicina y su sensibilidad a higromicina. El reemplazamiento en el cromosoma de la copia silvestre del gen por la mutada fue confirmado en los transconjugantes mediante análisis por Southern utilizando en cada caso el fragmento inicial marcado.

Cada uno de los mutantes fue analizado para conocer la producción de estreptolidigina, en paralelo con la cepa parental *S. lydicus* NRRL 2433 mediante UPLC. Ambos mutantes, SLM2A y SLM3A, se mostraron como productores de estreptolidigina (Fig. 5), indicando que los genes mutados no participan en la biosíntesis de estreptolidigina y confirmando de este modo los límites del agrupamiento génico implicado en la biosíntesis de estreptolidigina.

65

Ejemplo 5

Generación de mutantes productores de estreptolidiginas no glicosiladas mediante reemplazamiento génico

5 Para generar mutantes de *S. lydicus* NRRL 2433 capaces de producir estreptolidiginas no glicosiladas se delectaron los genes *slgS3* a *slgS7* (Fig. 2), todos ellos posiblemente implicados en la biosíntesis del desoxiazúcar L-rodinosa. Para ello se construyó el plásmido pOJ7H 13. En primer lugar se amplificó por PCR el gen *slgO2* en un fragmento de 1240 bp usando los oligonucleótidos sintéticos CRIS 13 (5'-AAG GAT CCG GCT CCG CGA TGA GCG AG-3', SEQ ID NO: 42) que incluía un sitio de restricción BamHI para facilitar la subclonación (subrayado) y CRIS14
 10 (5'-AGA ATT CAT GCA TGG TGG TCA TCC GCC GCC-3', SEQ ID NO: 43) que incluía un sitio de restricción EcoRI para facilitar la subclonación (subrayado). Después se amplificó por PCR el gen *slgM* en un fragmento de 1279 bp usando los oligonucleótidos CRIS17 (5'-AAG GAT CCA CCG AAC CCG GAG GGT CG-3', SEQ ID NO: 44) que incluía un sitio de restricción BamHI para facilitar la subclonación (subrayado) y CRIS18 (5'-AGA ATT CAC TAG TTC CTC GCC GGG CGT CAC-3' SEQ ID NO: 45) que incluía un sitio de restricción EcoRI para facilitar la subclonación (subrayado) y un sitio SpeI (negrilla). Las condiciones de PCR para ambas amplificaciones fueron las mismas descritas con anterioridad. Ambos fragmentos amplificados fueron clonados en pCR-BLUNT y secuenciados para comprobar su correcta amplificación.

20 El fragmento conteniendo el gen *slgM* fue posteriormente clonado como un fragmento BamHI-EcoRI en el vector pOJ260P digerido con los mismos enzimas de restricción para generar el plásmido pOJPM. En este plásmido el gen *slgM* queda situado bajo el control del promotor constitutivo *ennE**. El gene *slgO2* fue clonado como un fragmento BamHI-NsiI en el vector pLHyg digerido con los enzimas BamHI-PstI, obteniéndose de este modo el plásmido pL7H. El plásmido pL7H fue digerido HindIII-SpeI para clonar en él un fragmento HindIII-SpeI de 1479 bp obtenido a partir del plásmido pOJPM y que contiene al gen *slgM* bajo el control del promotor *ermE**. De este modo se obtuvo la construcción pL7H13, en la cual el gen de resistencia a higromicina está flanqueado por los genes *slgO* y *slgM*, estando *slgM* bajo el control del promotor *ermE** para evitar efectos polares en el mutante. Finalmente el plásmido pL7H13 fue digerido NheI-SpeI liberando un fragmento de 4319 bp que se clonó en el vector pOJ260 digerido XbaI generándose la construcción pOJ7H13 que fue introducida en *S. lydicus* por conjugación intergenérica desde *E. coli* ET12567 (pUB307) para generar la cepa mutante SLM7H13. Para obtener el reemplazamiento los genes *slgS3* a *slgS7* de la copia silvestre por el gen de resistencia a higromicina es necesario un doble sobrecruzamiento. Los transconjugantes en los que había ocurrido un acontecimiento de doble sobrecruzamiento fueron seleccionados por su resistencia a higromicina y su sensibilidad a apramicina. El reemplazamiento en el cromosoma fue confirmado en los transconjugantes mediante análisis por Southern utilizando como sonda el cósmido S14A8 marcado (Fig. 6).

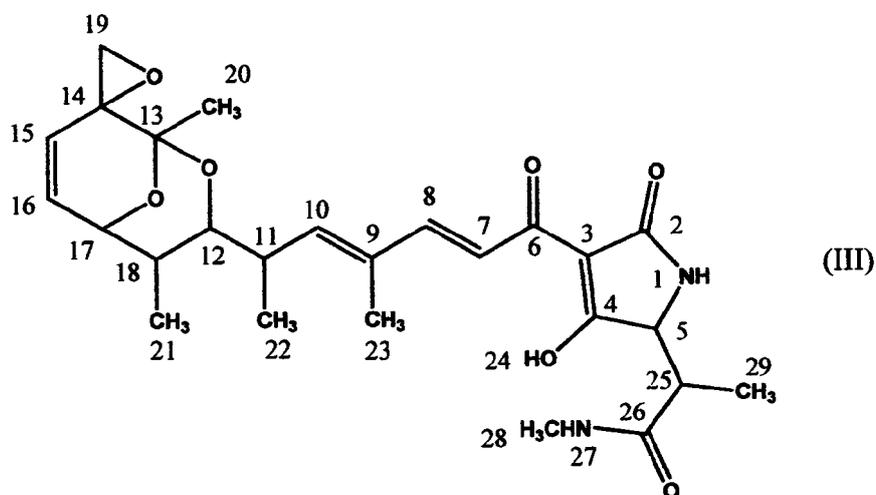
35 El análisis de cultivos de la cepa SLM7H13 por UPLC mostró dos picos con absorbancia característica de estreptolidiginas pero con movilidades de 5,68 min y 5,88 min que fueron denominados compuestos (II) y (III) (Fig. 7). El análisis posterior por HPLC/MS determinó que el compuesto (II) presenta una movilidad de 24,18 min y un ión de 473 m/z [M+H]⁺. El compuesto (III) presenta una movilidad de 24,96 min y un ión de 487 m/z [M+H]⁺. El compuesto (III), una vez caracterizada su estructura por NMR, se corresponde con un derivado de estreptolidiginas no glicosilado, de fórmula C₂₆H₃₄N₂O₇, que se denominó estreptolidiginona (compuesto III), Fig. 8 y Tabla 3). La caracterización estructural del compuesto (II) mostró que éste presenta la misma estructura que el compuesto (III) a nivel de la región policetídica pero carece de las señales de resonancia correspondientes al grupo metilo localizado en la cadena lateral de la unidad de ácido tetrámico. Estos datos permiten determinar que el compuesto (II) se corresponde con desmetil-estreptolidiginona de fórmula C₂₅H₃₂N₂O₇ (compuesto II), Fig. 8 y Tabla 4).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 334 755 A1

TABLA 3

Datos de espectros de RMN de estreptolidiginona (III) en DMSO-d₆ a 300 K (¹H a 600 MHz, ¹³C a 150 MHz)



Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Multipl.	J (H,H) (Hz)
1		_*		
2	_*			
3	_*			
4	_*			
5	60.4	3.49	M	
6	180.5			
7	139.9	6.93	D	14
8	127.6	7.64	D	16
9	133.8			
10	136.7	5.74	D	9
11	32.9	2.75	M	
12	76.0	3.58	Dd	10, 2
13	98.3			
14	54.9			
15	130.2	5.62	D	10
16	134.1	6.41	Dd	10, 5
17	70.4	4.34	T	5
18	34.8	1.80	M	
19	49.5	3.34; 2.95	d; d	5; 5
20	22.3	1.09	S	
21	12.0	0.66	D	7

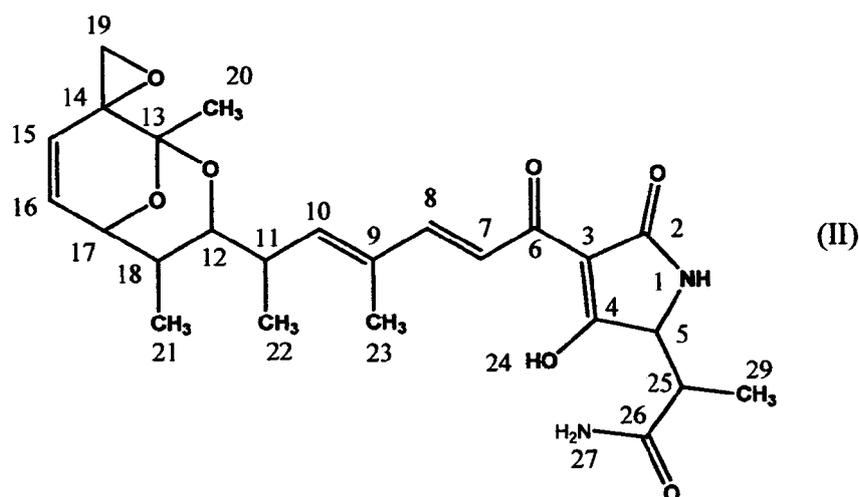
ES 2 334 755 A1

22	17.5	0.98	D	7
23	12.9	1.77	S	
24		-		
25	40.4	2.63	M	
26	175.5			
27		7.82	s (broad)	
28	25.3	2.57	S	
29	10.4	0.77	D	7

* La extremada amplitud de las señales del anillo tetrámico debido a conjugación impide un análisis completo de sus señales de RMN.

TABLA 4

Datos de espectros de RMN de desmetil-estreptolidigona (II) en DMSO-d₆ a 300 K (¹H a 600 MHz, ¹³C a 150 MHz)



Posición	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Multip.	J (H,H) (Hz)
1				
2	.*			
3	.*			
4	.*			
5	60.8	3.58	m	
6	180.5			
7	141.6	7.00	m	
8	129.2	7.64	m	
9	133.5			

ES 2 334 755 A1

10	137.6	5.76	d	9
11	33.0	2.75	m	
12	75.9	3.58	dd	10, 2
13	98.3			
14	55.0			
15	130.2	5.62	d	10
16	134.1	6.41	dd	10, 5
17	70.4	4.34	t	5
18	34.8	1.80	m	
19	49.5	2.89; 2.95	d; d	5; 5
20	22.4	1.08	s	
21	11.8	0.66	d	7
22	17.4	0.98	d	7
23	12.7	1.78	s	
24		-		
25	40.1	2.65	m	
26	176.0			
27		7.82	s (broad)	
29	10.6	0.79	d	6

*** La extrema amplitud de las señales del anillo tetrámico debido a conjugación impide un análisis completo de sus señales de RMN.**

Para comprobar que efectivamente la producción de estreptolidiginona y epoxi-estreptolidiginona se debe a la delección de los genes *slgS3* a *slgS7*, la cepa SLM7H13 fue complementada con los genes *slgS3* a *slgS7* en *trans* expresados bajo el control del promotor constitutivo *ermE**. Para ello se construyó el plásmido pEM4T8-12, clonando un fragmento NruI-MfeI de 6928 bp, procedente del cósmido Slg4A8 y que contiene los genes *slgS3* a *slgS7*, en el plásmido pSL1180 digerido con SmaI-MfeI. La construcción resultante (pSL8-12) se digirió EcoRI-MfeI para rescatar el fragmento original y se clonó en la orientación adecuada en el plásmido pEM4T digerido EcoRI.

El plásmido pEM4T8-12 se introdujo en *S. lydicus* SLM7H13 por conjugación intergenérica desde *E. coli* ET12567 (pUB307) y los transconjugantes se seleccionaron por su resistencia a tioestreptona. En estos transconjugantes se analizó la capacidad de producción de estreptolidiginona y se comprobó que se había recuperado, lo cual demuestra que la producción de los derivados no glicosilados de estreptolidiginona se debe a la ausencia de los genes *slgS3* a *slgS7*.

Ejemplo 6

Generación de nuevas estreptolidiginas con diferentes desoxiazúcares

La cepa SLM7H13 se utilizó para obtener derivados de estreptolidiginona conteniendo diferentes desoxiazúcares. Para ello se generaron los plásmidos pFL844T, pFL845T y pLNBIVT que son las versiones integrativas de los plásmidos pFL844 (Pérez *et al.*, Chem. Comm. 12, 1604-1606, 2005), pFL845 (Pérez *et al.*, Chem. Comm. 12, 1604-1606, 2005) y pLNBIV (Fischer *et al.*, J. Nat. Prod. 65, 1685-1689, 2002) que dirigen la biosíntesis de los desoxiazúcares L-amicetosa, D-amicetosa y L-digitoxosa, respectivamente.

Las versiones integrativas de los plásmidos arriba mencionados se obtuvieron donando en un sitio XbaI, único en cada uno de ellos, un fragmento *SpeI* de 6200 procedente del plásmido pAR15AT (Lombó *et al.*, ChemBioChem.

ES 2 334 755 A1

7, 366-376, 2006) que contiene el gen de resistencia a apramicina *aac3* (IV), el gen de la integrasa *int*, el sitio de integración *attB* y el origen de conjugación *oriT*. Previamente a la digestión *SpeI*, la región conteniendo el origen de replicación *oriP5A* del plásmido pAR15AT fue deleccionada eliminando un fragmento *PstI*-*BglII* de 700 bp seguido de religación del vector tras un tratamiento para obtener extremos romos.

5

Los plásmidos pFL844T, pFL845T y pLNBIVT se introdujeron en *S. lydicus* SLM7H13 por conjugación intergenérica desde *E. coli* ET12567 (pUB307) y los transconjugantes se seleccionaron por su resistencia a apramicina, obteniéndose las cepas SLM7H13/pFL844T, SLM7H13/pFL845T, SLM7H13/pLNBIVT.

10

El análisis de los productos acumulados por la cepa SLM7H13/pFL844T mostró la presencia de los picos (II)2 y 3 (III) anteriormente mencionados y correspondientes a derivados no glicosilados de la estreptolidigina, y un nuevo pico con retenciones de 6,48 min en UPLC y 26,98 min en HPLC/MS (Fig. 9A y Fig. 9B). El análisis de MS del pico (IV) muestra dos iones en modo positivo con masas de 487 m/z $[M+H]^+$, correspondiente al aglicón y 601 m/z $[M+H]^+$ correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 9C). Este compuesto fue caracterizado por NMR y su estructura corresponde a una estreptolidigina, de fórmula $C_{32}H_{44}N_2O_9$, conteniendo L-amicetosa en lugar de L-rodinosa. A este compuesto se le denominó estreptolidigina LA (Fig. 9D y Tabla 5).

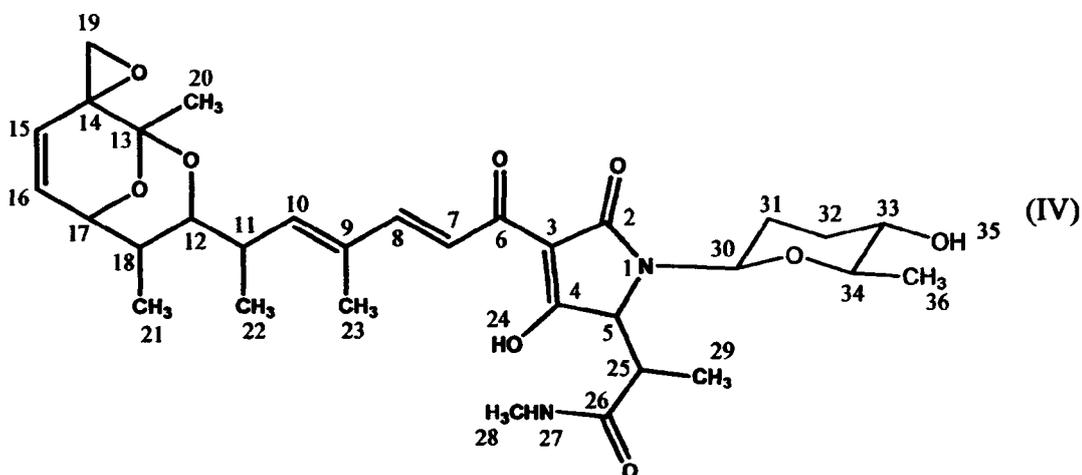
15

TABLA 5

20

Datos de espectros de RMN de estreptolidigina LA (IV) en $DMSO-d_6$ a 300 K (1H a 600 MHz, ^{13}C a 150 MHz)

25



30

35

40

Posición	$\delta^{13}C$ (ppm)	δ^1H (ppm)	Multipl.	J (H,H) (Hz)
1				
2	-*			
3	-*			
4	-*			
5	60.1	4.07	m	
6	-*			
7	124.2	7.54	m	
8	127.0	7.65	d	16
9	140.0			
10	137.9	5.78	m	
11	33.0	2.76	m	
12	75.9	3.58	dd	10, 2
13	98.3			

65

ES 2 334 755 A1

	14	54.9			
5	15	130.2	5.62	d	10
	16	133.9	6.40	dd	10, 5
	17	70.4	4.33	t	4
10	18	34.7	1.80	m	
	19	49.4	2.90; 2.95	d; d	5; 5
15	20	22.3	1.08	s	
	21	11.8	0.65	d	7
	22	17.4	0.97	d	6
20	23	12.6	1.77	s	
	24		-		
25	25	41.4	2.77	m	
	26	175.5			
	27		7.54	s (broad)	
30	28	26.0	2.61	s	
	29	9.7	0.93	d	7
35	30	78.3	5.30	d	12
	31	20.7	2.26	m	
	32	34.0	1.52; 1.65	m; m	
40	33	69.8	3.99	m	
	34	74.8	3.50	m	
	35		5.27	m	
45	36	17.3	1.00	d	5

* La extremada amplitud de las señales del anillo tetrámico debido a conjugación impide un análisis completo de sus señales de RMN.).

El análisis de los productos acumulados por la cepa SLM7H13/pFL845T mostró la presencia de los picos (II) y (III) anteriormente mencionados y correspondientes a derivados no glicosilados de la estreptolidigina, y dos nuevos picos con retenciones de 5,73 y 6,48 min en UPLC y 24,50 y 26,98 min en HPLC/MS (Fig. 10A y Fig. 10B). El análisis de MS del pico (V) muestra dos iones en modo positivo con masas de 487 m/z [M+H]⁺, correspondiente al aglicón y 601 m/z [M+H]⁺ correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 10C). Este compuesto se presume corresponde a una estreptolidigina, de fórmula C₃₂H₄₄N₂O₉, conteniendo D-amictosa en lugar de L-rodinosa, puesto que el plásmido pFL845T dirige la biosíntesis de este deoxiazúcar. A este compuesto se le denominó estreptolidigina DA (Fig. 10E). El análisis de MS del pico 6 (VI) muestra dos iones en modo positivo con masas de 487 m/z [M+H]⁺, correspondiente al aglicón y 617 m/z [M+H]⁺ correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 10D). Este compuesto se presume corresponde a una estreptolidigina, de fórmula C₃₂H₄₄N₂O₁₀, conteniendo D-olivosa en lugar de L-rodinosa, puesto que el plásmido pFL845T que dirige la biosíntesis del 2,3,6-tridesoxiazúcar genera como intermediario el 2,6-didesoxiazúcar D-olivosa que puede ser utilizado por la glicosiltransferasa SlgG para su introducción en el aglicón de estreptolidigina. A este compuesto se le denominó estreptolidigina DO (Fig. 10F).

El análisis de los productos acumulados por la cepa SLM7H13/pLNBIVT mostró la presencia de los picos (II) y (III) anteriormente mencionados tanto en los análisis por UPLC como por HPLCIMS (Fig. 11A y Fig. 11B). No

obstante el análisis de MS del pico (II) reveló la presencia de un compuesto adicional, (VII), que presenta el mismo tiempo de retención que el pico (II) y que presenta dos iones en modo positivo con masas de 487 m/z [M+H]⁺, correspondiente al aglicón y 617 m/z [M+H]⁺ correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 11C). El ion de 473 m/z [M+H]⁺ corresponde al compuesto del pico (II) (Fig. 11C). El compuesto 7 (VII) se presume corresponde a una estreptolidigina, de fórmula y C₃₂H₄₄N₂O₁₀, conteniendo L-digitoxosa en lugar de L-rodinosa, puesto que el plásmido pLNBIVT dirige la biosíntesis del 2,6-didesoxiazúcar L-digitoxosa. A este compuesto se le denominó estreptolidigina LD (Fig. 11D).

10 Ejemplo 7

Actividad antibiótica de los nuevos compuestos generados

Después de la caracterización estructural de estreptolidiginona (compuesto (III)) y estreptolidigina LA (compuesto (IV)) se analizó su actividad antibiótica utilizando como compuesto de referencia estreptolidigina (I) que se usó como control positivo. Este análisis se realizó por el método de difusión sobre discos de papel. Para ello se inoculó una placa Petri conteniendo medio TSA (Tryptone Soy Agar) con una suspensión de esporas de *S. albus*. Sobre esta placa se colocaron discos de papel de 5 mm de diámetro. En cada disco se añadió una solución conteniendo 2 µg de cada compuesto disuelto en 15 µl de metanol. Como control negativo se utilizó un disco conteniendo 15 µl de metanol sin antibiótico. La placa se mantuvo durante 2 horas a 4°C para permitir la difusión de los antibióticos y después se incubó durante 24 h a 30°C.

Tal como se puede observar en la Fig. 12, estreptolidiginona (compuesto (III)) mostró una actividad antibiótica moderada observándose un halo de inhibición de 14 mm de diámetro. Por el contrario la actividad antibiótica de estreptolidigina LA (compuesto (IV)) mostró un halo de inhibición de 30 mm de diámetro, similar al generado por estreptolidigina (I) de 32 mm. Por lo tanto se puede afirmar que la estreptolidigina y la estreptolidigina LA tienen actividades antibióticas equivalentes a pesar de presentar en sus estructuras dos azúcares diferentes (L-rodinosa y L-amicetosa, respectivamente) en los cuales el grupo hidroxilo presente en la posición C4 del azúcar muestra orientaciones divergentes (Fig. 1 y Fig. 9D). Claramente, la ausencia de azúcar en la estructura de estreptolidiginona (Fig. 8) tiene un efecto negativo sobre la actividad antibiótica de este compuesto.

Texto libre de la lista de secuencias

35 Traducción por orden alfabético

- Artificial Sequence: Secuencia artificial
- DNA: ADN
- Synthetic oligonucleotide: Oligonucleótido sintético

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento de aislamiento y purificación de un fragmento de ácido nucleico que contiene la agrupación de genes de la ruta de biosíntesis de estreptolidigina que comprende las siguientes etapas:

- 10 a. obtención de una genoteca de ácido nucleico genómico del microorganismo productor de estreptolidigina *Streptomyces lydicus*;
- b. transfección de clones de dicha genoteca en células hospedadoras;
- c. diseño de oligonucleótidos para el aislamiento de la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina;
- 15 d. construcción de una sonda que comprende una secuencia nucleotídica de una agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina;
- e. utilización de sondas heterólogas para el aislamiento de la agrupación de genes de biosíntesis de estreptolidigina;
- 20 f. hibridación de dichas sondas frente a la genoteca de ácido nucleico genómico obtenida de dicho microorganismo;
- g. aislamiento de dicha agrupación génica a partir de los clones con hibridación positiva.

25 2. Una molécula de ácido nucleico que comprende:

- una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1;
- 30 o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1;
- o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1;
- o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 ó de su hebra complementaria;
- 35 o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SED ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina;
- 40 o una parte de él.

45 3. Una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 2, **caracterizada** porque contiene una parte de la secuencia de nucleótidos con al menos 15 nucleótidos de longitud.

4. Una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 2 que codifica uno o más polipéptidos, o que incluye uno o más elementos genéticos, que poseen una actividad funcional en la síntesis de un antibiótico dienoil-tetrámico o un precursor de un antibiótico dienoil-tetrámico.

5. Una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 2 que codifica uno o más polipéptidos, o incluye uno o más genes y/o una o más secuencias reguladoras y/o uno o más elementos genéticos codificadores o no codificadores, que tienen actividad funcional en la síntesis de un antibiótico dienoil-tetrámico o un precursor de un antibiótico dienoil-tetrámico.

6. Una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 4 ó 5, **caracterizada** porque dicho antibiótico dienoil-tetrámico o precursor de un antibiótico dienoil-tetrámico es estreptolidigina o un precursor de estreptolidigina.

60 7. Una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 2 **caracterizada** por incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos de las descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39, o una secuencia de nucleótidos que es complementaria o degenerada con respecto a una secuencia de nucleótidos que codifica una o más secuencias de aminoácidos que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39.

65 8. Una molécula de ácido nucleico obtenida según el método de la reivindicación 1 que comprende:

- una secuencia de nucleótidos descrita como SEQ ID NO: 1;

ES 2 334 755 A1

o una secuencia de nucleótidos complementaria a SEQ ID NO: 1;

o una secuencia de nucleótidos degenerada respecto a SEQ ID NO: 1;

5 o una secuencia de nucleótidos capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con SEQ ID No. 1, o con la hebra complementaria de SEQ ID NO: 1, o con una sonda de hibridación derivada de SEQ ID NO: 1 6 de su hebra complementaria;

10 o una secuencia de nucleótidos que posee al menos un 65% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 y que codifica o es complementaria a una secuencia que codifica al menos un enzima biosintético de estreptolidigina;

o una parte de él.

15

9. Un polipéptido codificado por una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 7 que comprende:

una o más secuencias aminoacídicas completas, o partes de las mismas, descritas en SEQ ID NOs: 2 a 39;

20

o una o más secuencias aminoacídicas completas, o partes de las mismas, que poseen al menos un 60% de identidad de secuencia con cualquiera de SEQ ID NOs: 2 a 39.

25 10. Un polipéptido según la reivindicación 9 **caracterizado** porque posee una actividad funcional en la síntesis de un antibiótico dienoil-tetrámico o un tetrámico.

30 11. Una molécula de ácido nucleico recombinante **caracterizada** porque incluye el fragmento de ácido nucleico de la reivindicación 7, o una parte con similares características, clonada en un vector que se replica en *Streptomyces* en *E. coli*.

30

12. Molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo a la reivindicación 11 **caracterizada** porque es el cósmido Slg6E5.

35 13. Molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo a la reivindicación 11 **caracterizada** porque es el cósmido Slg4A8.

35

14. Molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo a la reivindicación 11 **caracterizada** porque es el cósmido Slg9C7.

40 15. Molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo a la reivindicación 11 **caracterizada** porque es el cósmido Slg6G6.

40

16. Célula hospedadora u organismo transgénico **caracterizado** porque contiene una molécula de ácido nucleico recombinante de las reivindicaciones 11, 12, 13, 14 ó 15.

45

17. Utilización de los genes codificados por el fragmento de ácido nucleico de las reivindicaciones 7 u 11 en la producción de metabolitos tetrámicos.

50 18. Utilización de los genes codificados por el fragmento de ácido nucleico de las reivindicaciones 7 u 11 en la producción de estreptolidigina, derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina.

50

19. Utilización de los genes codificados por el fragmento de ácido nucleico de las reivindicaciones 7 u 11 para incrementar la producción de metabolitos tetrámicos o precursores de metabolitos tetrámicos.

55 20. Utilización de los genes codificados por el fragmento de ácido nucleico de las reivindicaciones 7 u 11 para incrementar la producción de estreptolidigina, derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina.

55

21. Utilización de una molécula de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 11, en la inactivación de genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina.

60

22. Utilización de una molécula de ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 11, en técnicas de amplificación por PCR encaminadas al aislamiento y/o utilización de genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina.

65 23. Utilización de células hospedadoras u organismos transgénicos de la reivindicación 16, en la producción de metabolitos tetrámicos.

65

ES 2 334 755 A1

24. Utilización de células hospedadoras u organismos transgénicos, de la reivindicación 16, en la producción de estreptolidigina, derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina.

5 25. Uso de los intermediarios de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina de las reivindicaciones 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ó 24 como compuestos de partida en la síntesis química de metabolitos tetrámicos.

26. Proceso para incrementar la producción de metabolitos tetrámicos en un hospedador bacteriano, que comprende las siguientes etapas:

- 10 a. transferencia del fragmento de ácido nucleico de las reivindicaciones 7 u 11 a un hospedador del género *Streptomyces*;
- b. cultivo de la cepa recombinante obtenida;
- 15 c. aislamiento del metabolito tetrámico producido.

20 27. Proceso según la reivindicación 26 **caracterizado** porque el hospedador del género *Streptomyces* es *Streptomyces lydicus*.

28. Proceso según la reivindicación 27 **caracterizado** porque el hospedador *Streptomyces lydicus* es un mutante derivado de *S. lydicus* NRRL 2433.

25 29. Proceso según las reivindicaciones 28, **caracterizado** porque el metabolito tetrámico es estreptolidigina, un derivado de estreptolidigina o un precursor de estreptolidigina.

30 30. Proceso para generar derivados de estreptolidigina o precursores de estreptolidigina **caracterizado** por la inactivación de genes codificados por el fragmento de ácido nucleico de las reivindicaciones 7 u 11.

31. Uso de los intermediarios de estreptolidigina o derivados de estreptolidigina obtenidos de las reivindicaciones 26, 27, 28 29 ó 30 como compuestos de partida en la síntesis química de productos tetrámicos.

35 32. Cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* **caracterizada** porque carece de los genes que codifican para las proteínas descritas como SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11 y 12.

33. Cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* de la reivindicación 32 **caracterizada** porque contiene el plásmido pFL844T.

40 34. Cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* de la reivindicación 32 **caracterizada** porque contiene el plásmido pFL845T.

35. Cepa recombinante de *Streptomyces lydicus* de la reivindicación 32 **caracterizada** porque contiene el plásmido pLNBIVT.

45 36. Derivados de estreptolidigina **caracterizados** porque se producen por la cepa de la reivindicación 32, 33, 34 ó 35.

50

55

60

65

FIG. 1

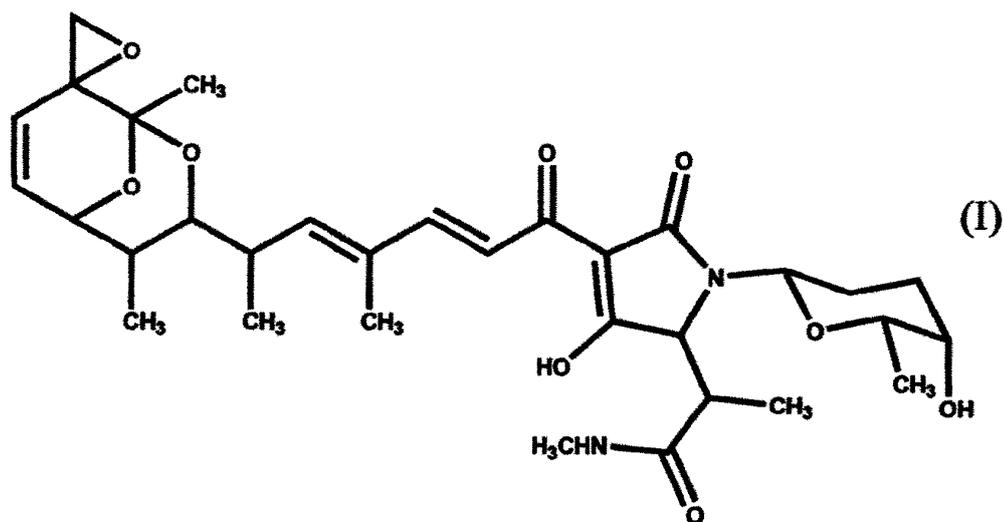


FIG. 2

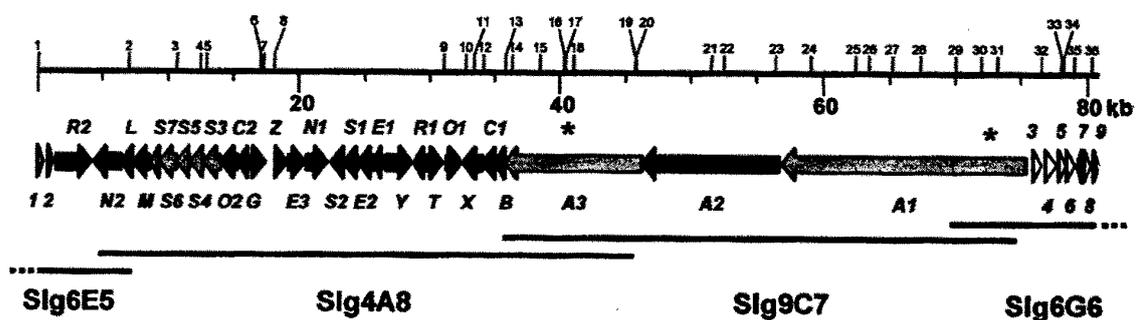


FIG. 3

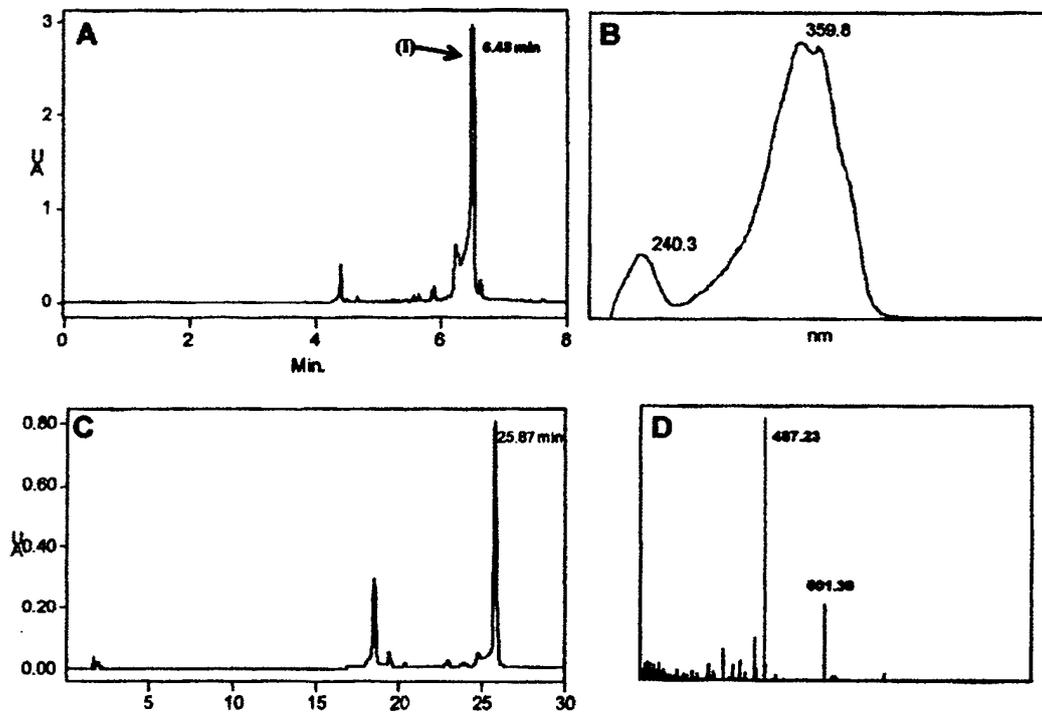


FIG. 4

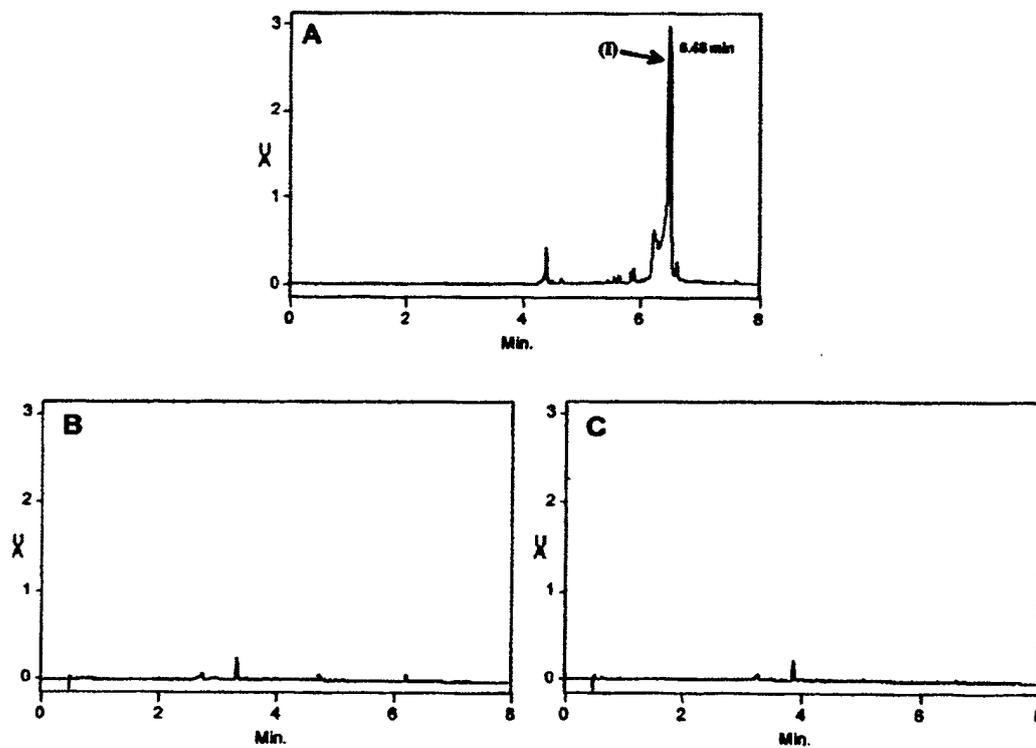


FIG. 5

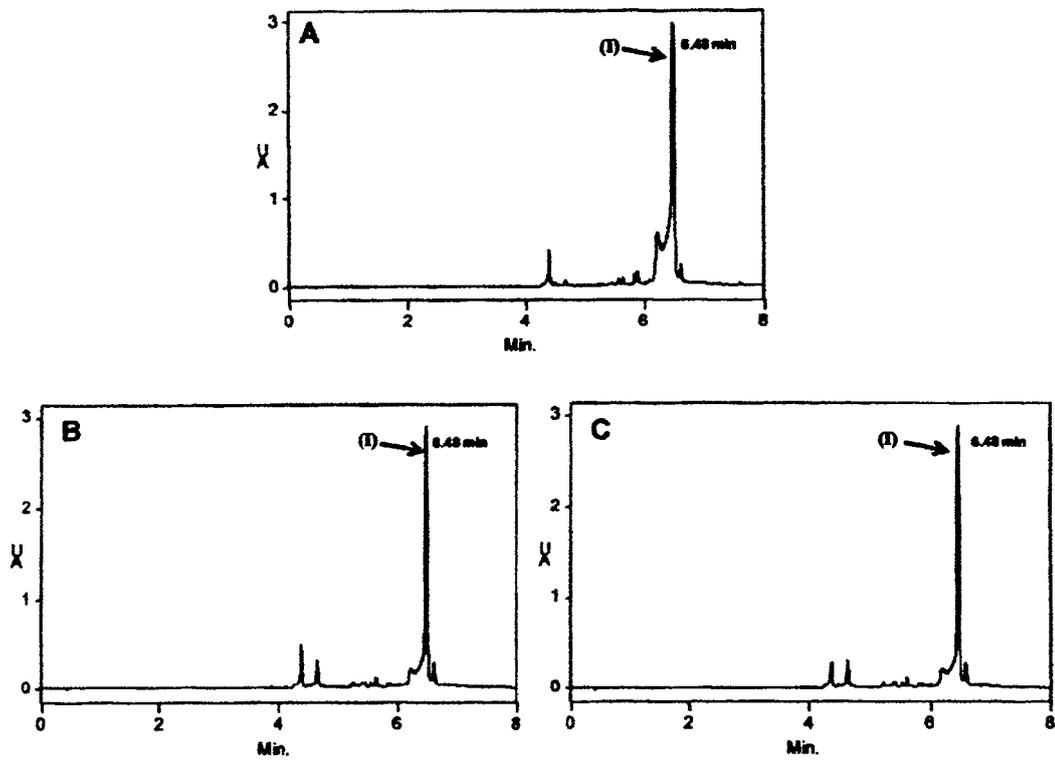


FIG. 6

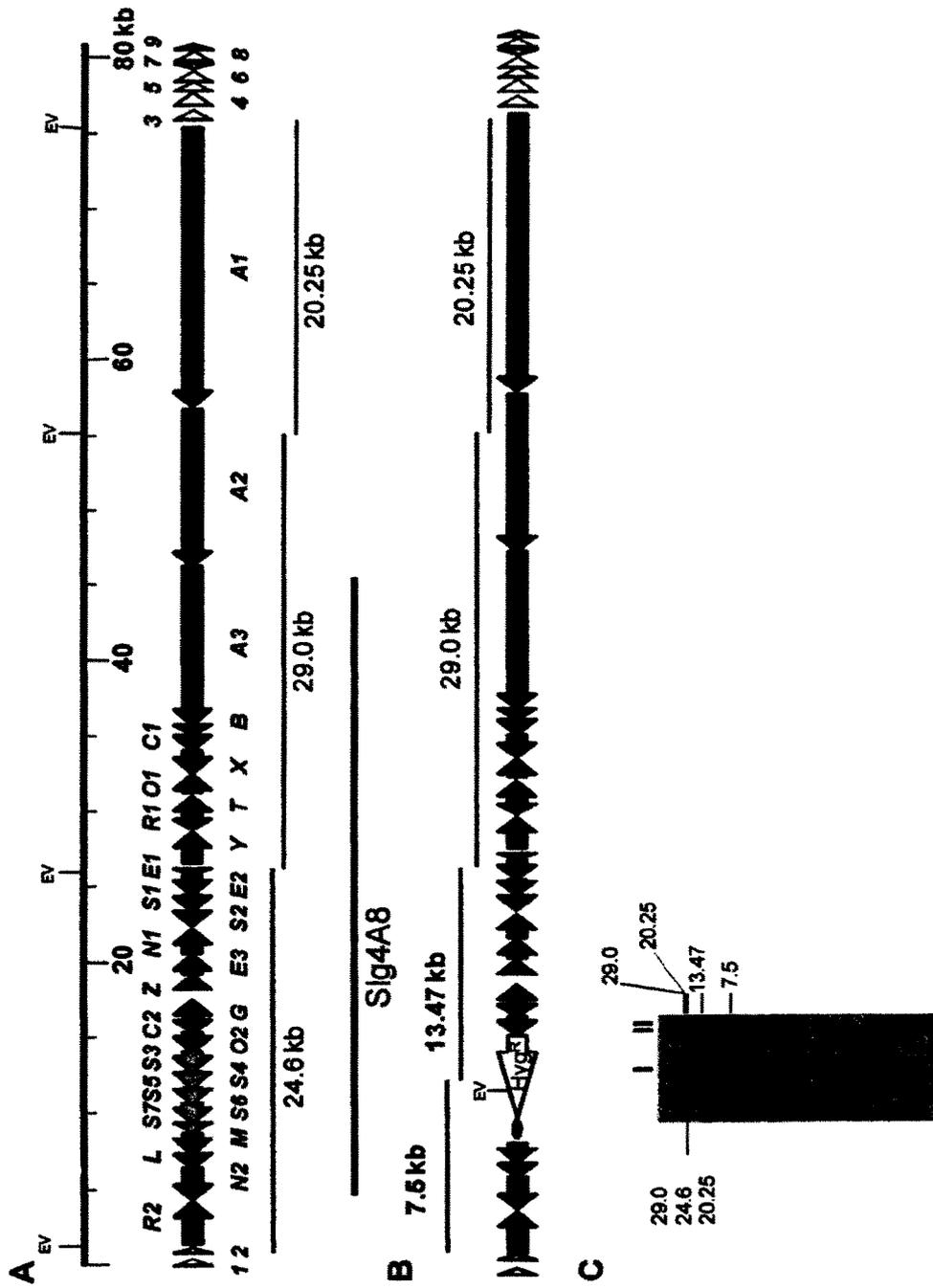


FIG. 7

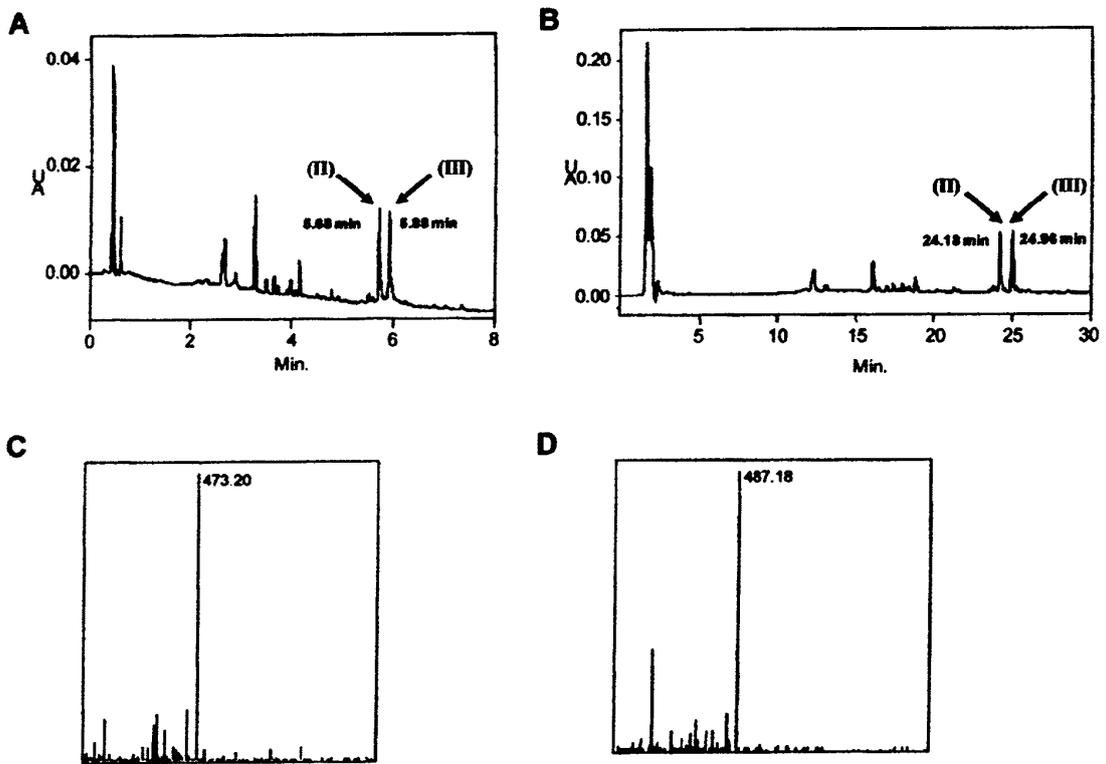


FIG. 8

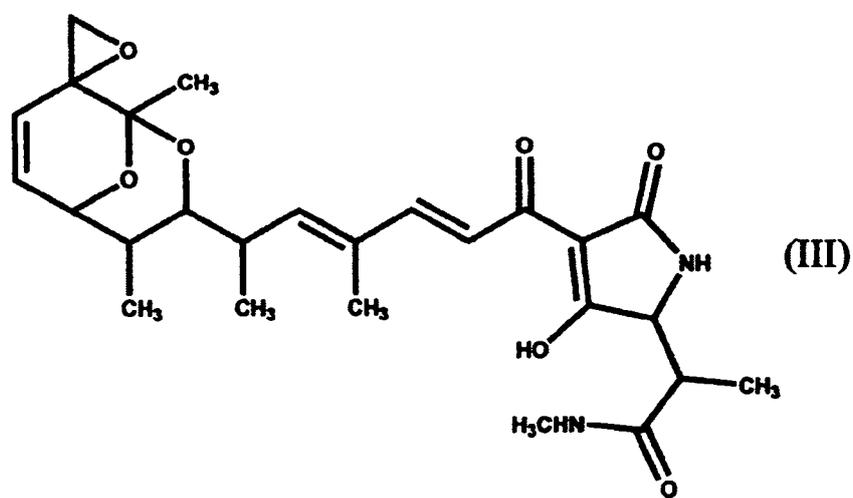
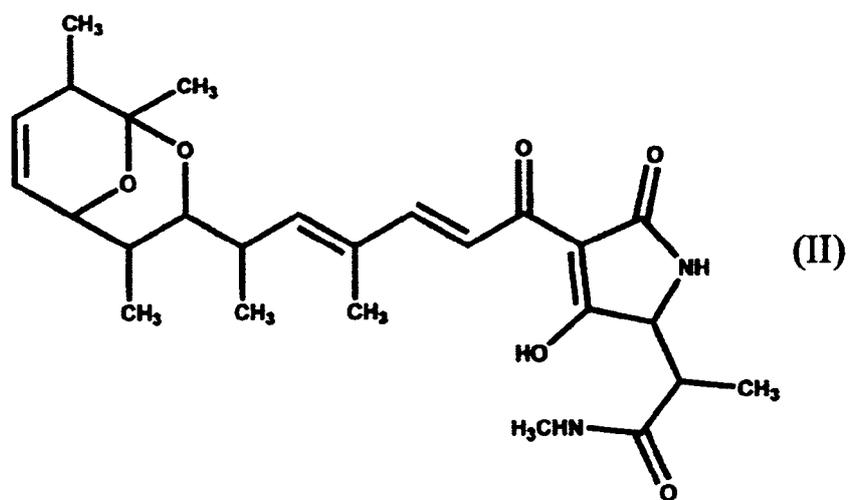


FIG. 9

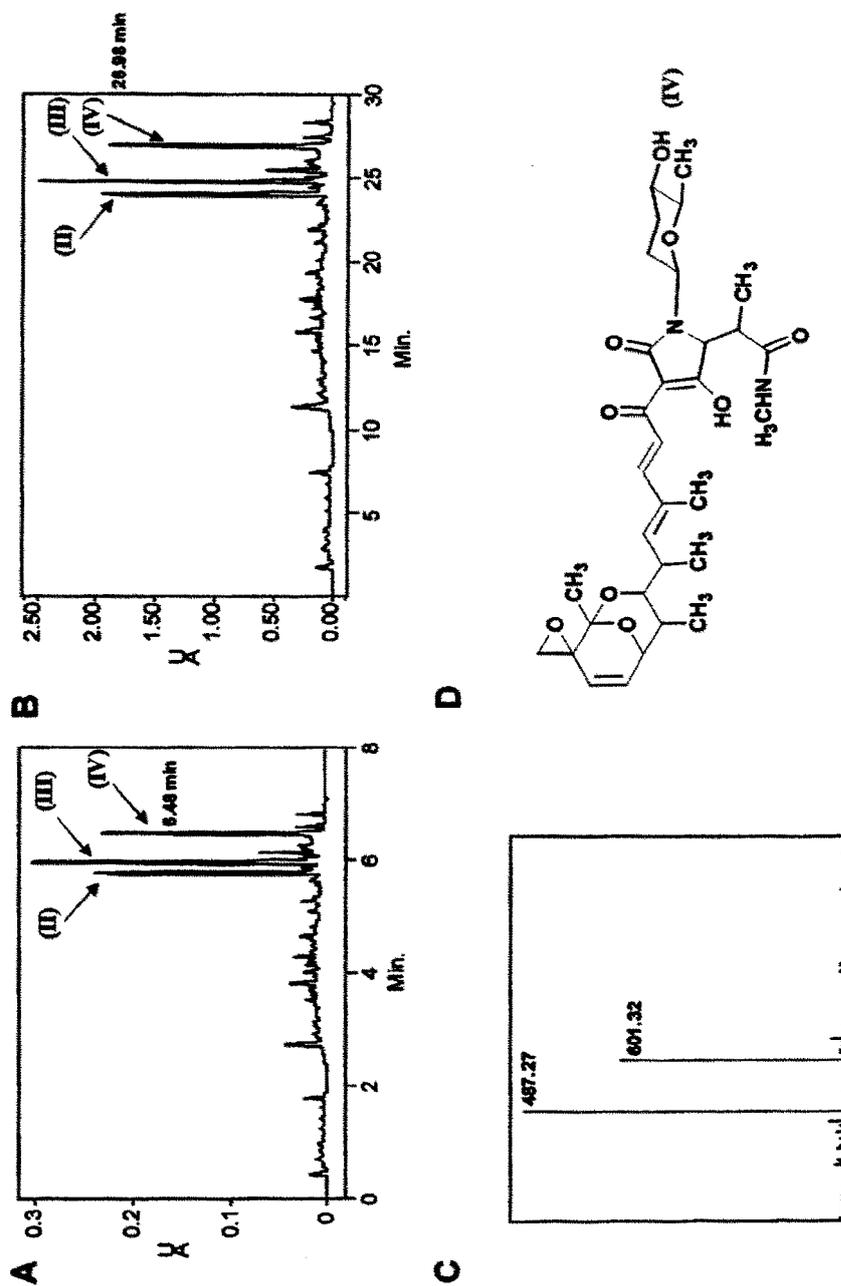


FIG. 10

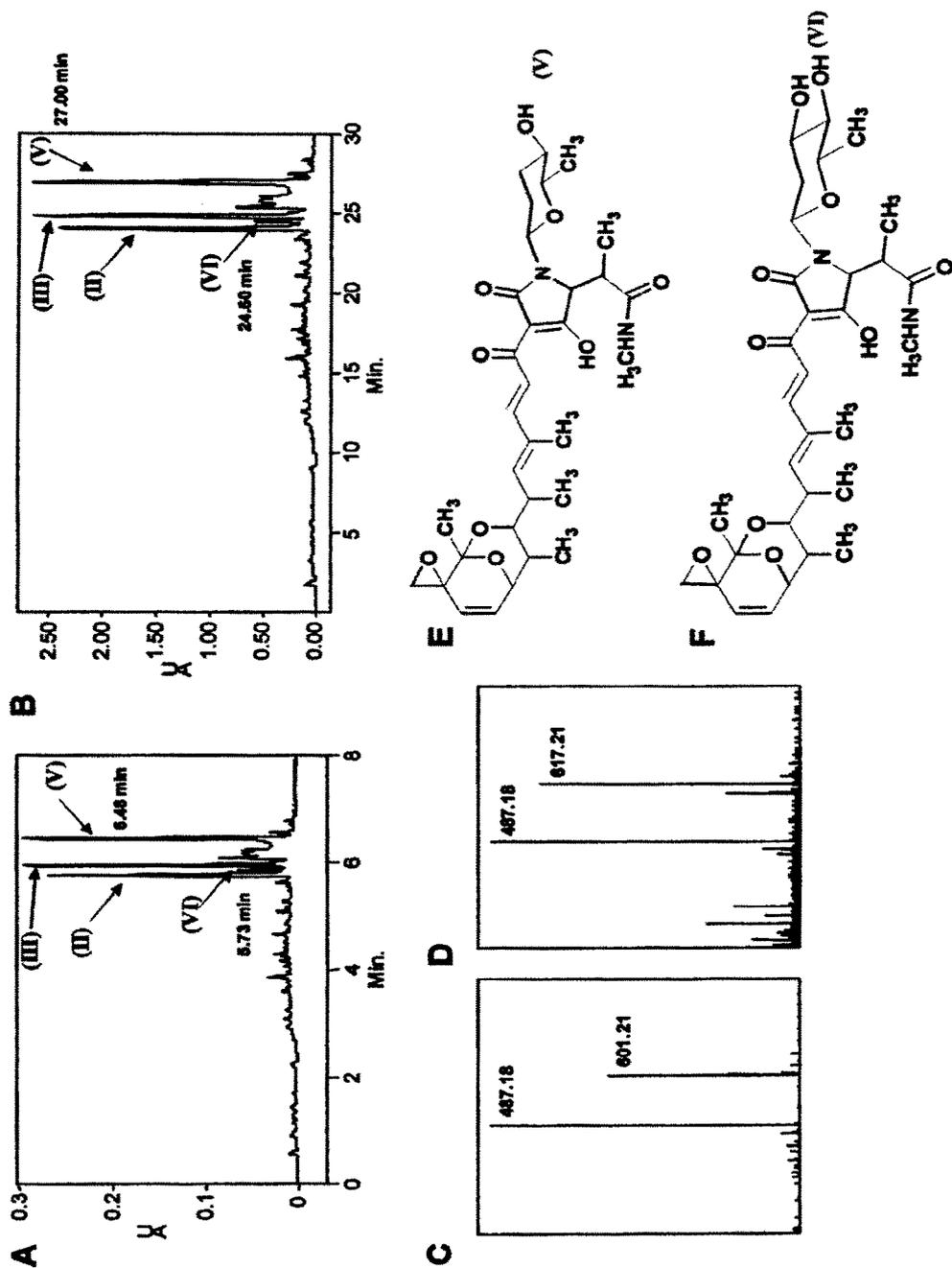
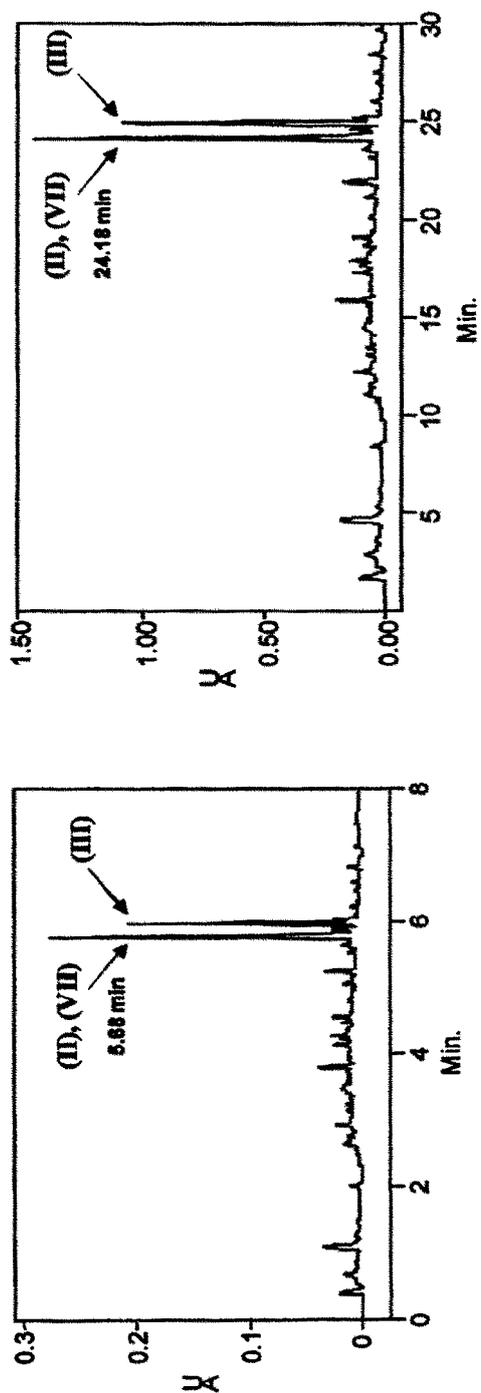
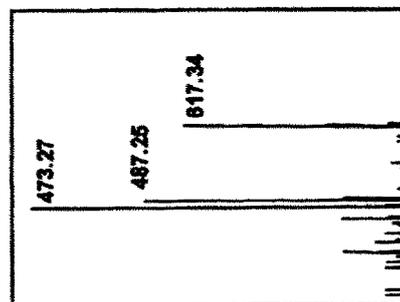


FIG. 11



C



D

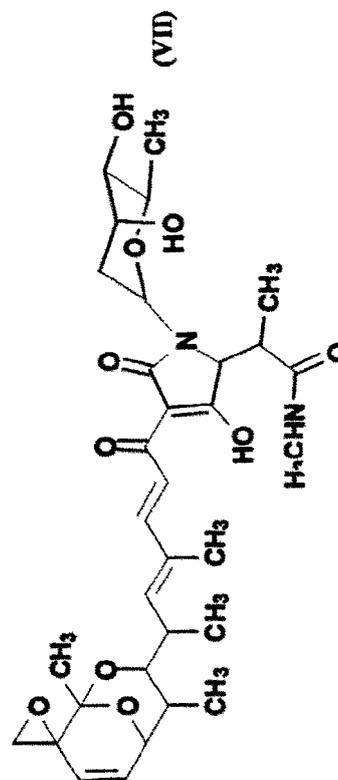
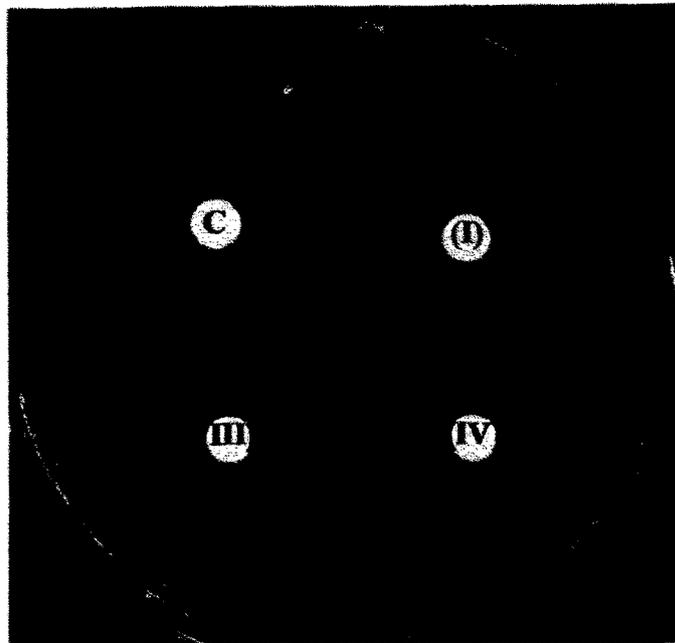


FIG. 12



ES 2 334 755 A1

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Universidad de Oviedo

5 <120> Procedimiento para aislar genes implicados en la biosíntesis de estreptolidigina, moléculas de ADN, manipulación genética de la ruta y sus usos

<130> PII-2009-0007

10

<160> 45

<210> 1

15 <211> 80894

<212> DNA

<213> *Streptomyces lydicus*

20 <400> 1

```
    ggatccgtct tcgagcaggt ggtggaggcg gtcaaggcgc cgctccaggc cgagatcaag    60
25    gacgtggcgg ccgcgcaggc gctggccgag gtgatgcggg cgcgcgatct ggtcggccgg    120
    gtcgaggtga tctccttcca cgacgaggcg ctggcgggcga tccgcaccct gctgccgggg    180
30    gtgcgcacccg cgctggtggc cagtcgctac ggcgcgatg tggtgaccg cgcccaggcc    240
    gtgggcgcga cgatgctctc gctgaacatc cggcggctca ccctggaact ggtcgcgagg    300
35    gcgcacgccg cccatctgaa ggtcgtcgcc tggacgggtca acaccacga ccagctgcga    360
    ctggcgcgcg gcctggggct ggacggtgtg gtgaccgacc tcccggagat ccggcggggc    420
    gtgcgcttca ccgcgtaacg gcgcgcccgg tgggggaaaa cttcgcgcc ggtgagacga    480
40    agtaagggcg gagagcagtc cgggccggtc ccggacaagg agagccgggg cgccgcctcc    540
    gccagcccag cggttgacc aggagttcga actccaggtc ggcgacctgc gggacgccga    600
45    accgctcgtc gccgtacggg aacgggtgca ctgcccggtg cgccggtagc cgcagcgctc    660
    gtaccaggcg accagtggag atccgcctcc gtcgtccatg ccgccggcc ggtgtccccg    720
50    cggtaggcag agccgcgggc gatgtcaggg ccgtacggcc gggcttttcc ccgggccggg    780
    cgggggcggc ggcgtagggt cgccggcatg gtgcacgtac tgagcagcc agtgctgttg    840
55    cggccgtccg atcccagcg ctcgcggggc ttctacggcg aggcgctggg gctggagatc    900
    taccgggagt tcggcaccgg gcccgagcgc ggcacggtgt acttctcgg cggcggcttc    960
60    ctggaggtct ccggccgcgc cgcgcagccc gccaccgaca ccctcaagct gtggctccag    1020
    gtggcggacg cggcggcggc gcaccaggag ctgctggcac acggggtcga ggtgctgcgg    1080
```

65

ES 2 334 755 A1

ccgcccgtcc aggagccgtg gggcctgata gagatgtgga tcgcccgatcc ggacggccac 1140
 cggatcgtgc tgaccaggt cccggcggac catccgctgc gctaccggcc ctgaggggca 1200
 5 ttaccaaacc tgacgggcca agtgccgcag cggcgcggg gggcgtgct aatgcccta 1260
 tacgcccgtg ttacctatgt cacaagtgc cgcggggcg acatgcgctc gatatcgtct 1320
 10 ggatcattcc gagctgttcg ggggaatgct cgtcgaccag gtgcgcgtgg atcatcgcgc 1380
 catctcgagg ttctctgac caggaagcac tatgtcgggg gaagcacgat gacgttagtc 1440
 15 ggtcggaaag aggaaacgac ggtcctgcga aggatgttcg cggacgtcca atgcggcaga 1500
 ggcggcgtca tcatcgtcac cggtccgcc gctctgggaa aaaccgggat gctgcacgct 1560
 20 gcggccgagc acgcctgca gtccggtgcc cgatggctca gtgccacggc ctgctcctcg 1620
 gagcaggccc tcccgtggg cgtgatgagc cagctgctgc ggagcgcgcc gctggacgag 1680
 ccggcgacca qgcgggcca acaactcctg agagaaggcg ccgtgccggc ggcggacggc 1740
 25 ccggacgccc cggagggcag gtccgcgcgc atccaccagg gactgtgcca agtactgctg 1800
 acgctcgcgg cggaaacccc cctcgtcacc acggtggacg acgtccacca ggcggacacg 1860
 30 gcgtccatgc gctgtctgtc ccacctgacc cggcggcttc gctcggcccg catcatggtc 1920
 gtgctgagca agcagctgga ggccgagccc gacctgacgc cgtacaccga catgtcccgg 1980
 35 gaaccgcacg tcggacacct ggggetgcgg ccgctgaccg agtccgatgt cgcgcactg 2040
 ctcggccgtc gcttcgacga cgcgcgcgc cggcggctgg ctccggcggg gctcgcggtc 2100
 40 tccggcggca atccgctgct ggcgaccgtc ctggccgatg ccaccgggtc cgcggggcg 2160
 ggccgtacgg gccgggccc ggtgccccc gagccgggtg tcgacgagat gttccgcccag 2220
 45 gcggtgctga cctgcctgcg gcgcggggac gccaaagacgg gccgggtcgc cagggccctg 2280
 gccgtgctgg acgacgctg gtctctgac gtgctgtgcc gcgcaactgga catcgacacg 2340
 ctgtgcgccg agcgtgccgt acgcatcctg gaggcggccg ggctgctggt cgcggggcgc 2400
 50 ttcaggcacc ccgcgatgc gtccgcgata ctgacggca tgccggcca ggaacggacc 2460
 cggctgcacc ggcggtgccc acggctgctg catgacaccg gggcccggc gctggacatc 2520
 55 gccggcagc tgatcggcgc cggcggggcg cccgaccccg aggcgggtccc cgtcctgccc 2580
 gaggcggccc agcaggcgtt ggccggcgac gacgcggcaa ccgccatccg gtgcctggaa 2640
 60 cttgcccacc gggcggccct ggacaaccga cagcacgtcg ccgtcatcgc ggacctggcc 2700
 cgtgccgaac tgcgggtgaa cctccccgcc gccacccgcc acctgcggtc cctgctggcc 2760
 65 ccggcgcggg accgcacca gcgctccgcc ggtgtgctgg ccgtgatccg gcgccatctg 2820

ES 2 334 755 A1

ctgtggtcgg tcgaggagcg gcaggccgtc gaggcgctgc gggcgccggg tccgtccggt 2880
 gccggggagg accggcagct cgcggccgag cggcacctct cccgggtgtg gctgggctgc 2940
 5 accttcccgt ccttggtaga ggagttaccg gcgtgcccggt cggagtcggc gcccgacggc 3000
 agcacccccg ccaccatcgc cctcaatccg gagctcctgg cggcgacgct gctgtccacc 3060
 10 gcgctccggg acgaggacgg caaggacgtg gtggcggacg ccgagcacat cctgcagaac 3120
 tccgcgctca gcgaccacac cttegagatg ctggccttcg cgatcctggc gctgttccac 3180
 15 gccgaccggc tggacaaggc ggcggtctgg tgccggagtc tccaggcaca ggcggtcgcc 3240
 cgcggggccc ccacctggca ggcggtgttc gccgcgctgc aggcgcagat cgcgctgcgg 3300
 20 cagggagagc tgtcggcggc cgaggagcac gccgcgcgcg cgtgcggct gatccccggg 3360
 cggatctggg gaccgttcgg cttectggcc tccagcgcca tggcgctcgc ctgcaccgcy 3420
 25 atgggcaagg acacggaagc ggcggaccag ctgtcgggcc cctgcggga gaccgccttc 3480
 gactcgtgt acggcctgta ccacctgca gccgcggac agcaccactt cgccaacaac 3540
 cgtctgcagg cggccctggg cgacttcctg gcctgcggcg agctgatgac ggactggggg 3600
 30 gtggacgtcc ccacgctcgt accgtggcgc tccgcggcgg cggaggtcct gatccagctc 3660
 ggggaccggg cgcgggcccg cgaactcctc gacgcgcagc tggcccggcc ccgcgcgaac 3720
 35 ggcccgcgcc tccggggcac cacgctccgc ctgctcggc cgaccgtcga actccagcgg 3780
 cgcccggcgc tgttgacgga ggcggtggag gagctccagt cggcgcacaa tccgtacgaa 3840
 40 ctggcccggg cgttggccga tctcggtagc gcgcaccgtg cgtcgggtgc cgcggggcgg 3900
 gcgcggatgg tgtcccggca ggcgtggaac gccgcccggc actgccaggc cgagccgctg 3960
 45 ctgcgccggc tcaaaccgac cggcgggtgcc gaggaggttg accggccgct gcgtgtccag 4020
 gccggccccg ccgacatcgc ctcgtgagc agcgcgcagc ggagggtggc caccctcgc 4080
 acgtcggct acaccaaccg cgagatcagc cgcaagctgc acatcacggt cagcacggtg 4140
 50 gagcagcatc tgacgcgggt gtaccgcaag ctcaatgtgc ggcaccgcac ggagatcccc 4200
 tcggacctgg acctggtggt ggacagccgg cgggtggggg ccgaacggcc ggtgggctga 4260
 55 caccctggcc caccggacgg ggcggcgtac ccgcgggta cgcggccccg ttgccgttca 4320
 ggcgcggggc gcgcgcagat gctcggccag ggtgagcggg gtcgggttg cgaagacgtc 4380
 60 ggcgagcctg acccgtacgc cggccagctt gccgctgcgc tgtgccacct tcgcggcgag 4440
 cagggaatgg ccgccagct cgaagaagt ggctgcggg ccgacgtcgt cccgttccag 4500
 65 gacgtcgttc cacagctcga ccaggtccgc cagcagctgc ccgtcggcgt catcggcgcc 4560

ES 2 334 755 A1

5 ggtggtccct ccggcggcgg cccggegetc cagctcccg c aggtccggcc gcccgctcggc 4620
 ggccgtgggc agcgcgtcca ggaccacgaa ggagcccgg t cggcggcgg ccggcagttc 4680
 10 ggcgcccgatg cgcttgcgca gccggtccag gagctgcggg t cgtcggggg cggcgaggaa 4740
 ggcgaccagt ccgcccgggt cgggtgctgt gcccttcgc agcaccacgg ccgcccggcg 4800
 15 cacgcccgtcc tccgaggcca acagggcctc caggcggctc agttgaaccg ggacgcccgtg 4860
 gacggtgacc cggcgggtccg cccggccgag gatctccagc gtgccgtcgt agccgcggcg 4920
 20 ggccagttcg ccggtgcggc ggtagggccc gtgctgcggg tgtgcgccgt cgtgcccgtc 4980
 gtcggcccg cggcgggacg tggccacgag gcacagctc cgcgcacgc cgggcagcgc 5040
 25 ctcccggccg ccggcggagg ccacgaacct gcccgctccc cgggcgcgga ccgcctctc 5100
 gtaccgggtc cgcagcggg tgcggtcggc gtcgggtgcc acctcgatct ccgccacggt 5160
 ccggtccgcc gcctcaccia ggccggacag cagggcgtca tagcgcgta ccagcggccc 5220
 30 ggcgtccgcc tcggcgagcg cctcgggtgcc gtggaccacg cgcagggaga gggctctccg 5280
 cgtcgcgaga acgttcagtt ccaggtcgaa ctgacagta cggactcgg cgggctccgt 5340
 35 gcgggccggg gtgctgcgca aggccaggcc ggcgctccc ggggcgggga cgtagttgaa 5400
 cacatggcgg aagagcgagc cgcgccagga cgcgccggc cgggcgacct ccgcgagcag 5460
 40 ggcgtcgaag ggggcgtccg catgggacag ggcgccgaag aagacgttcc ggggtcgggt 5520
 gacgagcgc cggaacgact cgcgggggtc caccgccgtc cgcagcggca ggggtgtgac 5580
 45 gtggtagccg atggcgtccg ccgcgccgtc gccgcggacg ttgacgggcg tgcccagcagc 5640
 gaggtcgggg ccggcggcgt gcgcggccag cagcaggtag taggcggcga gcagcaccac 5700
 50 ggcctcgggg gcgcgcagtt ccttgcccag cttgcgcacc gccgcggctc ccccgggct 5760
 gaggggtgtg tccagcctgc cgcgggccag cgtgggccc gcggggttgt ggcgggtgcc 5820
 55 gcagtcctc tccagcgcgc cggggtcgaa gccggccagc tggctcgcgc agaagtcggt 5880
 gctctcgggc cgagggggcg gttcgtccag caccgggacc gggccggcgc cctcgtcggc 5940
 60 cgggtacggc tgctcgcgc gcagcaccgc tgcgtacgcc cgggccaggg agcgggtgaa 6000
 gacgcccgc gagacggtgt cgaagaccag gtggtgcacg acgaagcaga gcacgtcgtc 6060
 gtcgccgtc gcgaggagg ccacgcggat cagcgggccc ccgtcaggg cgaacggcgt 6120
 65 ggcggcgaag gccgtcagg cggcctgcgg cccgtccgc gagggcgtga tctcctggac 6180
 gtccaggtc gtcccggcg ggcgagcac cgaggcggc agggtgtcgt cggcggcgtg 6240
 gaagacggtg cgcagggcgt cgtggcggc taccaccgc gtcagggcc tccgcagggc 6300

ES 2 334 755 A1

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

cgggcggtcc agccggccgc cgatccgcag ggccgcccggg acgttggttg cgcccgcgtc 6360
 gggtagagc cggtagagca tccacagcga ccgttccttg ggggaggcgg tgcgcgctgt 6420
 ggccccgctc gagagtgaca tcgcggttg tccttccttg ctgtgtgtga cgtgcggttg 6480
 aggtgcgggg tgggtcagcg gggagcggtc agcagctcgg tcaccgcccg gccgacgccg 6540
 gggtagcggg ggatgtcag gtggtcagtg tcgaactgga tctcgcggcc ggcgaggtcg 6600
 gcggccgggg tcgagtcccg tgagctgacg gcggtgcccc gcgccagac gcggctgggg 6660
 tccacctgcc gggcggcgac caggtagcgg acgaaggaga cgaaggtgtc cgacagttcg 6720
 cggcccagct cgacgtccag ttcgctcggg acgaaggcgg tctccacgac ctctcgaac 6780
 atccgggagt accgcgcccc cagccggtcg aagtcgtcgt cctcggcgaa cagccggtgc 6840
 gcctcggcct tgcagtggac gacctcgtcc tcggtgagga tggtagcgtg gtggtcagtg 6900
 acgttgacga agtcatgccg gaggttgacc gagaccggca cggaggggtc gaacatcagc 6960
 accgcggggc gctcggcctg gatecggccg atctcctcgg ccagcggcggc cgcgaagacg 7020
 ctgcccacgc agtagcccat gacggcccgg acgtaccggc cggactccgt gaccgcgcgc 7080
 atccagcggg ccacgtacgc ggcgcccgcc atctcggctc cctgcccag cgcgggctgg 7140
 gtggtctccc agacggtccg gtccgcgggc aggttgggga cgatgtcgaa gaagctggac 7200
 tcgcgccggc cggtaggagc gtgtagcagc gccagcacca gttcgcgggg gccgcccgtc 7260
 tggagcacct tccagccgtc cggggcggcg ggggcccggc cacggggtgc gtccgacgcg 7320
 ttcagggatg tattcacgag ggcctcatct gtgggagttc gtcggcgtgc cgcgggatc 7380
 ctgcccgggc gtcaccgggc ggcgaccagg aacgggaatt gactgctcgt caattgcagc 7440
 cgcgcgctgc gcaactcggc cggggtgggg gtggcaccca ggtccgcgag cagctgccgg 7500
 atcgtgcgct cgcgctcagc ggcgtcgtac agggggcggg ccgcggcggg cggcttgggc 7560
 gcggggaagg ccgtggtggc cgcgcctcc tggtagccgc cgtccggtg ccgggtccag 7620
 cggcgctggc gggcggcgt gtggcgggtc acggtgtcca ggaacgcgcg gtcgcgctcg 7680
 gcctcgggtc ggcgcggccg gccggcccgg cccaggtaga accacagcat cggcgagcgg 7740
 tccatcagca gcaggtgac cagctgccag cgcgtcgggt ccggcagcgc gtcatagcgg 7800
 gcgcgcagct cgcgctccgg caccgggacg tcccactggg tgctgtcgt gacctggctg 7860
 aaggcgttga cggtagggct ctccagggcg agggccgagc cgtccgccat cgcgcgcagc 7920
 tctcagcgg agtagctgtg ttcgagggga ctcatccaac tgcggccca ggccgcctcg 7980
 tcggtgtact cgaacatctc catcttgccg ccgagcagcc cgtcggccgg tacggactcc 8040

ES 2 334 755 A1

cccagcccgc gggccagcgc gagccgctcg ggcagctccc ccacctggtc gatgccgatc 8100
 agggtgagcg ccttctggaa ggcgatcadc tcctggcggg ggtagggtgtt gtagaccatc 8160
 5 agctccagca cggcgtccgg ccgcagggcg gcggccagcg accgcagaca gaccgacggg 8220
 tccgggttgt ggtggatgac gccggtgcac aggacgtagt cgaactgctc gcggtacgcg 8280
 10 gccttcgtca gcccctcgtg acggagcgtc aggttgctga cggcgaggct gcgggcggtg 8340
 gcctgcaca gcgcgagggg gttctcggag gcgtcgggtc ccaggacgcg ggcgccggg 8400
 15 aagcgcaggg cggatgatcag cgcctggttc gtgccgcagc cggcgacca gatgtcggcg 8460
 tcgacgggga cccggccgcc cgtgtcgtcg cccacgtcct ggcacaggaa gcgggtgtag 8520
 20 aaggccgggt cgtccagcgt ggtcagctgg tgcggcgacc aggggtaggg gaaggcaccg 8580
 tagaaggagt tgagggtctg gccctcgtgg tcccgcgcg ccggttcggg ggcgctgggg 8640
 ggctgggtgcg tcggtacgcg ctgctcggac acggctgtta cgaccctccg ggttcggttg 8700
 25 cgtcgeccac ctgcgcgcgc ggggcgcgcg gagggcgggg gtgtgcgggc ggggaaaggc 8760
 ggtgcgtcac gagggggccg ccgcggtccg ggcgccggg tccggcggcg cgggaagggtc 8820
 30 cgcggcccgg cggagccgct cgtagagcgc caggcagtcg ccgtagcggg gcagcagccc 8880
 ggaccgcgcc gcctcggcga gcccgggcgc ccgcgggtcc ttctccgaga cgtgcaggtc 8940
 35 cttcgccggt ccccagtcga tggcgaggtc cgggtcgaag gggtcgaggt cgatctgggt 9000
 gcccggtagc aacgggggtg agcacaggta ccccacgcag gtgtcgtcgg tgagggcgag 9060
 40 gaaggcgtgt cccaggccct cggcgaggta cacggccgcg ccggactcgg cacgcagcac 9120
 ctggctctgg tgccggccga aggtgggcga cccctggcgg aggtcgacga tcacgtccag 9180
 45 tacggcgcgc cgggtggcagg tgacgatttt ggcctggccg ggcggggtga gcgtgccgtg 9240
 gatgccgcgc agcaccocgt gtgccgagac ggagaagttg gtctgggcga cgggtgaaggg 9300
 gtggcccgcg tggtcggcga gttaccggg ccggtacgcc tcgtagaagc agccgcggga 9360
 50 gtcggtgatc ttgtcggggg acagcagcag gccgccctcg atgctcagtt cgcggtaccg 9420
 catacgaact cccggtcga ggcgctgac tagtccgtca tctcctcggg caggcccggg 9480
 55 aagacgccga tccagaagg gctcccggtc accgtgtcgg agttggccag gtccccacg 9540
 acccggtgcg gccggtcag gtaggcgggg tggcgggtga ggttgccgct gaagaagcgg 9600
 60 cgggtgccga tcttgccggg ctccaggaag tcggtgagct ccttgacctt gaacgagggc 9660
 tcgggcagca cggtgagggc gaagccgaac cagctggggg cgtgcacctc ggtggcccgc 9720
 65 ggcagcagca gtccgggcac gccctccaac ccgtcccga ggcgctgcca gttgcggcgg 9780

ES 2 334 755 A1

5 cgggcctcgc cgaacgcggg gagcttggcg agctggctca gccccagggc ggccctggagg 9840
 tcggtggact tcaggttgta cccgacgtgg gagaagatgt acttgtggtc gtagccgtgc 9900
 10 ggcagcgtgc ccatctggta gtcgaaccgc ttgaagcagg tgttgcctc gcccggttcg 9960
 caccagcagt cccggccccca gtcccgcagt tgctcgacga tccgggagag cacgaggttc 10020
 15 gacgtgagga cgctgccgcc ctccgcccgtg gtgatgtggt gcgccccgta gaagctgacg 10080
 gtcgccaggt ccccgaaggt cccggtgagc tgcccgcggt aggtcgagcc cagggcgctc 10140
 20 cagttgtcct cgacgaggaa caggtcgtgc gcctcggcga gttcggccac ctccgcccgc 10200
 gcgaacgggt tgcccagcgc atgcgcaacc atgatcgcgc gggtgccggg cccgatcgc 10260
 25 tcggcgatcc gctccggggg ggtgttgtag gtccccagct cgacgtcgac gaagaccggg 10320
 accatgccgt tctggaggat ggggttgacg gtggtcggga agccggccgc cacggtgatc 10380
 30 acctcgtcac cgggccgcag cccgcccgtcc tccagctgcg gtgaggtcag gcccgacagg 10440
 gccagcaggt tcgccgagga accggagtgt gtcaggtgcg ccttgcgcag gccgagcgc 10500
 35 ttggccagct cccgctcgaa cccgcccagc ctgaccccgg ccgcatccg catgtccagc 10560
 gccgcctcga ccagcgcgac cccggtcgtcc tcgtcgagta cggccccga cggccagatg 10620
 ggggtgacct ccggtgtgaa tccccggcgt tcgttctcct ggtggtagcc gcgcacctgc 10680
 40 tccaggatcc gcgccttget gtcggtcacc gcctcttctt catttctctg cccccggcc 10740
 ggacgcgtac ggcgggtcgc cggcccgcag ccacagacac cgcagggagt cgtccagttc 10800
 45 tctgctcggg cgcagccca gtgcccggcg ggcgaggggt atgtcgagcc gctgtgcgta 10860
 agcgggtccg cccggtgccg cccggacggc ccccggtcgc tgccgttcga cgagctcggc 10920
 50 gggccggccc ctgaccgcca gcagcccgcg gaccaggtcc cggcgccga ccgaggtgcc 10980
 ccggccgatg ttcacgacgg gtacggcggc cggcgccggc gggcccgga ccacggcctc 11040
 ggccacgtcg gtggcgtcga cgaagtccg gcgggcggtc agcgggcca gccgcaggac 11100
 55 ggcggggggc ccgtcgcgcc gtgcccggc cagcgcggc gcgaccccgc ccagcaggtc 11160
 ggccgggggc agtccggcgc ccacggcgtt ggagatgcgc agcaccgtcg cctccagcgc 11220
 60 gcctcccgc gccgcgcca gcacggcctc gctcgcctgt gccttggctc gtccttagcc 11280
 ggagaccggg cgcagcgcgc ccgcctcggg gaccgggccc tcgccaggg gcggtccgta 11340
 ctctggacg gtgccgagct ggagcagccc cggcgccggg ggcagcccgc gcaggacggt 11400
 65 cagcagggcg tcgacgagga ggacgttgc gcgggccatc tctcctcgg acgcggcccc 11460
 caccgcgcc gcggcgttga cgaacagctg cggggcggtc cgggtcagga cctcggtcag 11520

ES 2 334 755 A1

cgtgccgggg tccgcacccg gcacgtccag cgccagcatg cgcgccgccc gctccgggcc 11580
 gccggcccgc tgcccggcct cccccgagcg ggagacggcg gtgacctgcc agcccgcgcg 11640
 5 gtggaaggcg gcggtgaggt gccggccgag gaagccgctg ccgccagga ccaggacgcg 11700
 gcgggcccgt cggggggcgt cccgctgctc gcggccggtc accggcccgg ctcccgtcc 11760
 10 gtcaccccgg cggcgcggcg gatctcctcg atcagctccg cctggcgcgg catcgtccc 11820
 tgcccggcgg ccgtttcacc ggtgcgtacg gcgcggacga aggcggcgag ggtgttgacg 11880
 15 cactggtcgg cggcgggggt ggggaggggt tcggtgccgt cggcgcggtc cagccggatc 11940
 tctccgacgt ggtcggcggg cgggggtgaag gcgcggtcga cggtgatccg gccggtgctg 12000
 20 ccgagaatct cgtagcgact cacataggcg tggtcgaggc cgaacgtaag cgcggccacc 12060
 gtgccgtcgc cggcgaccag caacgcgctg cccccgagt cgaactcggc cgccecgctg 12120
 25 gtgcgcaggg ccgcgccggc gacccgcagg tccgggccga ggaagtactg ggcggcgcgc 12180
 agcggatagc cgcgatgtc cagcagcgcg ccgccccca gctccgcgga gagccggatg 12240
 tcgcccggcg gccgcggggg gacgggtgaag gcggcgggtga acgtctgcgg caccocgacg 12300
 30 gcgccgtcgg cgacgagccg gcgtaccctg tcgtgccgcg ggtggtgcac gaacatcacg 12360
 ttctcggcca gcaccgctc cgaggcggcg gccagcgcgg tcagtccggc ggtctcggcg 12420
 35 ctgctcgtgg tgagcggctt ctccggcagg acgtgcttgc cggccgtgag ggcgcgccgg 12480
 atccactccg ggtgcagggc cgggggcagg ggcaggtaca cggcgtcgat gtcgtcgcgt 12540
 40 gccagcaggg cctggtaccg gccaccggg gcgcagccga aggtgtcggc gacctgccgg 12600
 gcacggggcg aatcgcggct ggcgacggcg gtgagccggg ccgccgggggt ccggagcagg 12660
 45 gccggcagca cccggcgcgg ggcgatgtcg gcacagccca ggacgccgaa gcggagcggg 12720
 ggttcacggt gctgcggatc ggccacggtg ctcatcccag ggtgtgcagg cacgccagca 12780
 50 ggctgcgggc ttcgacattg acgtggcccg cgcagcggac gaaccgggtg agttgttcca 12840
 ccgtcatcca cacgtgggtg tccggcacgt cgcgctccgc gtcggggccg gcctcggcga 12900
 tcacatagcg ggtctcggcg tgggtgaagc gtccgccctc ctccggaatgc acggcgtcga 12960
 55 agcgcacggc ggacggcggg gcggtgcgga tccggtccag gtacgggggc cgttcggcgg 13020
 ggtcgtcccg gtcgtcccgg ccggggaagc actgcacggt cgggcccac tccaccgct 13080
 60 cgaagggtgcc gggctcggtg tgggccttga ccagcacatg cggcacgccc tcgagccgcc 13140
 ggacgaggaa ggcggccagt ccacggcccc tgggggccac catgggctgg gtccagtgcg 13200
 65 gcacctcacg gccgccggcc tcgacgtcga caccgatgac ggtgaacggg ccgccttgc 13260

ES 2 334 755 A1

5 ggtgcgcgag gcgcccgtcg cggactctccc agtcggccag gtccgccagc ggaacccggc 13320
 gctgcaccag ggggttcgcg gtccgggcct cgggtgaacca gctgcgcaga tacgcggtgt 13380
 10 cgtgccgtgc gcggccgtcg ggcgcggggc ggaagaagcc gtcggtcccg gccgttccgg 13440
 cggccgggtg ggtcggcggc atgccggaca ggacgggtgc ggagtccatg ttgacgaggt 13500
 15 tgtcgggtgtg cagcagggag cggagtccgg ccagttcgac ccaccggaag tcgtccagga 13560
 cgggcacgtc ctctccggt tccacctcga cgatcatggt gcggttgccg ttgccgagga 13620
 accacgcgcc ctgttcggac tgcaggacgt ccagcaggac ccggccgcgg cggggcgcgg 13680
 tgaagtgctc caggtagggg acgcggttgc cctggtggac gcgggtgtag ttgctgcggg 13740
 20 tggcctggac ggtcggcgag agctgcagcg tgttgatggt gcccggtcc atcttcgct 13800
 gcatcagga gtacggcacc gtcccgaacc gcttgacgag gatgccgagg atgccggtct 13860
 ccggctgcac gatgaccggc tggtctcagc gggcccggcc ctcttcgccg acgtacgtcc 13920
 25 ggagcccctc gaccgtgaag aaccggccgc tgcggtggac gaggttcccg gtgtcctcgt 13980
 ggaaccgcca gccgtcgagc cgggtccagcg cgaggggccc taccgggtgc tcgtgggcgg 14040
 30 ccttgcgggc ctccaaccac tcttgaagg cgggcgcccg cggcgggacg gcggtggtgg 14100
 tcatccgccg cccccgaggc ggacgggcag cgagtgcagg ccccgcacca ggggtgctggc 14160
 35 ccgccagtac agctcggccg gctcggccgc cagctccatg tccgggtagc gttcaaggag 14220
 ttggcgggaag gcgatctgcg ctctcaggcg ggcgaggggc gcgccgacgc agtagtgat 14280
 40 gccgtggccc aaggccaggt tgcgccggg cgcgcgggtc aggtcgagcc ggtccgggtc 14340
 ggtgaagcgc tcgccgtcg gattggcggg caccagtga acgaggacca gttccccggc 14400
 45 ggggatgcgg acgcgtcca cctcgacctc gtcggtggtg taccggaacg tggcgtgctt 14460
 gatgggcccct tcgaaccgca ggaactctc gaccgcgttg ggcagcaggg ccggtatcgtc 14520
 gacgagggca cgcagcttg tgccggtcgc cagcagatgg aggggtgccg tgcgatcag 14580
 50 gttggtggtc gtctcgtgtc cgcgcaccag cagcaggaac gccatcggga ccagttcgtc 14640
 gtcggcgagg cggtcgccct cgtcgcgggc ctggaccagg gcgctgagga tgtcgtcctg 14700
 55 cggctcggcg cgcttggccg cggtcagctc ggtcaggtag ccgaccatcg acgcctgggc 14760
 ggcggcgacc tctcggcgg aggggcccga gaccaggcgc tgggaccagc gcgtgaagtc 14820
 60 ggcccggtcg gcctcgggga cgcagagcag ttgcagatg acggtgaccg gcagcgggaa 14880
 ggcgaactcc tccagcaggt cgacctgtc gcgcccctc atggcgtcca gcaggccgct 14940
 65 ggtgatgtcc tcgatgcgcg gccgcagccg gtccacggcg cccggggtga acgccttgtt 15000

ES 2 334 755 A1

gaccagtttg cgcagccggg tgtggtccgg ctggtcggag tggagcatgt gccgggagag 15060
 5 caccgcgccg aacgcgccgc cggcgggtgtc ggtgccgtgc cgggcgaaca gcgcgctggt 15120
 gtgtttgagg tcggtgctca gccgggggtc ggtcagcgcg gcccgaccg cggagtacgt 15180
 gctgaccacc cacaccggca gcccgccgaa gagcggtagc cccttgggga gcgtggtgcg 15240
 10 gtgcaccggg ccctgctcgc gcagccgccg gtagaccgcg tgcgggtcct gcatgaagtc 15300
 ggcgtccgcc aaggcgtccg cgaccggtgt ccgctcgtc atcgcggagc cccccggcc 15360
 15 gcgtcgggtgc cgcccttggg gccgcgcacc gcgacggtga tctcgtcgac gagcatggcg 15420
 gcggggaagg cggcggggtc cggcgtgcc ggcgaccgc gcccgccgg gctgccgatg 15480
 20 atgatggcca ggcacaggtg gcccggtgg ttgaagagcc agccctccg ggtggtgtcc 15540
 tcgggggtca gcttgaggta ggggcgggcg tcgatgtgcc aggtgacggt gtccgggtcg 15600
 25 cgggtccaga ccatggagta ggtgtggaag ccgctcgtca gcggtgcgcc gtccacggtc 15660
 gcgccgtgtc cgccgatgcc gcaggagggc agctggtcgc aggcgggga gtgcaacgag 15720
 ccgtggacc ccgtcgggtt ggagccgagc acctcgaaca cgtccatctc gcccgcccg 15780
 30 aaccagcggg ccagttcggc ctcaccgggc tccgggtgcc gcatcgggtt gcccagggc 15840
 cacagggcgc agtccaggcc gggccccggg gcggtgcgga cccgcgcctg gatgcgcagg 15900
 35 gctccgccgc tgggcggcag caggtcctcc cggcggcttt cgagccaggc agccgtgaag 15960
 ccgcccagag cgctcggggt ggcggtcctc gccagccggc cggcgcctc gagcgcgcga 16020
 40 tgaccgctgt cgtcggcatg cgtctcgacc ccggcgccga agggcgggc ggtgcgcgtc 16080
 agccagcgtc cggcgtcggg cggggagccg gccgggccc tgaagtcgtc gtgcaacagg 16140
 45 acgcgccact gcgtcgcgga aaaggtgcga tctttgggat cggctgtcgt catcggcctc 16200
 tcgcagcgat agcgtacctc cgtgcattca ccggactcac ggtatgccg gcgcccattg 16260
 50 gacgtaacc ctagcccccc tgactaacc ctagattccg ggtattgaca tcgctgctag 16320
 tgtcggcgac acatcggggc agcattgtgc gcggccgctt tgcggcaccg gcacgagaga 16380
 caaccttat tcgggggct aatgcgggcg ctgttcatgt tcctgtccg cttcagccat 16440
 55 atctctccgt ccattccgtt ggcctgggca ttacggtcgg ccgggcacga ggttctgtac 16500
 accggaaccg gtgaacggac ccgagtggtc gccgaatcgg ggctctccat ggccgatacg 16560
 60 gccccggagt cggacgtgga agcggtcctt gtgaaccgcc ccggaactca gcaccaggcg 16620
 cccggagaaa cccaagagga aagcgaccgc atagccatc ttcggggat gttcgacccc 16680
 65 gcgaagatta tcgacgcgcg ggacgcggca cgtatcggc aaactttcgc gggttttgcc 16740

ES 2 334 755 A1

5 gcactcaccc tggacggcga tctggaaatc gcccggcgcct ggcgtccgga cgatcatc 16800
 catgagccgt cccatatacg agccccctg gtggccaccc ggctcggaat tccccgggtg 16860
 10 cagctggaga ttcatactga gggcgtggac cgcttcttcc acccgcagtt cccccgggtg 16920
 ctggccgggc accacggcgt acccggcgtc gaaccccccg cgtcgccct cggcatggcg 16980
 15 ccgcccagcg tcgtcccgcc cgagcccacg gcccggccga tgcgtatct gccgcacaac 17040
 ggcggcggga tctcccggga ctgggtgacc cggcctgccg gacgcccccg ggtgtgcctc 17100
 20 acgctgggca cggtggtccc cggcgtggaa ggggtgggcc acctcaagcg ggtggtgcac 17160
 gaagcggccc gttccggcgc ggagatcgtg ctggcggctg gcgacagcga cctgtcggcg 17220
 25 ctgggcgacc tccccgcaa cgtccgccc accggctgga tcccgtgca cgaactcctg 17280
 ccgacctgtg cagccgtggt gcaccacggc ggcgacggta cgacctcac cgcctggcc 17340
 30 cgcggcgtac cgcagctgat cgtgccgcac ggcaacgaac agctcctcaa caccaaggcg 17400
 gtggccggcc gcggggtcgg catcggcgtc gagctggacg ccttcaccac cggtcacctc 17460
 tcggcgctgc tggaggacgc ggcctaccgc gccgcccgcg aggaggtgcg tacggagatc 17520
 35 gaggcgatgc ccgccccggc ggacaccgtg cctccctcg tacgcctcct gtccctgacgg 17580
 cccggaccgc cccgagcttc ccgaccgcc cgcctgtcc cgtcgggtg atcgtcccca 17640
 40 gcaccgtgcg gcgtgccccg gtacgccgcg caccacgacc cggaggaatc atgaaacgag 17700
 ttgtcctcgg cctcggagcc gcggccctgg ccgttgccgc gaccgtcggc gtggcgggtg 17760
 45 ccgacccccg cgggcccgcc gccccccgac cgtccctggt ggtgcaggag cagatcaccg 17820
 acatcgcgat accggcggac gcgaaggtgg gcaccccgtt caccagttac gccgacatca 17880
 50 ccgacaccgc ccggaagaag atcggtgaga ccggcggcca gtgcgccatc gtcaaggccc 17940
 acttcgaggg ccacatgtgg gcggcccagt gcaccagcat gtggaagctg cccggcggcc 18000
 55 agctcagcgt gagccagctg ctgcccttcg acaccgtcac cggcggcgcg ccgaagaagg 18060
 cccgttcagg ggcggccgcc gactacgcct tcgagggcgt ggtcaccggc ggatccggca 18120
 agtaccgcgg cgcggcggc gaggtccgct tcagccaggt ccaggacgcg cccagtggat 18180
 60 tcttcgggtt ccgggaggag ttcacccttc gcccctgagc gccccctccc cctcccgaac 18240
 ctcaccggcc gcaccacgc cgggcccccg gcccctcag caccaccgg agtaaaggca 18300
 65 catgagccag ctgccgccct cccccggaa gcacctcgac agccccgca cccgcgccgt 18360
 tctgcgcatc cagcagcaga tcgtctccgc ggcccgcgac catctgcgcg cgtcggctt 18420
 cgtcagctg ctgcccccc tcatcggccc ggccaccgac cccggcgggc gcggcgccaa 18480

ES 2 334 755 A1

gcaggtcgac gtegactact acgggcaccg ctacaagctg atgaccagcg cgatcatgta 18540
 caagcaggct gcgctgctgt ccttcgacaa gatcttctgc gtggcgccca acgtccgtct 18600
 5 ggagccgccg gagacctgct cgacccaacg gcacctcgcc gaattccacc agttcgacgt 18660
 ggagatcgcg ggcgcccggcg cgcaggacgc gatgggcgct gccgaggacc tcgtccgtgc 18720
 10 cgcggtgctg tcggtcaccg agcagctgcc cgcggacctc gacgtgctcg gccgggacct 18780
 ggacgccttc gccgacctgc tcgcccagcc attcgaccgc ctcacccacg ccacggcggt 18840
 15 cgccgagctg gccgtcctgg gacacgagca gaaccggac gccgagatcg actgggaggg 18900
 cgaggcgatg ctgtcccga aggccaccgg cccgttcttc gtcaccagct acccgaagg 18960
 20 ctcgcgcggt ttctacgacc gcgaggacc cgaagtgcc gccaccctgc ggaacttoga 19020
 cctgctggcg gccgaggggt tcggcgagct gatcagcggt gccgagcggg agttcgacca 19080
 25 cgcgcgatc gtcacgcgga tgcgggagac cggcgagaac cccggcaagt accagcactt 19140
 cctggaggtg gcccgggagg gcattccggc cagtgcggg ttccggcatcg gcatcgagcg 19200
 cctgaccgcg tacgtgtgcg gccctggacc ggtctgggag gccaccgct tcccgaagat 19260
 30 ccccgcgctg gtgtcgttgt gaccggcggc agcgggctgt ctgcccggg gttcccagag 19320
 gcagcggtgc gcgagcgggc acgttcgggc accgcgcgg ccttcccgc gctctccggc 19380
 35 tacgggcaca cgctgctcgg cgcggcccc ggcgcacccg aggcgggcgc cccgtacggc 19440
 acgcccggtg agctgctgga gaccgggcgc ctggtgccgc cgggtgtcat gccgcgggg 19500
 40 ctggagaagc tcatcgagct gggccgcgag ccccagcact ccgatgtcga cctgaccacc 19560
 gacatcggcg gcttccaggc cccgctgcc ctgtacgtct cggcgctcgg ctcgaccgc 19620
 45 gccgcccggc acggcctcgg caccgcctc gcccggcagg cgggcagcct cggctctgcc 19680
 ctggtcatcg gggagaacgt gctgcccgtc agcggctacg gacggcccgg caccgcgtcc 19740
 50 gacggcggcg ggaacgcgc cggcctgctg cgcgcaccc gccgctacgc cgacgaactg 19800
 cccgacggcg tcggcggcat cgcctgacg cagagcaccg aggacgccga cgcgaggtg 19860
 tggaacctg tgacagoga cccgcacgtc cagecgtgc tggcgtccgg gcggctggc 19920
 55 ttcgagctca aggtcggcca gggcgccaaa ccgggcctgg gccggatgac cctggtggac 19980
 gcggcggagg cggaccggct ggcgatcgc taccgggtgc aggacaccct cggcgagaag 20040
 60 ggcgacgtgc tgcgctgcag tgcgcccggc accgtcaccg aggagatcct gcgccagcag 20100
 atccgcttca tgcgcagcaa ctatccgcg gtccgggtgt gggatgaagct cttcccggc 20160
 65 cgggacgtgg accgggccc gccggtggcg tggcaggccg gtgccgacgc ggtgaccgtc 20220

ES 2 334 755 A1

gacggcgccg agggcggtc cggtgggca ccgcacgct tcctcgacgg cgtcgggctg 20280
 ccgctggcg agtgccctgc ccgatcgt gcggggccgc acccgctgct ggtcagcggg 20340
 5 ccgatgtggg agggcgccg ggtggccagg agcctggccc tgggcgcccg cgcggccggt 20400
 ctgggcccgg ccgcgctgct ggccgcccac gaggaccgg acccgggct gatccgctg 20460
 10 accgcctgcc tggagctcga actgcgcctt ctggtcagcg cgttgggaaa gtacgcggcg 20520
 gccgaactgg ccccgaggga cctgtggccg cagccggccg ccgagcggcg gccggaccgg 20580
 15 acgacgagg agccctcgt agcaatccgt tcgaggagta cgacggcggc catgtggtcc 20640
 tcacggacgc cctgggccc caccgcctgt ggcccgcgg catcgccgta cccgcccgt 20700
 20 ggtcgggtgc ccacggcacc gacagccgg agggctgcct ggcgcacatc gagcaccact 20760
 ggaccgacct gcggcccacc gggcccgcg tggagcgggc gcccgccggg gcgtgcgtgc 20820
 acgagctggt cgaggcgcag gccgcgccc ctcccagcgc cgtcgcctg ctccacgaag 20880
 25 ccgacgagct gacctacggc gcgctcaac agcgggccc cgtctcgcg caccggctgg 20940
 tggggctcgg cgtcgcaccg ggcacgctg tcggcgtcca tctggagcgc ggcttcgaca 21000
 30 tgggtggtgc gctgctggcg gtgctcaagg cgggcggcgg ctacaccatg ctcgaccgc 21060
 agttcccgg ggaacggctg gccctgtccc tggaggacac cggcgcccg ctgctcgtca 21120
 35 cctcgcggcc gctgagcggc cggctgacgg gcacgaccac cctgtacgtc gaggacgagg 21180
 cggcgtccga cgcccccgc ggaacttg ccaccgggg cggcccggag gacgtcgcgt 21240
 40 gcgtgatggt cacctccggc tccaccggcc ggcccagggt tgtgatgtcc ccgaccgcg 21300
 ccctgaccgg cactatctc gggcaggact acgcggggtt cgggcccgc gaggtcttc 21360
 45 tccagtgtc cccggtgtcc tgggacgct tcggcctgga gctgttcggt gccctgctgt 21420
 tcggcgcgcg ctgtgtgctc cagtccggcc agaaccggga cccgctggag atcggcgagc 21480
 tggtgccgc gcacggggtg accatgctcc agctctcggc gagcctgttc aacttcctgg 21540
 50 tggacgaggt gccggaggcg ttcgagggg tgcgctacgc gatcaccggc ggcgagccgg 21600
 cgtccgtccc gcacgtcgc aaggcccgc gggaccacc ggcgctgct ctcgcaacg 21660
 55 gctacggccc ggccgagagc atgggcttca ccaccacca cgcggtcgt gccggggacc 21720
 tgtegggcac cgcctgcgg atcggcgtgc ccctcgcgg caagcggcc tacgtcctgg 21780
 60 acgacgacct caaacccgc gcgaacggg cgtgggcca gctgtacgt gcgggcggc 21840
 ggctggcca cggctatgtc agccgcccg cgtgaccgc tgaacggtc gtcgccgatc 21900
 65 ccttcgcgg tcggggcgg gagcggatgt accgcaccgg cgatctggcc cggcggcgg 21960

ES 2 334 755 A1

cggacgggggt gctggagtac gtggggcgcg ccgacgacca ggtcaagatc cgcggcttca 22020
 5 gggtcgagcc gggcgaggtg gaggcgcggc tggtcggcca ccccgcggtg cggcaggcgg 22080
 cggtgctggc ccaggactcg cggctcggcg acaagcagct ggtcgcgtac gtggtggccg 22140
 agcgggcgga cgcgccaccg gacgcggcgg agctgcgccg gcatgtggcc gaggcgctgc 22200
 10 ccgcgtacat ggtgccggtg gagtgtgtgc cggtggaaga gctgccgcg acgccgaacg 22260
 ggaagctgga ccggcgggcc ctgaccggca ggggagctg agccgcagcc ttccgcaccg 22320
 15 gacagccacc ggggtgggtg caccggaagg agccggtccg cgcggcgggc cggctccttc 22380
 ggtgtcggtg ggcggcgcg ccccggaacg gcgcgggtg ttcgccgtcc ctggccgtac 22440
 20 cccccggctc acagtcccgc gcggcgcttg agcggctccc accactcgcg gtgcgtgcgg 22500
 taccagtcca tggtlccgc cagggcggag tcgaagtcgc ggtgcggcgc gtaccccagc 22560
 25 tcggtgogga tcttcgtcca gtccaccgag tagcgcgggt cgtggccctt gcggctccgcg 22620
 acgtggtcca cccgtccca gccgcgcgcg caccctcca gcaggcggcc ggtcaggggc 22680
 gtgttgaca gclccgtgcc gccgccgatg ttgtagacct cgcggggcg gcccttggtg 22740
 30 cgcaccagct cgatgcctg cacatggtcg tcgatgtgca gccagtcgcg gatgtgcagg 22800
 ccgtcgcctg acagcgggac ctgcttgccg tccaggaggt tggtagcaa cagcgggatg 22860
 35 agcttctcgg ggaagtggtg gtggccgaag ttgttgagc accgcgtgac ccgtacgtcg 22920
 aggcctggg tgcgccgta ggcagcgtg atcaggtcgc tggacgcctt ggcgcggcg 22980
 40 tacggggagt tggggcgac ggggtggctc tcggtccagg aaccggtgtc gatggagccg 23040
 tagacctcgt cggtcgatat gaggacgaag gtgccgaagg agtcctgatg gtgcagcgc 23100
 45 gcgtccagca gggctcgggt gccgacgacg ttggacatga tgaagtcgga cgcgccggcg 23160
 atggagcggc cgacgtgta ctccgcggcg aagtgcacca cgggtgcgtg gtccgcgacg 23220
 agcttgcca ccagcccggc gtcacagacg tcgccgcgca cgaaggtgaa ccgcgggtcg 23280
 50 tcccacacgg tggcgagggt ggcggtgttg ccggcgtagg tgagcttgc cagcaccgtc 23340
 agccggcgc agtcgcggc accgggcgtg ccagcagcg tccggacgta gtgcgagccg 23400
 55 atgaatccgg cgcctcccgt gaccaggatg ttcatgacgc gatctgcacg gtgctgtggt 23460
 cgcagaggac gaggcgggtg gtgcgggggc cgggcgcggc cgggctgacc tccacattgc 23520
 60 gtccgatcag cgaggcggcg atgcggcgca ctccgglgat gcgggtctcc ggcaggacga 23580
 cggagtactc gacctcagc tcgtcagacc ggcagcgcct gccgatggag gtgaacggac 23640
 65 cgacgtagga gccggtgate cggctgtccg cgcgatcac gaccgggccc acgatgcgtg 23700

ES 2 334 755 A1

agccgcggat ctgggacccg gectcgacca cgaccocggcc gatgatctcg ctgtgctcgt 23760
 5 cgaccagccc gtccagcctg ggttcggcgc lctccaggac ggtgcgggtg acctccagca 23820
 tgtccaccac gctaccggtg tccttcagat agtcctcgat gaggggtggag tccaccgcc 23880
 gcccggcgtc gatcagccat tgcagggcgt gggtgatctc cagctcgccc cgcggggagg 23940
 10 gctcgatggc ccgcaccgct tcgtggacgg ccggggtgaa caggtagacg ccgaccatgg 24000
 cgaggtcgcct gcgcggctgc tccggcttct cctccagccc cacgaccgc cgtccgggc 24060
 15 cgagctcggc cacgccgaag gcgccgggt cggccaccog ggtcagcagg atgtgtcgt 24120
 cgggccgttt gacctggaag tccgccacga gtccgggtgat cccgccgag atgaagtgt 24180
 20 cgccgaggtg catgaggaag tcctctccc ccaggaagtc ccgggcgacc agcaccgct 24240
 gggccaggcc gagcggcgcg tgctgcggga tgtaggtgac cttcaggccg aatctcgatc 24300
 25 cgtccccgac cgcgcgcgag atctccgccc cgggtgtccc gacgacgatg ccgacgtcga 24360
 tgatcccggc acgggcgatc gattccaggc cgtagaacag cacgggcttg ttggccaccg 24420
 gcaccatclg cttggccgag gtgtgggtga gggacgcag tctggtcccg gtcccggcgg 24480
 30 ccagcacgag tgetctcacc ggtcttcgac cgccttccg cgcgggcgcc cgcgcagctc 24540
 gccgtacggg tcgccgtcga aggtgcggcg cacataggac agggcactca tcagctcgcc 24600
 35 ggaggtgacc ggccggctgc ggccggcccc gaccagcggg gccagcggga gcgaaccgac 24660
 gtcggccccag cgcagccggc cgtcgcggtc cagatagctc cggctgcggc cggcgttgtc 24720
 40 cgggtggagg cagtagggga tgtccagcag cccgcgcttg aacgcctgca ccagggccccg 24780
 gccgatgtcc ggccgcggct tgagcaccgc gtcgatgagg gcgtacgctt cggcgtgcac 24840
 45 ctgggagtcg tcgtcggcgc cggccggggc ctccgcgcgg tggcggcggg cgggtgcggc 24900
 cgcgtgttcc agcgcggcga cgttctcggc gaccgtgggg atgcggtcgg cctcggcctc 24960
 50 ggtcttgacg atgagccgtt cggtccggt ggcccgggcc agccgcgtgg cctcggcggag 25020
 cagcgcgccg gcgccgtccg cggctcgcgg gaacagacc atgtaggcgt agaccacgat 25080
 gtgcacgtcc gcgtcgggca gcagccgcgc gcacaggacg cgcagcgcgc ggaccgcctc 25140
 55 ccggtcctgg ccgggggtgg tctgctgggc gtagctcacc gaaatgctgc gcacgccgtg 25200
 gcgggtggaag aacagcgcct ccaggacgct gagcgcacc agctggccgg gcgggcacag 25260
 60 clgcccgagc atgcagccgc cgaaggtctc caggtgcggc cgtacgcccg gccgcgcgg 25320
 ttccggcgaag tcctcgcagc accgcgccc a gctgtcgacg gacttctcca gcggcgtgcg 25380
 65 gccgtagggc aggcagtagg agaccggctc gccctcggtc gccgagagcc cggcggcgg 25440

ES 2 334 755 A1

cagggcgggtg aagatgtggc cgggatcagc cgagccgtgc cggacctgta cggggaagtc 25500
 5 gtcggcccgcg atgcccgcga ggacctgcgc ggtggtctcc cgtgggtgcg tcgagagggg 25560
 gtagccgttg agcgcgatgc ccgcgcgag ggcgtcgcgg gccgcccga ggtcgcggac 25620
 10 gcgggtgtag ctgtcgacgg tgaggggtgcc cacggtggtg gccgcggcgc gccgggtggc 25680
 cagcagtccg gcccgcatcc gcgcgggatc gctgaatccc atgcgcgggt ggacgacgag 25740
 15 ttcgccggat gcggcccggg ggcgtacgaa ctgcgcaag ccggtggaat taccggccgt 25800
 cccgtcttcc gccgtgtgcg acggaacacg gaattcgacg gtcatgacgc gactcgttcg 25860
 aagacatgac tcagatagcg ctogaattcc ggtacggcgt cgggcccgtc ggggaacacc 25920
 20 gcgtcaaate cggcgtccag cagccggtcc gcgcgcagac cgtcccgcgc tccggatate 25980
 ccgagcttcc gcccgatcac catgcgggtc cgggcgagcg gcgggcgccg gcgcagttgg 26040
 25 gcgatgacgc gcaggccgtc ctgatatecc tgcccgttca cgtgctgat gaccaccatg 26100
 tccggggcgc ggtccaggca ttcggcgacg agcagttcat cgggtacgca ggcaccgaga 26160
 ttcaccacct cgaaacctgt ctcttcagc agcagttgaa gatagacgag gttccaggtg 26220
 30 tgggcgtcgg aagcgagact gctgacgatc accactccgc tgtgccgtgc gtcgtcgcac 26280
 gcgcgctcca ttgccttgcc catccacca cccgaatag tcggactcgc aaaacctgtg 26340
 35 tgtcgcttcc cgcaggctag cccgcggaaa gagcgcccca aaaccctac agcccctatc 26400
 tgctgaggcg cgcaggggtg ttggcccggc gcccgcgggg caccgggagg gcggctccgg 26460
 40 gcccgctccc gcagggcgga cgcgacggcg cggtcgcgcc ccgggaccac acctccgtag 26520
 gggcaaccgg gtaagtctct taaccgggtt cagttatgct gtgcgggtca accgcccggc 26580
 45 gctccgtacg gcgtacggac gacgcagacg cagcacagca aggcggtcac tgcggaagg 26640
 tcgcatcga tgacgtcata cgcccaggac gcgtacacc ccgactcccg cgcggcgat 26700
 gccaccgggc tgagcgacga actcgcgag gagcggcggg acgtcgccct gtgcccggagc 26760
 50 gcgatgacce ggcaggtgga ggacgcgggc ctgcaggtca ccgaggggca ggacgtctcg 26820
 ggcgacggcg cgagcgcgga ggcgctgggc cggtatctgc gcaccgcgc acgggacatg 26880
 55 gcgcaggagc cggacagccc gctcttcttc ggcggctgg acttcgacga cgcgcggag 26940
 accggggacc accgcccgca gcgctactac atcgggcgcc gccgggtctc ggagcaccgg 27000
 60 gccgcgccgc cgctggtcgt cgactggcgg gcgcccgtct cgcgcacctt ctatcaggcg 27060
 agcgcacctg aaccgcaggg cgtcgcggtc cgcggcgct tcggctgggc accgctgagc 27120
 65 agcggcgagc cgaaggacct gacgggcatg gaggacgagc acctcgaccg gcaggaggac 27180

ES 2 334 755 A1

gtgccggccg gggcgagccg gatcgtccg gcccagatcg agcgcgccg caccggcccc 27240
 atgcgcgaca tcgccgccac catccagccg gagcaggacg acctggtgcg ccgcgaactg 27300
 5 gccgattcgg tgtgcatcca gggggcaccg ggcagcggaa agaccgcggt cggctctgcac 27360
 cgtgcggcct acctgctgta cacctaccg cagcggctgc agcgcagcgg tctgctgac 27420
 10 atcggcccca accagacgtt cctgcgctac atcgcgccag tgcctccggc gctcggcgag 27480
 atcgacatcg cgcagtgcac ggtggaggac gtggtggccc gccatccggt gcaggccgtc 27540
 15 gacggcgaac tggcggcggc cgtcaagcag agccaccgga tggcggccgt actggagcgc 27600
 gccctgtaca gcagggtcac cgcggtcccc gacggcatca ccgtcccgga cggctcctac 27660
 20 cgctggcggg tgtacggcga cgagttgagc cgcacgtcgc aggaggtccg cgagcaggcg 27720
 ccgccgtacg cggtggggcg cgaacacgtc cgctcgcggg cgggtctcgt ggtgcaggag 27780
 caggccgagc gccgggcggg cccaagaac atgacctgac agcgggaagat cggccgctgc 27840
 25 cgcccggctg cggccttctt ggacgccgtg tggcccacgg tccgggcgga ggaggtggtc 27900
 gccggtctgc tgggcgatgc cgaggcgtg gcccgggcgg cggacgggct gctggacgcg 27960
 30 gacgagcagg cggcgtggt gtgggacagg ccgccgcgat cggtaagag cgccaagtgg 28020
 tccgtccagg acatgctgtt gatcgacgag gtagccggcc tgatcgagcg gccccggcagc 28080
 35 ttcggccatg tggctcgtga cgaggcccag gacctctccc ccatgcagtg ccgggcgac 28140
 gcccgccgca gcggtctcgg ttcgctcacc gtactgggtg acctggcaca gggcaccgct 28200
 40 ccgtgggcgg cgcgctcctg ggccgagcag ctggcgcac tgggcaagac ccaggggacg 28260
 gtcaccgagc tcaccaccg cttccgggtg ccggccgccc tgatgtccct ggccaaccg 28320
 45 ctgctgggcg cgctcgacgt ggacgtgccg ccggcccggc cctgcgcca ggacggcgag 28380
 ttgtcggctc gccgggtacc ggacacgctg tccgcgacgg tcgaggccgc gcggcaggcg 28440
 ctgacgcagg agggggccat cgcggtgatc accgcggacg ccgaggcggg gcggacggcc 28500
 50 gaggcgctgc gggcggcggg cctggaggtc gccacctccg aggacgtcgg tacggcggcg 28560
 cggtcgcgg tctgcccggc gaaggctcgt aagggcctgg agtacgacca cgtgatcgtc 28620
 55 gtggagccgt cggccatcgt ggcggccgag ccgcgcggtc tgcaccggtt gtacgtggcc 28680
 gtgacgcgtg cgggtctccg cctcgacgtg ctgcacgcgc acccgtgcc ggagccgctg 28740
 60 gccggctgac gcgacaggcg aaaggagcac gccccggccc cggggcgtgc tcctttatgt 28800
 gacgcgcttg cgtgacgtgt atgtgacgcg cttgcgtgac gtgctcgtgt ggcgtgcggc 28860
 65 ctcaggcgggt gcgggctgcc gaggggccgg cgagtcccca ctccagcagc gcgaaggcat 28920

ES 2 334 755 A1

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

ggtcggcgtc ggcgaccgcc tgcgggtaac tgccgtccgc cgtggcgccg tcgacgatcc 28980
 gctgccagtt ggcgcgggcc aggatgcgct gggcggcgac gacctgaccg gccagcagcc 29040
 ggggcgtgac gtcggcgggc ccggcgtcca gtgcctcggc cagcgcctgc gccagcgctt 29100
 cctcggcgcg gctctggtac tgcaccacgc gggtgagcag gctgggcgtg gagtacacca 29160
 gaccgtggaa gtcgaggacc tcctgctcgt cgttcaggcc cgtgatgggg tcgcggcggg 29220
 ccagcccgtc gacgaagtgc tggcgcaggg cggcgagcgg tgagacgccg gagcggcgct 29280
 cgcgcacgat ggtgcccgcc accgtctcgt ggtcggcgaa gcggtgcacc accaggtctt 29340
 ccttggtcgg gaagtacttg aacagcgtcg gcttggacac ctcggccgcc gccgccacgt 29400
 ccacgaccga gacctggtcg aaccctgtct ggaggaacag tgagatcgcg gcgtcggaga 29460
 tcgcctgccg cgtccgctgt ttcttgctct ccttgagccc catcggctcg tctcgtcttt 29520
 ccaccctgc accctaacac gaggcttacc gagtcaagga ggtgaccagg tttacatctt 29580
 gactcggtta agcaattggg tttactgct gctaccgcag tccggtgccg cgcggcctg 29640
 cgtcaacgag cgcggaaaga cgaaagagga ggcacatgac gcaagcgacc gcggcctcga 29700
 ccacgaggca ggcgcgcttc cggcggcggg gcctggcggg gatcgggatc gccagctga 29760
 tggcctatgct ggacaccacg atcgtgaaca tcgccttcc ctgggcgcag cgggccacgg 29820
 gcatgtcggg cgcggaccgg caatgggtga tcaccgccta caccctgcc ttcggcggac 29880
 tgctgctcct ggcgcggccg atcggcgacc tcacggggcg caagcgggcc ttcgtcatcg 29940
 cggcgcggcg attcaccgcc gcctcgcgg cggcggcgcg cgcgcggacc gccgcgatcc 30000
 tggcggctc ccgcgccgca cagggactct tcgcgcgct cctgatcccc gcgacctcg 30060
 cgatgctcac cacgacgttc accgagcccc gggagcgcgc caaggcgttc ggcgtcttca 30120
 gctcggcggc cgcggccggc ggagcgtgg gtctgctctg cggcggcgtg atcaccctaat 30180
 acctcgactg gcgctggtgc ctgtacgtca acgtcccat cggggtcctg gtggccgctcg 30240
 gcgcctggct gctgctgcc ggtctgccg cccagcgggg cgtgcggatc gacgtccccg 30300
 gcgcggctgct ctccagcggc ggcatggtgg cgtcgttcta cggcttcagc gaggccgcgg 30360
 acgagggctg gggctcgggc cgggtggtcg gcctgctggt gccgcgctg gtgctgctga 30420
 ccgccttctg ggcgtccag gccaaagtcc gcgatccct gctgccgctg cgggtgctgg 30480
 ccgaacgcaa ccgcgccggc ggcttctca ccatcgcgct ggccatggtc ggcatgttcg 30540
 ggctgttct gatcatgacc taccagctcc aggtggtcat gcactactca ccggcccgtg 30600
 ccgggctggc gctgctccc gcgaccctgg cgacggtgct caccacgacc caggtcaccg 30660

ES 2 334 755 A1

cccggctcat gccgagggtg ccgggtgaggc tgctggtggc gccgggectg ctgctggccg 30720
 5 cggccggact gttcaacctc ggccggctga ccccgagag cccgtacgcg tcgacgctgc 30780
 tgcccaccca gatcctgctc ggccgggac tgggcctggt gatgacgccc tgcgtcaaca 30840
 tcgagacgaa caaggtgccg cccggcgacg tcgggtgctg ctcggcgctc gtcagcacct 30900
 10 cgcagcagat cggcggctcc atcgggacgg cgctgctcaa caccatcgcg acgagcgtga 30960
 cggccaccgc cctggcctcc cggggcggcg gagccgaggc caccgaggag ggcaccgtgc 31020
 15 acggctacgc ggtggcgagc ctgtggggcg ggggatcct gctggtcacc gcggtcgtcg 31080
 cggcggctct gatcaaggtc gacctgcgga cggcggctcc ggccaaggcg ccggccgcgc 31140
 20 ccgccaagga ggaagtgcgc ccgggcacct gaccgcaggt caccacgagc cagcagtcgc 31200
 cgggttcccc cggcccagcg gctgccgccc gccgccccac cgttcctttg ccccgggtggg 31260
 25 gggccacat tctttccgtg gaggaagtgc cacatgtcag agaaccgggt ccgctcacgc 31320
 ctccggcagc tcgacggcgc ctcatgcag gaccgcatt ccctctacgc cgaactgcac 31380
 ggcgacggcc cggcccacca ggtcgtctcc ccgcccggacc tcccggctctg cggcggcctg 31440
 30 ccgggtgtggg tcgtgaccgg ctacgacgcg gtgcgcggg cgctcacgga cccccggctc 31500
 agcacogatc tgcgcaggac ggaccgctc ttcgcgcaga acgcaccgga cagcgacaag 31560
 35 cggggcgctt tctccgctc cctcgccacg cacatgctgc acagcgacc accggaccac 31620
 accaggctcc gccggctcgt caacagcgtg ttcaccacc gcgcccgtcga ggggttccgc 31680
 40 cccgacatcg agcgctcac ccatcaactg ctggacggtc tgcccgacga gggcgctcgtg 31740
 gacctcctgg accgcttcgc gtttccgctg ccgatcggcg tgatctgct gctgctgggg 31800
 45 ataccgcccg gggaggaggc agccttcagt acctggtcca gggcgctggt cggcgggtggc 31860
 acctcggaag cggccgcccgc cgcacggcc gaactgaccg gctatctgcg cgacctcctc 31920
 50 gagcgcaagc gccgcgacc gtcggcgat gtgctgtcca cgctggtggc cggccgagc 31980
 gacgaggacc ggctgagcga gaccgagctg ctgtcgatga cgtttctgct gctggtcgc 32040
 ggccacgaga ccaccgtcaa caccctgggc aacggggtgt tccatctgat ggggaccgc 32100
 55 gaccagtggg agaagctgct cggcgaccgg tcgctgctgc ccaccgggt ggaggaattc 32160
 ctgcgaatcg aggggcccgt gaagcacgcc acgttccgct gcgccacgga gtgcgtacgc 32220
 60 atcggtgacg tggacatccc cggcggggac ttcgtgctgc tgctcgtggc ctccgccaac 32280
 cgcgaccgc ggcggttcac ccggccgac gacctggacg tctccgcgc gaccggcggc 32340
 65 cacctggcgt tcgggcacgg catocaccac tgctggggc cggcgtggc ccggctggag 32400

ES 2 334 755 A1

gcccggatcg ccttcgacgc gctgctccag cggttccccg gcatggaact ggccgtcgca 32460
 ccgggcgagt tgcgctggcg gtccagcacg ctcatccgcg gcctccgcac gctcccggtc 32520
 5 cgtctgcacc gcgctgaga cgggccggag gcgggccgta cggtcgcct ccggcccgcc 32580
 ggcggcggtc agtcgagccg ctgtgcggcc agcagtgcgc ccaggacggc ggcgcggacg 32640
 10 atgtgggccc ggggtgtagag ctccctgccc atccacaggg gcggatgacg gtcgcccgga 32700
 ccgtgcgcga ggaggtggtc gcggccgcgc agcgcggcgc gcacggcctc ctggttcccc 32760
 15 tcggcccggg tgtccaggag gatccgcacc gogtacgcgg tctcctcgcg ggtgcgcgcc 32820
 cagtggcccc acgatccgtc gtcgtgctgg ttgcgcagca ccagcggac ggcccgcgc 32880
 20 accgtttcgg cggactgcgc gccggcatgc cgggtgcagg cgaggacgca gcgcgcggtg 32940
 gcgaagagcg gggaggcatg ccacttgccc gaccagctgc cgtccggctg ctgccgctcc 33000
 cccagccagc gggcgatccg ggtgaccgcg tcgcggtagc gggcggcgtc ggcgggggtc 33060
 25 tgctcggcgt agccgccgag cgcttcgagg acgtggcgtt tggtggtggt cgagggctgg 33120
 tgttccggga gggtgacat gaagtggctg cccgcgtcgt actgccacag gtagtggggt 33180
 30 tcttccgggg cgtccaggta ggcgagcgcc gtcaggacga tggcgtggt ctcggcctcg 33240
 taggcgaacc ccggtgcggt gggcgcgcgc gagcgtccga cgtcgggccc cagtccctcc 33300
 35 gccagcggcg cgagcagctc gacggggggc cccgcggtgg cgaggttgce caggatccag 33360
 gcccgttcgt agtacgtcag cgaggtcatg gcggggaccg gtccgccgag ccgggcccgg 33420
 40 gtggcgggta ggaagcgcac cgaggggtgg tccgggtcgg tgggttcgtc ggggccgagc 33480
 caggcccgcg tcgccgggc cgagcagccc acggccccgt cgacgggctg catttcgcgg 33540
 45 gcgttgaccg cgaccggccc gacgatctcc aggtagtggc cggccagcgg gttgcgccag 33600
 gcgtccgtcc gcaggctgcg cagtacggcg tcggtcatgc cgtgcggcag cggcagcggg 33660
 cgcagggcgg tgccggggag gccgggcggc ggggcccga accgtgcggt gatgtcctcc 33720
 50 accagggccc gaatgatcat gaagtaaacg accgtgggcg gcaccgcgca ctgctcgtc 33780
 ttggcgagta ccgcggccgc ggcggtcagt ccccgtacgg cggcggaggc gacggcctcc 33840
 55 ctcgggacgg gcaacgcgc ggagccgtcc cggccgagga gggccagcag ggccctgcacc 33900
 gcgctcaggg tggggaccag cgcatagccc tccgggcccg cccaactgcc gtccgggttc 33960
 60 tgctcgtcga ggaggaaggc gatccgcgcc gcgtggcccg ggagccaggg ggcagcgcg 34020
 gtcagcccgg ccgtctcgtg gacggagggg cccagcgcgc ccgtcggatc ccggcggacg 34080
 65 tcgtgcacca gcgcggtgat cagcggatgg aggtcctgtg cggtgggctg gttcacgccc 34140

ES 2 334 755 A1

gtgtcccctc ggtcgggttcg gtctcttcgg agatggtgag gtggtcgacg agcagcgcgg 34200
 acgggaacgc ggacgggtcc ggtgtgcccg gcagcacggg tccgccggg ctgccgatga 34260
 5 tgacggccag gcagaagaag acqggctggt ggaacaqcca tccctggggc gtggtgtcct 34320
 cgggtatcag ccgcaggtac tcacggccgt cgagggacca ggtgaggag tccgggtccc 34380
 10 gccgccagac gaccgcgtag gtgtggaacc ggtcgtctgag cgcgctgccg tcccggtgg 34440
 tggtagggcc gcccatgccg agggagggga tctggtggca ctccggggag tgcaccgcgc 34500
 15 cccagacgga gtcgggttcg gagccgagca cctcgaacac gtcgatctcg ccggcccgg 34560
 accacgectg gaccgggtcc tegtcccccac ggtggcgcag ctgggtgccc caggcccaca 34620
 tcgcgcagtc gaggccgctg ccggggggcg tgcggaccgc gccctcgatg cgcagcgcgc 34680
 20 cgcggggcg ggaacgaag tctcccgc ggtctcgat ccacgccgc cgtaccggc 34740
 cctcgggtgc gtcgggtccg gtcccggcct cgtacgtggc ggtcaggcgc aggtgcccg 34800
 25 cgcgctcgag cgcaggtgc ccggggtcgt cgggtgtctc ctccacgccg gcgccgaagg 34860
 ggctgccggt gacggcccgc cagcgtccg ggtccgggg cgcgccgcg tcccgcgca 34920
 30 aggtgtcctg ccagatgacc cgcagcgggt ccggggcagg tgggggcccg tgcgcggtgc 34980
 gctcgtctat gaagtccctt ccgggtgccg gacgggggcc gtcgacggtc gtcattgccg 35040
 35 cgcgcgcgag gtcgcagtc gtcgggcgac ggcggcgagg acgtccgcg accggtccgc 35100
 gaggaagaag tggccaccgg ggaagatctc gatgtcgcag ccgccggtgg tgtgaccgga 35160
 40 ccaggcccgc gcctcctcga cggtaggtg cgggtcggcg tcaccggtga gcacggtgac 35220
 cgggcagcgc accgcggcgt cgggcgggca gcggtgggat tcgatcgc ccgtagtcgc 35280
 45 gcgcagcgcg ggcaggatca tctcgacgat ctcggggtcg tccagcatcg cggggtcgg 35340
 gccgcgcagc agccggagtt cccgtatcag cgcgcgctcg ccgccgctgc tgaccggtc 35400
 gccgcggcgg caggagggcg cccggcggcc cgagaggaac agcgcgaggg ggcccgcgc 35460
 50 ggcgtcccgc tccatccgc gggccacctc gaaggcgcag atcgcgccca tgctgtggcc 35520
 gaacagtgc agcggacggc cggccagcgg cgcgagcgc tcgtgggcgc ggtcggcgag 35580
 55 ttccgcgagg ttgtcgatc cgggttcgcc gtaccgctcc tgacgtccc ggtactgcac 35640
 ggccaccacc tccacctgc gggacagcgc gcgggagacc ggtggtaga aggtggccga 35700
 60 gccccggcg tgcgggaagc agaccaggg cagcgcgccg tccggagccg ggtggtagcg 35760
 atggatccag ggttgccgc ggtggatcgc ggatgccgtc gcggaggtgg tcatgaaacg 35820
 65 ggctccttca gctgttcac ttcttcgagc aggtacgtgg cgagggtgc cgggtgtggg 35880

ES 2 334 755 A1

cagtcgtaga tcagggtcgg cggcagctcc actccgggtg ccgcgaccag ttggttgcgc 35940
 agttcgacgg cggtcgatgga ggcgaagccg atgtcgagga agtcgtcgtc ggcgccgacg 36000
 5 gaccgcgggt cggcatggcc gagcacggtg gcggagcggg cccggaccag ctccagcagc 36060
 agggccggcc gctggtccgc cggcagtcgc gccaggcgcc gccgcagctc ctccggcgtc 36120
 10 cagtcgcccg gcccgggtgg ctgccccggc gcgtccccgt cccggccgta cgggtcggcg 36180
 tgtgcccga acgcggcctg taccggcggg agttcgcgga acagcgggct gatgcggccg 36240
 15 gcggggcagc cggcgacgta ccgctcccag tccacgtccg ccacgatccg gtcggtgccc 36300
 ccgcccgcgt cgaggatccg gtgcagcgcg cggacggccg cggccggggg cagcggggtg 36360
 20 agtccgtcgc ccgtggccgc ccgctccgtg gggtcggtcc cggcccacgg ccccaggcg 36420
 accacggtca ccggcagccc cgactcccgg cggcggggcg cccaggccga gaggtggcg 36480
 tcggcggcg cagcggccgc ctgcccctcg gcgccccagg taccggcggc ggaggagcag 36540
 25 acgacaaagg cgtccagggc gtcgtggtcg agcagttcgg ccagggtgctc ggcgcccgcg 36600
 acccgggccc gcagggtgtc ggccaggacg gcgcgcgggg tgccgctcgg cggggccggg 36660
 30 tgcggcgttc cggtcgtgtg cacgaccgta cgcaccggcc ggccgctcgc ggtcagcga 36720
 tcgagcagcg cggccagcgc cgcccggtcg cgggtgtcgc accgggcgac ggtgacctcg 36780
 35 gctgtcaact cggccagttc gtcggcgagt tgttcggggc tgtcgggtgcc gggcggtgcc 36840
 agcagcacca ggtgttcggc accggcgcgg gccagccagc gggcgagggtg cgggcccctcg 36900
 40 ggcgtcgtca cgtcggtgag cagtgccgta ccgcgcgtgg tccaggcggg ggcgcggccg 36960
 gtggccggct gcggggccgg cacgagacgc cgggcgtacg cgccggacgg ccgcagggca 37020
 45 acctcgttct cgggctcgc gccggccgtt ccggtctccg tgagcgcgc gccctcactg 37080
 ttcgctccct tcgctcccc tccgatcgcg ccggcgagta ccgcacgcag ccgggcccgg 37140
 gcccgcacgt cgagggtccac aggcaggtcg accagaccgc cccagcggtc ggccgcctcc 37200
 50 cgggcggcg cccggcccag ccccaggtc tgcgcctggg cagggtcggc cggccggtcg 37260
 gagcggccga ccgatacggc gccgcgggtg gccaccagca ccggtgccct gccaccggc 37320
 55 acgtccccgg cgtcgagggc gcgcagcagt tccagggtga gggccgggcc aggggcgggtg 37380
 ccggggtgtc cgggcccctc cccctcggcg agccccagca gcgagagcac gccctcgatc 37440
 60 tgccgctcgc cggccgcacg gtgcagccgg tccgcgagcg aggcagcgc gcccgcgcg 37500
 cggtccccgt cgggtgtcgtc cgctcgttg cccgcctccc ccgcccgtc gaccaggacc 37560
 65 acctcggcgc cgcccctc cagcgcgcg accgtggccc ccaccagggc gtcgtccggg 37620

ES 2 334 755 A1

cggcggggccg gggcgacgac cagccaggtg ccggtggggg ccggcgcggt ggcacggtcg 37680
 5 gtcagcgggt gccaggcgag acggtggaac cagtccgcbc ccggttcggc gtcgcccggg 37740
 cccgccgcgg ccggcacctc ggcgcggccg tcgcgccagt cggacagcag cgcgagcaca 37800
 gccttcagcg agggctcctc gcgtgccgag tccacgtcca gcagggtggc cagcgcgccg 37860
 10 agatcgcggt ccgcgaccgc ccgccagaag cggtcctcgg gcgccccgtc cggccgtacc 37920
 ggcgcggggg cgttcggcgt ggcggaccgg gcggcgcggg cccccgcggc agacgggccc 37980
 15 gaccgcagcc agtagcggtc ccgctggaac gcgtacgtcg gcagctccac ccgtcgcgca 38040
 ccggtgtccg cgaatacgc ctcgccagtc acgcgcacgc cgcgcagctg gagttcggcg 38100
 20 agggcggtag ccaccgcccg gcactccggc cggtcctcgc gcaggctcgc cacggccacc 38160
 gcgtccgcgc tcggctctc ccgcgccatg gcggtcagta cggcctcgg ccccacctcg 38220
 25 acgaagggtg tcacgccccg gccggccagc gtgcgcacct ggtccgcgaa gcgcaccgcc 38280
 tcccggcgt ggcgcaccca gtactcgggg tcggccagct gctcgtccgt cgcggtgtca 38340
 ccggtgacgt ccgagaccag cgggatgcgc ggggcgtggt aggtcacctc gcgggccacc 38400
 30 tgccggaagg cgtccagggc cggatccatc agcggcgagt ggaaggcgtg gctcaccgc 38460
 agccggcggg tcctgcgcc cagcgcctcg aagtgcgcgg cgcgctcggc gacggcgc 38520
 35 tcggtgccgg agacgaccac cgcgcgccgg ccggtcaccg ccgcgcaggc cacctctcgt 38580
 tcgctccgg ccagcagcgg cagcacctcg tcctcggcgg cctggaggga caccatggcc 38640
 40 ccgccaccgg gcagcgcctg catcaccocg ccccggcgg tcaccagccg ggccgcgtcg 38700
 gccaggtcga acaccocggc gacatgggcc gccgcgagct cgcgatcga gtgcccggcc 38760
 45 acccgcctcg gcgcagggc ccagctctcc cacagccgga acagcgcgac ctgcagggcg 38820
 aacagggccg gctgcgcgta ctccgtacgg tcagcagcgc cggcgtccgg cgactcgggc 38880
 50 gccgcgaaca ccacctcgc cagcggccgt gccagccgcg ggtcgagggt ggcgcagacc 38940
 tcgtcaaagg cccgtgcgta gacggggaag gaggcgtaca gctccgtccc catgcccgcg 39000
 cgctgactgc cctgaccgga gaagaggacc gcggtcctgg ccgccggcgt cgcggttccc 39060
 55 cgcagggcgc cgggcgcgct ctccccccgg gccagggagg ccagcgcgc cagggcaccg 39120
 gcccggtccc cggcgacgac cgcggcgcgg tgctcgaagg ccgtacgggt ggtggcgagc 39180
 60 gagaacccca ggtccgcggc ggcggtctcc ggccgctcgg tgagcaactc cccagcgc 39240
 gcagcctgtt cgcgcagcgc cgcgggcgct ctggcggaga gcaccacgg cagcacgggc 39300
 65 gccggtccgc cgggtggtt ggggacgtcg gacgtgtcgg agcctgcgcc catggccacg 39360

ES 2 334 755 A1

gggggcgggct gctccaggat cacgtgcgcg ttggtgccgc tgatcccga gaggagaca 39420
 5 cgggcccggc gcggcctgcc ggtctccggc cagggaaacct gctcggtcag cagcgacacc 39480
 gcgcccgcgcg accagtccac gtgccgcgac gcccgggtcca catgcagcgt ccggggcaac 39540
 accccgtgcc gcaacgccag caccatcttc atcacaccac ccaccccggc cggggcctgg 39600
 10 gtgtgtccca tgttgactt caacgagccc agccacagcg ggtgttggtc ctcaggccgc 39660
 tgcccgtagg tggcgagcag tgccctgcgc tcgatggggc cgcgagcgt ggtgccggtg 39720
 15 ccgtgccccct cgaccgcgtc gacatccgcc ggcccggagc gcgcgtggtc gagggcctgc 39780
 cgaatgacgc gttgctgggc ggggccgttg ggggcggta gcccgttgct ggcaccgtcc 39840
 20 tggttgacgg cgctgccacg gaccacggcg agcaccggat gcccgttgcg ccgtgcgtcc 39900
 gacagccgct ccagcagcag cccccccacg cctcgcgcc agccggtgcc gtccgcgcgcg 39960
 25 tcggcgaacg cctgcaccg cccgtccggc gcgaggcccc gctgccggct gaaccgcagc 40020
 aaggccccgc gggtgccat cacggtcgcc ccgcccggga gtgcgagggc gcactcgcgcg 40080
 ctgcgcagcg cctgtgccgc cagatgcagc gccaccagcg acgacgagca cgcggtgtcc 40140
 30 accgtcaccg ccgggccctc cagcccggag gcgtacgaca cccggcccga ggcgatgctg 40200
 ccgcgcgtgc cgttgccgag gaacgcctcg acgtcctcgg gtacgtcgtc cagtccgctg 40260
 35 ccgtagtcgt ggtacatcac gccgggtaag acaccggtac ggctgccccg cagggcacgg 40320
 ggatccagcc ccgcccgtc gaccgcctcc cacgacgtct ccagcagcaa ccgctgctgc 40380
 40 ggatccatcg ccaacgcctc acgcggcgaa atcccgaaga accccgcata gaagtgcgcc 40440
 gcgtcgtaga ggaatccgcc ctgcaggag taggtcgtgc cggggtggtc cgggtccggg 40500
 45 tggtagagct cctcgggtgt ccagccgcgg tcggcgggga agtcggagat cacgtcgtg 40560
 ccggaggcga cgagctgcca cagctgttcc ggggtgcgga cgcgcgccgg gtagcggcag 40620
 50 gccatggaga cgatgacgac cgggtcgtcg tcggcctcgg agagcgagca cgcgggcggg 40680
 accgtggggc tgggcaccgg cgcgctcgcg gttccgcccg ccccggtgac ctcaccggtg 40740
 aggtgacggg ccagcgcctc gggcgtgggg tggtcgaaga ccagcgtcgc gggcagctgg 40800
 55 agcccggtcg acgcggtgag acggttacgc agctccaggc cggtcagcga gtcgaagccc 40860
 agctcgttga agggccgctc ggcgggcacc tcgtcaggcc ccgcatagcc caggatctcg 40920
 60 gcggtctgct cacagaccag gcgcaggccg gcctcttggc gctcgtcctc gggcagcgcg 40980
 cgcaggcgct gggcgaagga ctgcgccgga tccgcgtccg gggcctccgc cgcagcgcga 41040
 65 cgcaaggtct tcggcaccag cccgcgcagc atggccggta cgtcaccgga cccgtcggcg 41100

ES 2 334 755 A1

gctgcccgca ggcggggag gtccagccgg agcggcacga ggtgcgcctc ttccgtggcg 41160
 caggcccgct cgaacagcgc caggccgctc cccgtggaga gcccctggac gccggaccgg 41220
 5 ctcagccggt gacggtcggt gtcggtcagc tegtccgtca tgccgcccga ggtgtcccac 41280
 aggccccagc cgagggaggt ggcgggcagg ccgagcctc gacgtcgtg tgccaacgcg 41340
 10 tccaaaaacg cattcgccgc cgcataactc ccctgccccg gaccacccaa cgtccccgcc 41400
 gcagaagaaa acagcacaaa cgccttcaga tccacacccc gcgacacctc atccaacacc 41460
 15 accgccccgt ccacctcgg ccgcagcaca cccccaccc gctccggcga caacgacccc 41520
 accacaccgt catccaacac acccgccgca tgaccacag ccgaaatccg atgcgcagca 41580
 20 aacacccccg ccaacacacc acgatccgcc acatcacag ccaccaccac cgcacggca 41640
 cccaactcac gtacctcagc ggctagttgc tcagcagcac gacgcgacac caacaccaca 41700
 cgacgcaccc cacaggcact caccaagtgc cgcaccacca caccgcccag cacaccactg 41760
 25 gcacccgtca ccagcaccgc accctcgcgc cacacaccac cctgcgacc caccaccggc 41820
 acccgcgccc gaacaacacg aggcaccccac aacactcccc cagcaccgc aacctgcggc 41880
 30 tccccacacg ccaccaccgc acccaacacc cgcaaagacg cggccacacc accagcgcca 41940
 ccgcccgtgc gcgagtccac gcccggtcc gtggtgtat ccacgtccac cagcacgaac 42000
 35 cggctccgat gctccgactg cgcgcaccgc aacaaacccc acaccggggc gtgcgccagt 42060
 ccgggcagct ctctgtcgg tccggccgcg acggcccccc gggtgaggac gaccagccgc 42120
 40 gacgaggcga agcgtcctc gcccaggtac tgctgcacca gcgccagcac ccggtgcagg 42180
 gccgggtgca gctctcccga gcagggcacg accaccacgt cgggtacgga ggcacgcgag 42240
 45 gcgagatcgg cgtcgcgtac ggcgcggggc agtgcgggcg cgacctcggc gcaccagccg 42300
 tccgaccggt cgcctcgcgc agcgcctggg ccgtggccgg tgcccggtc gtgcgccatc 42360
 acccgtaac tcgtcgcctg ccgatcgagg ttctcgggtc caccggtgct ctcgatcctc 42420
 50 ctggtggcgc cgggtggccc ggtgctcccg gtggtcagcg gctgccaggt caccgggtac 42480
 aacgcctccc gtacggcgtt ccgtacgccc tccacctggc ccgcggtgac cggccgcagc 42540
 55 gccagcgagt ggaccgtggc gaccggcgcg cccgcggtgt cggcgacgtc cagggcgatc 42600
 ccggtaccgg cggagccgtc gccctcggcg gtgtcctcgg tcaggacggt cagccggacg 42660
 60 cgcaggggtc gcgcgcccgt ggcgtacagc cgtacgccac gccaggcga cggcatgcgg 42720
 gggcgcgcct cctcgtccgc cgcgcccggg gccaggccga cggctcggag ggcggcgtcg 42780
 65 agcagcgcgc ggtgcaggcc gtaccggctc gcatccccgg cgggtgcggc ctccgacggc 42840

ES 2 334 755 A1

5 agggccacct cggcgaacac ctcgtcgccc cgcgcgccagg ccgcccgcag cccttgaag 42900
 gccggggccgt aggcgacacc ggcctcgctg cctcgccggt accagccggc cacctccage 42960
 ggttcggcgc ccggcggcgg ccaggccgtc gcctcgaacg gccgcgacgg gagggcatgg 43020
 gccgcccgtg ccaccagggg gccgcccggg tgcccgcgtcc agggcgtgcc cgcggggtcg 43080
 10 ccgtcccggc gggagtgcac agtgagcgtg cggcgcccgg cctcgccggg gggcccgatg 43140
 agcagcctga gctgcagccc accgtcgggt ggcagcacga ccgggggtct cagcgtcagt 43200
 15 tcgtccagga cgtcgcagcc ggcccgttcg cgggcccgca gcgccagttc caccagggcg 43260
 gtgcccggca ggacggcact gcccagaacg gtgtgatcgg ccagccaggg ctgggcagcg 43320
 20 agcgacagcc gcccggtgag gaccagttcg ccggttccgg gagcctcgac gaccgcggcg 43380
 agcagcgggt gggcccgcgc ctccagcccc agggacgccg cgtcaccact gtgggtgagc 43440
 25 gggttcctcg gccagtaacg ctgcccgtgg aacgcgtacg tgggcaggtc caccgcgccg 43500
 cggcgcccggt caccgcgccg gagatacgcg gcccagtcga cgtccgtgcc gcgcacgaag 43560
 gccgcggcga cggcctccag caccgactcc ggttcggggc ggccgcggcg cagcgtcccg 43620
 30 gcgaacggcg agtcgcccgc cgacgccgcc ggcccgtcac cgagggcttc ctgcccctatg 43680
 gcgcacagca ccccgcccgg tccgagctcc aggtacgtac cgacgccgag atcgcgcagc 43740
 35 gcgcgggatg cgtcgcgaa gcgcaccgcc tgccggatgt gctgcacca gtactcgggt 43800
 gcgcacaact cctccgccgt ggccgtacgc ccggtcacgt tggagatgac ggggatgccc 43860
 40 ggcgggtgga agtccacggt ttccgcgagg cgcgggaagt cccgcagcat ggggtccatg 43920
 cgcggggagt ggaaggcgtg gctgacgttg agccgcttg tgccgtgacc gcggccggcc 43980
 45 agttcggcgg ccacggcgag gaccgcgtcc tcgtcaccgg acacgaccac ggaccggggc 44040
 ccggtgacgg ccgcgatgcc caccgggtcc tcctgtccgg cgagcagcgg ccgtacgtcg 44100
 50 tcctcgcccg cccggacgga caccatcgcg ccgcccgttg gaaggtcctg catcagcccg 44160
 ccgcgggcag cgaccagccg gcaggcgtcg gccaggtcga agacccccgc gacatgcgcg 44220
 55 gcggccagct ccccgatgga gtgcccagc agcgcgtcgg ggccagccc ccagcccctcc 44280
 accagccgga acagcgcgac ctgcacggcg aagagcccgg cctgggtgta gcgggtccgg 44340
 60 tcgatgcgcg ccgcgtcggg tgagtcgggt tcggcgaaca ggacgtcgag caggggcccgt 44400
 tcgaggtgcg gatcgaggtg ccgggtgacc tcgtccagtg ccgcggcgaa cgcgggactg 44460
 ccggcgtaca gctcgcgtcc catgccggcg tactggctgc cctggccggt gaacaggaag 44520
 65 gcggtccggc cctcgcggcg gcccgacca cgcaccaagg acggcgcggt ccggcccctcg 44580

ES 2 334 755 A1

gcgagggcgt cgagggccgc ggacagtccg ccgggaccac cggagtgcag caccgcccgg 44640
 tgctcgaagg cgggtgcgggt ggtggcgagg gcgagggcgg tcacgcgcgg gctgtcggtc 44700
 5 tcgtgggccc ccgccaggtg ggcgcgcaac cgcgccgctt gggcacacag cgcggccccg 44760
 gagcgggcag agagcaccca ggggacggga agcggacggg cgacgtcggc gtcgggtgtcg 44820
 10 gagagaggag cctccggttc cgcggacgcc gcccgttccg ccggctcctg gtcgtccggg 44880
 gcctgttcga cgatgacgtg cgcggttggtg ccgctgacgc cgaaggagga gacgccggcc 44940
 15 cggcgtggcc tgccggcttc cggccaggga acctgctcgg tcagcagcga caccgcgctt 45000
 gccgaccagt ccacgtgccg cgacggccgg tccaatgca gcgtccgggg cagcaccctg 45060
 20 tgccgcaacg ccagcaccat ctccatcaca ccaccacc ccggccgggc ctgggtgtgc 45120
 ccgatgttg acttcaacga gccagccac agcggctgtt gaccctcgcg ctgctgcccg 45180
 tacgtctcca gcagcgctg cgcctcgtat gggtcgccga gcgcgggtgc ggtgccgtgc 45240
 25 gcctccacgg cgtcgacgtc ggcgcaggtc agccgggcct gggcaaccac ggcgagcacc 45300
 ggatgcccg tgcgccgtgc gtcggacaac cgcctccagca gcagcaccct cagccctcgc 45360
 30 gagaggttcg taccgtccgc gctgtccgcg aacgccttgc agcggccgct ggacgccagc 45420
 ccgatgccct gccgcgcgc gaactcgtcg aacagcaccg gcgtggacat caccgcggcg 45480
 35 ccgcccggca gtgcgagggt gactcgcgcg ctgcgcagcg cctgtgccgc cagatgcagg 45540
 gcgaccagcg acgacgagca cgcggtgtcc accgtcaccg ccgggccctc caatccgagc 45600
 40 acgtacgaca cccggcccga cgcgatgctg cccgcactgc cgttgtaac atagccctcg 45660
 accgcgtccg gagagcggag tacgaggtcg gcgtagtcgt ggtacatcac gccgggtgaag 45720
 acaccggtac ggctgccccg cagggcacgg ggatccagcc ccgcccgctc gaccgcctcc 45780
 45 cacgacgtct ccagcagcaa ccgctgctgc ggatccatcg ccaacgcctc acgcggcgaa 45840
 atcccgaaga accccgcctc gaaatccgcc gcgtcgtgga cgaaccgccc ttcaccgcgc 45900
 50 aggacgtcgg tgttccagcc gcggtcggcg gggaaactcc agaccgcgtc ctgccccccg 45960
 gccaccagtc gccacaggtc ctccggagtc cggacgccac cggggaagcg gcagctcatc 46020
 55 ccgacgatcg cgaggggctc atgggaacgg tcgacgagtt cacggttgtg ctgccgcagc 46080
 cgcctcggct ccttgaggga ggcccgcagg gcggcgacga ccttctcgtc agggttggtc 46140
 60 atctggttct ccacgttccg cgttccgctt gcgctcaggc gtcgaagagg ggtccggagg 46200
 ggttggtgag gttggagggg gagggctctgc ccctggcgag gtcgctgtag gggccgggga 46260
 65 tcggggccgg ccgccggttc gagtcggcgc cggcgccggt gtcgggccgg ccggcccgtc 46320

ES 2 334 755 A1

agccgtcctt gccgtcgagg gcgaggctga cgaggtgatc gatgtccggt gcgccagcat 46380
 ccggtgcggt gttcgccgcc tcaggggaaga gcttggcccc caggtgggcg gcgacggcct 46440
 5 cgggctcgg atggtcgaac acgaggggtg ccggcaggcg cagcccgggtg gcgttcttga 46500
 gacggttgcg cagctcgacc gcggtcagcg agtcgaagcc cagctccttg aacggacggc 46560
 10 cgggctcgac cgccgccacg gaggcgtgcc ccagtacgga cgccacctgc gcgacgacca 46620
 gatcttccag cgcacccgcc cgctccgccg cggagacctt gctgagccgc tcctgcaacg 46680
 15 actccggccc gttcgccgcg cccccgccgt ccgcccggtt acggcggacc ggagtccgta 46740
 ccagcgcgct gagcagcggc ggcacggtgc cggacgcggc cagcgcacgc agcgcggagg 46800
 20 tetccagccg catcggcagc agcatcggtt cgtccgtcgc gcaggcccgcg tcgaacaggg 46860
 ccagcccttc ctgcgaggtc atcggagcga tgcccaccgg cgacatgcgg ttcaggtcgg 46920
 25 cacggccgag gtggccggtc agcccgtgc gctcctccca gaagccccag ccgagggagg 46980
 tggcgggag gccgagcgt cgacgccgct gcgccaacgc gtccaaaaac gcattcgccg 47040
 ccgcataact cccctgcccc ggaccaccca acgtccccgc cgcagaagaa aacagcacia 47100
 30 acgccttcag atccacacc cgcgacacct catccaacac caccgccccg tccaccttcg 47160
 gccgcagcac acccccacc cgctccggcg acaacgacc caccacaccg tcatccaaca 47220
 35 caccgccgc atgcaccaca gccgaaatcc gatgcgcagc aaacaccccc gccaacacac 47280
 cacgatccgc cacatcacac gccaccaacg ccgcatcggc acccaactca cgtacctcag 47340
 40 cggctagttg ctcagcagca cgacgcgaca ccaacaccac acgacgcacc ccacaggcac 47400
 tcaccaagtg ccgcaccacc acaccgcca gcacaccact ggcacccgtc accagcaccg 47460
 45 caccctgcc ccacacacca ccttgcgcac ccaccaccgg caccgcgcc cgaacaacac 47520
 gaggcacca caaactccc ccacgcaccg caacctgcgg ctccccacac gccaccaccg 47580
 50 aaccaacac ccgcacggag cccatacccg cgtccgactc cacgcccgag tccgtgcccc 47640
 agtccacggc cgtgtccatg tccgtgtcca tgtccgtgtc catgtccgtg tccatgtccg 47700
 tgtccatggc tgtatccacg tccaccagca cgaaccggtc cggatgctcc gactgcgccg 47760
 55 accgcaacia accccacacg gcggcatgcg gaaggtctag ctccgtttcg tcgggtgtgg 47820
 tcgagaccgc acctcgggtg agcacgacca gccgcgacga ggcgaaaagc tcatcgtcca 47880
 60 gccatgcctg caccactccg agaaccggc ggagcgcgtc atgggtggcc tcggcgagcc 47940
 cggcggcctc gcggtcccc gcgaggcacg ggaggaccac gacgtcggga acgtcgtgcg 48000
 65 gcgactgcga ctgggaggca gcgagagcgg ccaggtcggc gtggcaggac acggtcccc 48060

ES 2 334 755 A1

5 cggaacgctc cagcgcgctg accagaccgg ccacgtgtcc cgcggccgcc ccgtctgtga 48120
 cgtccgcccc ctccgcaactt cccaggacgg cccaatgacg cacgggagcc gcgctgccgg 48180
 ccgcccgggag ctggtgccag tccaccgcga acatcgcgtc gcgcacgggc gaactcggcg 48240
 10 ccctgagcga ctccggtggag accggcccgg tgaccagtga ctccatccgac gccaccggtg 48300
 caccctgtggg gtcggcgacc gtcaccgcga cgggtgcctg gtccagcggc gtgaccctga 48360
 cgcggagccc ggccgacccc gtccggtgga gcgacacccc gctccaggag aacggcagac 48420
 15 gcgcccgtcc ctccaccacg tcgggcaccg ctccgaggcc cagcgtgtgc agggcggcgt 48480
 ccagcagggc ggggtgcagg ccaaaggccg ccgcgtccgc cgctaccgcc tcgggcagct 48540
 20 ggacctcggc gaacagctcg tcgccgcgcc gccaggccgc ccgcagcccg tggaaaggccg 48600
 ggccgtatcc gtatccctgc gcggcgagcc ggtcgtagta gccctccgac ccgatcggtt 48660
 ccgctcccac cgggggccac accgccaggt ccgtcccggc cgggacgtcg gcggtctctg 48720
 25 cgacgccggc ggaggccagc gtgccggtgg cgtgccgctt ccaggggccc cgctcgtcgc 48780
 ccggcgcacg cgaatagatg ctcaaggccc ggcgctccga gtcgtcggcg gcaccgagtc 48840
 30 cgagtggag ggcgacaccg ccacgctccg gcacgatcag cggagcctcc aacgccagct 48900
 cctccacctg cccgcaacca acctcgtcgc cggcacgcac cgcaagctcc acaaacgccg 48960
 35 taccggcaa caacaccgtc ccggccaccg catgatccgc cagccacgga tgcgactcca 49020
 gcgacaacct cccggtgaac aacacctcat ccgaccggc aacctcaacc gccgccccca 49080
 40 acaacggatg gctcgcagtc gtcagcccgg cagccgccat gtcaccggca gccgaagcgg 49140
 aggcttcag ccagaagcgc tcacgctgga aggcataagt cggcaggtcg acgggcccgg 49200
 45 tgccttcacc tgcaaggaac ggcgctccagt cgaccggtac accggtgacg tacagctcgg 49260
 cggccgaggt caggaaacgc tcagcccac ctccgtcacg gcgaagtgat cctgtgacga 49320
 50 cggttcggt gtcggtatcg tcgagcgtct cctgaatgcc gacggtcagc accgggtgtg 49380
 cgctggaact cacgaacgtg gtgaaaccgt ccgcccagc cggccgaata ccggcctcga 49440
 actgcaactg atgccgcagg ttccgggtacc agtagggcgc atccaggatc tcggtgtcga 49500
 55 ggaaggcgtt ctccaccggt gagtagaagg ggacactgcc cgccctcggc cgtacgtcct 49560
 tcaggacggt cagcagctcc tgctcgatgg cctccacatg cggcgaatgc gacgogtaat 49620
 60 ccaccgcaat acgacgcgcc cgaacccccat cagcctcaca ggccaccacg aacgcctcga 49680
 cggcagccgc atcgcocgaa atgacggtgg acagggggcc gttgacggca gcgagaccga 49740
 65 gaccctctg cgacttcagt cggctcccga cctcgggttc aggcaaagcg atggacgcca 49800

ES 2 334 755 A1

5 tgccacccccg ccccgccagc tcgcgggccga tgacctgcga ccgcagcggc accacccgcg 49860
 ccccgctcctc caacgacaga ccacccgccca ccaccgcagc agcgatctcg ccttgagagt 49920
 10 ggcccaaaac cgcattctggc acaacgccca ccgaccgccca caactccgca agcgacacca 49980
 tcaccgcccc agtcaccggc tgcaccacat ccacccggtc caaccacggc ccctcggaca 50040
 15 caacctccag caaatcccag tcaacgaacg gagccagcgc ctccgcgcac cgccgcattc 50100
 actcggcgaa agcgggagac gacgcgatca actccgcgcc catcccgacc cactgcgacc 50160
 20 cctgaccagg gaaaaccaga accgtccggc ccacctcagc gaccgcacc tccaccacac 50220
 ccgcccggcg cacctcaccg cgagacaccg caccagcgc cccaacaac gcaccccggt 50280
 25 cgggtgccag caccaccgca cgccgctcga accgcgaccg cgacaccgcc aacgaccgcc 50340
 ccacctcaac cgggtcccag tccggcctgg caccgacgaa cgaccgcaac cgccccgctt 50400
 30 gcgcccgcaa cgcctccagc ccacgccccg agaccacca cggcaccaca accgccccag 50460
 aagcccccg ggcattccacc acaggcagct cctcgacctc cgcggccggg ggtcctcca 50520
 35 gtacgagatg tgcgttggtg ccgctgatcc cgaacgacga gacaccggcc cgccgcacc 50580
 gctccgggga cgacggccac tccgctcct ccgtcagtag ctccacggct cccgcccacc 50640
 40 agtcacactg gggcgccggc tcggcggcat gcagggttcg aggcaactgc ccttgttcca 50700
 gggccttgac catcttgatg accccggccg cgccggccgc ggctgggtg tggccgatgt 50760
 45 tcgacttcac cgaaccgagc cacagcggcc ggtcctccgc ccggccctgc ccgtacgtcg 50820
 ccagcaacgc ctgcgcctcg atcggatcgc ccagccgggt ccccgtagc tggcctcca 50880
 50 ccgctgccac ctccgacggc gacagacggg cgttggccag cgctggcgg atcaacgcct 50940
 gctgcgaggg accgttcggc gcggtgaggc cgttgctcgc accgtcctgg ttcattcggg 51000
 55 tgccgcgtac cacggccagg accgggtggc cgttgccggc cgcgtccgac agccgctcca 51060
 gcagcagcat ggcggctcct tcggccatgc ccatgccgtc cgcgtccgcc gagaacgccc 51120
 60 ggcaccggcc gtcgacggac agcccgcgct gtcggctgaa ctccgtgaag gaggtgggta 51180
 cggccatgac ggacgcgccc ccggcgagcg ccagcgagga ttctccctgg cgcagcgact 51240
 65 gcgccggccag atgcacggcg accagcagc acgagcaacc ggtgtccagc gtgacggcgg 51300
 ggccctccag ccccaggagg taggagacc ggcccggagg gatgctcgc gtgtttcccg 51360
 70 tgcccaagta gccctcgacg ccctcgggcg cctcctgaag acgcgagccg taatcgtggt 51420
 agctgacccc ggcgaagacc gcggtgctgc tgccgcgcag cgtctgcggg tcgatgccgg 51480
 75 cccgtctgaa cgcctcccac gacgtctcca gcagcaaccg ctgctgcgga tccattgcca 51540

ES 2 334 755 A1

acgcctcacg cggcgaaate ccgaagaacc ccgcatcgaa atccgcccgc tcgtacagga 51600
 agccgcccgtg acgggtgtac gtcttgcccc gtctgtccgg gtcggggtcg tagagcgact 51660
 5 ccacgtceca gccacgatcg gtccggcagct ccgagatcgc ctccgctccg cgtccagca 51720
 gctcccacag ctctccggg gaccggacct cgcggggaa gggcatgcc atcccacga 51780
 10 tgacgatcgg gtcgtcgtcg gacgccggaa gaacggccgg cgcgcggcg gccgtggccg 51840
 cggactcctc cgtaccgagg atctcggcgc gcagaaagcc ggcgaggacg gtgggagacg 51900
 15 ggtagtcgaa gatcagcgtg gccgggaggc gcagaccggt ggcgttcttg agacggttgc 51960
 gcagctcgac ggcgggtgagc gagtcgaagc ccaggctccc gaaggcccgg gtgggtgcga 52020
 20 cggcctcggg cgaggcatgg ccgaggaccg aggcggcctg ggcccggacc agatcgagca 52080
 gtacggcgtg gcgttcggcc ggcgccagtc cggacaggcg gtcgcgcagc ggcgacgggg 52140
 aggtgtcggc cggtagcccg gtggcgccac cgcaccgcc cgcgcccacg gaaccgccgc 52200
 25 ccgtgtcgag tgctgttgt gcttcgggca cgcctcgag cagcggacgc ggtcccgccg 52260
 aggtgaagac cggaacgaag cggctcccagt ccacatcggc gacggtgacg cacgcctcgt 52320
 30 tgtgcgcgag gacctgacgc agggcggaga aggcagtgtc cgggtcgagg aacggcagcc 52380
 cgcgggcctg gagttgctcg ggcttgacgc cctccggcag ccgctcggga tccatacgt 52440
 35 cccacacgcc ccaagcgatg gagctggccg gcaggccccg tcggtggcgc tgttcggcga 52500
 gggcgtccag gaaggcattg gccgcggcgt acgcgccgtg gtcgccgctg cccagacgc 52560
 40 cggcgatgga ggagaagagg acgaaggcgt ccaggtcgtc cgggtcgagc agggcgtcca 52620
 ggtgggcccgc gccggcgacc ttcgcggcga gcacgtcggc gaactccgcc ggtcggctt 52680
 45 cggtcagcgc agccagctcg atgaaggcgg cggcgtggat gaccgtacgt acggtgtcgc 52740
 cgtcccgcgc gagcccggcc aggagcgcgg cgaaccgctc gcggtccgcg acatcgagg 52800
 cggacgcggt caaccggacg cctccggcgg cgagttcgtc ccgacgctcg gccatgcccg 52860
 50 gtgcggcggc gccgcgccgg ctgacgagca ccacgtgctc ggcaccgttg tccgcgagcc 52920
 agcgggcgat gtgcgggccc agtgccccgg tgctccggt gaccagagcc gtaccgcggg 52980
 55 tccgccaggc ggcgtcggcg tccgtcgcgg tgccggtgcc cgtacgcgca ccggtacccg 53040
 taccgtgct cgtcccgcgc ccgggtgctg caccggcctc gtcccggcg cccgctgccg 53100
 60 cgagcggagc ccggacgaga cgacgggcca agaccctga gcccgcacc gcgagctggt 53160
 cctcgtcgtc cagcgcgccg gccagcaccg cgcacagccg cgcgccggcc ctgccgtccc 53220
 65 acgcctcggg caggtccacc agaccgcccc agcgtccgg cagctccagg gcgaccacc 53280

ES 2 334 755 A1

gaccacagcc ccacacctgc gcctggaccg cgctcagcac ctggtccgtg cccccgacgg 53340
 acaccgcgcc ccgggtcccc agccacagtc gtgcctcgal gcccgcttcc tccagtgcct 53400
 5 gcaccagcgc cagcgttccc gccacaccgg cggccatcgc cccgtggccg gcgtgcggcc 53460
 gctcgtccag cgcgagcaac gacagcacc cggcgagggg ccggtcaccg agctgcgcgg 53520
 10 cggcgtgcca ctccctcgata cgggcgcgcc aggccacacg gtccgcgtcg gcggcactca 53580
 gctccaactg ctcgacgtac gcgccgcott cggcgagcgc ttcgacggca ccggtcaccg 53640
 15 ccgcgtcctc ggcattgccg gtcgggacca ccaccagcca ggtgccgtcc accgcagccg 53700
 tgcgccgggc gtcgggcgcc ggcttccagg tcacgcggta gcgccagttc tgcacggtcg 53760
 acgcccgtg ccgctcgcgg cgcacaggac ccaacgcggg gaccaccggc ctccagcggc 53820
 20 catcaccggc cagcgcagtc gtcccgtca gcgactccca gtcctccgcc tccaccgccg 53880
 ccagaaacg gctatccacc acgtcgcgcc cggcgagggg ggccgtccgc accggtgccg 53940
 25 tcgacgccgg gacctccagc cagaaacgct cccgctggaa ggcgtacgtc ggcaggtcga 54000
 cgcgacgaat accctgcct gcgaggaacg gtgtccagtc caccggcacg ccggcgacat 54060
 30 acagctcggc ggccgaggtc aggaaacgct ccagaccacc ctcgtcacgg cgaagcgatc 54120
 ctgcgacgac ggcttcggcg tccgtatcgt cgagcgtctc ctgaatgccg accggtcagca 54180
 35 ccgggtgtgc gctggactcc acaaagggtg tgaaaccctc cgtggccagc gcccgaaatac 54240
 cggcctcgaa ctgcacctga tgccgcagat tccggtacca ataccgggca tccagagcct 54300
 40 cggtatcgag gaaggcgttc tcgaccgtcg agtagaaggg gacgctgcc cctcgcggtc 54360
 gtacgtcctc caggacggtc agcagctctt gctcgatggc ctccacatgc gccgaatgcg 54420
 acgcgtaatc caccgcaata cgacgcgcc gaaccccatc agcctcacag gccaccacga 54480
 45 acgcctcaac cgcattcggc tccccggaca ccaccgtcga ggacaaacca ttaaccgcgg 54540
 ccacgcccga cgttgcgtgc ttggctatgc gttgacgcac ctccagcctc ggcaaagcga 54600
 50 tggacgccat gccaccgcgt ccggccagct cgcggccgat gacctgcgac cgcagcgcga 54660
 ccaccgcgc cccgtcctcc aacgacagag cgcgccccac caccgcagca gcgatctcgc 54720
 55 cttgcgagtg gcccaaaacc gcatctggca caacgcccac cgaccgccac aactccgcaa 54780
 gcgacacat caccgcccac gtcaccggt gcaccacatc caccgggtcc aaccacggc 54840
 60 cctcggacac aacctccagc aaatcccaat cgacgaagg agcgagcgc tccgcacacc 54900
 gccgatcga ctccgcgaaa gcaggggacg acgcgatcaa ctccgcgcc ataccgacc 54960
 65 actgagaacc ctgaccaggg aaaaccagaa ccgtccggcc cgctcgcgg accgcgctg 55020

ES 2 334 755 A1

cccctgcac cacaccagcc gccggcacct caccgcgaga caccgcaccc agcccccca 55080
 gcaggcccga ccggtcgggtg cccagcacca ccgcacgggt ctccaccgcg gccgggctcg 55140
 5 tcaccagggg gtaccgcgata tcggccgggt ccagctccgg cctcgccctcg acgaacgacc 55200
 gcagccgctc cgccctgcgcc cgcaacgcc cctcaccacg ccccagagacc acccacggca 55260
 10 ccacgaccga cgcggaagcc cccggggcat ccaccaccgg cagctcctcg acctccgggg 55320
 ccggtggctc ctccagtacg agatgtgctg tgggtgccgt gatcccgaac gacgagacac 55380
 15 cggcccgcg caccgcctcc ggggacgacg gccactcccg ctctccgctc agcagttcca 55440
 ccgcacccgc cgaccagtgc atgcgggtgt agggctcgtc ggcatgcagc gtgcgcggca 55500
 20 gggtcgccgc atcgaacgcc atgatcatct tgatgagggg ggcggcaccc gcggcggcct 55560
 ggggtgtggc gatgttcgac ttcaccgaac cgagccacag ccgctggctc tccgcccggc 55620
 cctgcccgta ggtcggcagc aacgcctgtg cctcgatcgg atcgcccagc gtcgtaccgg 55680
 25 tgccgtgcgc ctccaccacg tccacctggt ccggggctag gcgggcgtgc gccagtgcct 55740
 gggaatgac gcgctcctgg gacgggcccgt tgggggcccgt caggcccgtg ctgcaccctg 55800
 30 cctgggtgat ggcgctgcca cgaatgacgg cgagcaccgg gtggcccgtg cgctgggctg 55860
 ccgacagccg ttcacgacg aacaggccca cgccctcggg cagcgcctgt ccgtccgcgc 55920
 35 ccgcgccgaa cgccttgacc cgggcgtccg gcgcgagccc ccgctgcctg ctgaactcga 55980
 tgtacgaagc gggggaggac atcacggaga tgccgcgggc cagcgcctc gtgcagtcgc 56040
 40 cctggcgcag cgcattggcag gccagatgca gggcgaccag cgacgacgag cacgcgggtg 56100
 ccaccgtcac cgcgggaccc tccagcccga acgtgtacga gacccggccc gagaccacac 56160
 45 tcggcgtatt gccgatgccg atatggccct ccgcctcttc gggcacctcg ggcagacggg 56220
 tggcgtagtc ctggtaattg gagccgacga aaacgcccgt gcgtgaaccg cgcagcgact 56280
 gcgggtcaat tccggcccgc tcgaacgcct cccacgacgt ctccagcagc aaccgctgct 56340
 50 gcggatccat cgcacaacgcc tcacgcggcg aaatcccga gaacgcgggg tcgaattccg 56400
 ccgcgtcgtg caggaagccg ccttcgcgta cgtacgtcgt gcccgagtgc tccgggtccg 56460
 55 ggtcgtacag cgtctcgacg tcccagccac ggttgtcggg aaatgcgggt atggcgtcgc 56520
 cgcgctcgcg caccagtcgc cacagctctt ccggcgaccg cacctcaccg gggaaacggc 56580
 60 agctcatggc gacaatggcg atcggctcgt ggtccttcgc ctccgcctcg ctcahtcggc 56640
 gacgggtctg gcgcagatcg ttgacgacgc gcttgaggta atcgcggagc tttcctcgg 56700
 65 tcatgttcgg ggtggcgggg gagcccggct tcgcgtcggg ctccgacata ttcgacatct 56760

ES 2 334 755 A1

gtggtcacgt cctcgtacag ccgaaagtca aggggcaggg cagcaggctc ggaatgcggg 56820
 ccaggcttcc agggcgggga aaggccggat gttcccggcg gtcgtcagag gtctccgaac 56880
 5 tcttcgtcga tcagcgcgaa catctcctcg tccgagctgg ggtcgaactc ctgcttttct 56940
 tccgtgcttt gctgctcgt cccggcgcgt cggtgtcct cccagcgcga gaggcaggct 57000
 10 tgcagccgcg ccgcgacctt gtcgcgtacg gagtcgctcg aagcgacgtc ggacagcgcc 57060
 gcttcgagcc gctccaggtc cgccaagacg gcgggttcgt tttccggccc gtccgggtacc 57120
 15 agctcgggtc gcagtcgctg ggcgagcgcg acgggggtcg gatagtcgaa gaccagggtc 57180
 ggggcgagtc gcaggccggt cgcgcgcttg agccggttgc gtagctcgac ggcggtcagc 57240
 20 gagtcgaggc cgaggctcctt gaaggcgcgg tccccctgga cctcgtcggg ggagggggtc 57300
 cccaggaccg acgcggcctg ctcccgtacc agttcgagca gcagccggtc ctgctccgac 57360
 cgggccacac ctgccagccg tgcggccagg gcgctgcccg gttcctcggc cccggcagcc 57420
 25 ccgtcggccc cttcgggtccc ctgcgcgcgc gacgccgcga gggaccggcg caccggcacc 57480
 gtacggacga cgctccgga cagcgggggc agcactccgg ccgcggcctg tgaccgcagc 57540
 30 tcggcgggtg ccaggcgggc gggcacgacg accggttccc cgtacgccgc tccgtacgcc 57600
 gtggcggcgt cgaagagcgc cagcccttcc tcggccggca tgggtgcggc gccgacgcgg 57660
 35 gacatccggg ccaggtcgac gtcgctgagc cggccggcca tgccactgcg ctgctcccac 57720
 aggccccatg ccagcgaaac ggcgggcaag ccgtgtgcgc ggcggtgccg ggcagcgcg 57780
 40 tccaagaagg cattggccgc cgagtagttg gccagcccgg cgcgcgcgag ggtccccgag 57840
 agggaggaga agagcacgaa ggcggacagg tccaggtgcg cggtgagggc gtgcagattc 57900
 45 agcgcgccgt caaccttcgg ccgcagcacg cggtcgatcc gctcggggtt caacgcgtgg 57960
 acgaccccgt cgtcgagctc ggccgcggtg tgtacgacgg cggtgagcgg ccggtccgcg 58020
 gggacggcgg ccagcacctt cgcgagctgc gcccgatcgg cgacatcga gcccaagacc 58080
 50 tcgaccgagg gatcagagag ggcggccccg gccggccccg ccgcgcgtgc cctctcggcc 58140
 gccctcgcca gttcggtcag ctcggccgcc agctccggca taccgtccgc ggccggaccg 58200
 55 cgccggctgg tcagcagcag gtgccggaca ccgcgttcga ccaccagatg acgggcgagc 58260
 agccgggcca gaccaccgga cgcgccggtg accaggaccg ttccgttcgg gtogaacgca 58320
 60 gcgcctacgg ctgcggaggt gccgtccggg gagacgtccg aggcggcgtc gggggcggcg 58380
 tccggaactg tgtccacggt gacgtgcgtt gtggctgtgg cgtcgacagt ggcacggag 58440
 65 gccgtgtccg ggatgacatc ggcccgggtg ccggcagggt gtgctgccgc gccgaccaga 58500

ES 2 334 755 A1

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

cgggccgcgg tgacctcacc ggcgcagagc ctgagctgcg gttcaccggt ggccaccgcc 58560
 gctgccatcg cctcccacgg agccgcggcc cctgccgccg gccgctcttc ggcggtgca 58620
 ccgtccgtct ccagcaggac gaaccgcccga gggttctcca cctgcgccga ccgtacgagc 58680
 ccccataccg gggctccgac cagatcctgc cgggccacga tcaccagccg ggacgcctcg 58740
 gaccgctcgt cggccagcca cgcctgcacc agttccagcg cacggtgcgc agcggcacgg 58800
 accgcctcgg cgacgttctc gtccgtcccc tggagcccggt ccgtctctcg aagcccgtcc 58860
 gcctcctgga gaccatccgt ctccctggaga cccgccacct cctcgatccc ggcctggcc 58920
 ctggtcatgg gggcgaagac cagctcaggt acgtcgtcgc caccaccgag cacgtcaccg 58980
 agtgccgtcg gatccgcata accgtccggc cctgtgctca ggaccgacca gcgcgcgccg 59040
 gccggcgcgg ggcggaactc ggcgcgggggt acggcgaccg ggacccactc gtaccggaag 59100
 agcgagtcgt ggtgcgtccc tgttgccggc gacggccctt catcgtcac ttgacggaat 59160
 gtcaggggtg cgaccgtcgc aaccgtctcc cccttggcgt cggcaacgac gacggacacg 59220
 gcctcctccc ccgtccggat cacgcgtacg cgcagcgcac cggcgcccgt ggcggtggagc 59280
 cgtaccgccac tccacacgaa cggccgcctg ctgtaccocgg gttcgggctc cgggaagaga 59340
 gttccgaggc cgagcggctg gaggggcggc tccagcaggg cggggtgcag gccaaaggcc 59400
 gccgcgtccg ccgccaccgc ctccggcagc tggacctcgg cgaacagtcc gtcgccgcgc 59460
 cgccaggccg cccgcagccc gtggaaggcc ggaccgtagt cgacaccgag cgcggccagc 59520
 cgctcgtacg cgtcgtcgcg gggtagggg acggcttcag cgggaggcca gacggtcagg 59580
 tcggctctgt cggtcagggc ggtctggctg gtcaaggcgg tctcgggtgg gccacgggg 59640
 ctccgcggagt ccgccgggtc cggggcctcg ccaactggccg gggcccctgc gggagccatg 59700
 gtgccggtgg cgtgccgcgt ccaggggccg tcgccgtcct ccgcagcccg agagtgcagg 59760
 gtcagcgtgc ggcgtccgga gtcgtcggcg gcaccagtc cgagttggag ggcgataaccg 59820
 ccacgctccg gcacgatcaa tggagcctcc aacgccagct cctcgacctg cccgcaaccg 59880
 acctcgtcgc cggcacgcac cgcaagctcc acaaacgcgc taccgggcaa caacaccgtc 59940
 ccggccaccg catgatccgc cagccacgga tgcgactcca gcgacaaccg cccggtgaac 60000
 aacacctcat ccgaccgggc aacctcaacc gccgccccca acaacggatg acgcgtcgcac 60060
 ccgaggccga aggacagggc atcagccgac ttcgcggggag cggtagcggc ccagtaacga 60120
 cggccttggga aggcataggt gggcagctcg acgcgcgggg cgccctcacc cccaaggaac 60180
 gacgaccagt ccaccggcac accggcgaca tacagctcgg cggccgaggt caggaaacgc 60240

ES 2 334 755 A1

tccagacccc cctcgtcacg gcggagggag cctgctacga cggcctcggg atcggcctcg 60300
 5 gcgtccgtat cgtcaagcgt ctctgaatg ccgacgggtca gcaccggatg cgcactggac 60360
 tccacgaagg tggtgaaacc gtccqccgcc agcgcgccga taccgccttc gaactgcacc 60420
 10 tggcgggcgca gattccggta ccagtacgcg gcatccaaga cctcgggtgc caggaaggcg 60480
 tcttccaccg tcgagtagaa ggggacactg cccgcctcgc gccgtacgcc ctccaaaacg 60540
 gtcagcagct cctgctcgat ggcctccaca tgcgccgaat gcgacgcgta atccaccgca 60600
 15 atacgacgcg cccggatgcc ctccgtttcg caagaggaaa caaaggactc gaccgcctcc 60660
 gcatcaccgg aatcacctgt ggaacgcggc ccgttgacgg cagctatgcc aaggcccgtc 60720
 20 tgcgtcttca gtcgggtccc cacctcggcc tcgggaagcg caagggatgc catgccaccg 60780
 cgtccggcca gctcgcggcc gatgacctgc gaccgcagcg ccaccaccgg ggcgccgtcc 60840
 25 tccaacgaca gagcgccgc caccaccgca gcagcgatct cgccttgoga gtggcccaaa 60900
 accgcactctg gcacaacgcc caccgacgc cacaactccg caagcgacac catcacccgc 60960
 cacgtcaccg gctgcaccac atccaccgg tccaaccac ggccttcggg cacaacctcc 61020
 30 agcagatccc agtcaacgaa cggagccagc gcctccgcgc accgcccgat ccactcagcg 61080
 aacaccggcg acgacgcgat caactccgcg ccataaccga cccactgaga accctgacca 61140
 35 gggaaaacca agaccgtccg gcccgcctcg cggaccgcgc ctgccccctg caccacacca 61200
 gccgcccggca cctcaccgcg agacaccgca cccagcccct ccagcaggcc cgaccggcct 61260
 40 gcggcgagga ccacggcacg gttctccatc ggggcccgca gcgcgagcga gaaccccacg 61320
 tcggtcggat tcagctccgg cctcgcctcg acgaacgacc gcaaccgctc cgtctgcgcc 61380
 45 cgcaacgcgc cctcaccacg ccccgagacc acccacggca ccacaaccga cgcggaagcc 61440
 gcgagctcat cggagtgagg ggcgtcaacg gacggcgtct cctcggcctc cgcggccggg 61500
 50 gcctgctcga tgatcgcgtg ggcattcgtc ccgctcacgc cgaaggacga cacgccggca 61560
 cgacgcaccc ggccggcttc cgcaggccag gcccgctcct ccgtcagcag ctccaccgca 61620
 cctgccgacc agtccacatg cggcgacggc gcgtccacat gcaacgtccg cggcaacaca 61680
 55 ccctgccgca accccatcac catcttgatg acaccggccg cgcggctgc cgcctgggtg 61740
 tggccgatgt tcgacttcac cgaaccgagc cacagcggcc ggtcctcggc cggccctgc 61800
 60 ccgtacgtcg ccagcaacgc ctgcgcctcg atcggatcgc ccagcgtcgt accggtgccg 61860
 tgcgcctcca ccqcatccac ctggtccggg gtgagacggg cctgcgccag cgcctggcgg 61920
 65 atcacccgct gctgcgaagg accgttcggg gccgtcaggc cgttgctcgc accgtcctgg 61980

ES 2 334 755 A1

ttcaccgccc tacccegcac caccgccagg acctcgtgac cgttacggcg ggcgtccgac 62040
 5 aaacgctcca gcaccagcac accgacgccc tcgccccacc cggtgccgtc cgcaccggcc 62100
 qcgaacgcct tgcaccggcc gtccgcccgc agcccccgct gacgactgaa ctcgacqaaq 62160
 acttcggggg tcgtcatcac cgtgacgccc cccgccaggg ccaaggtgca ctcgccctgc 62220
 10 cgcagggact gtgccgag atgcagggcg accagcgacg aggagcacgc ggtgtccacc 62280
 gtcaccgccc gaccctccag cccgaagggtg tacgacaccc ggcccgaggc cacactcgcc 62340
 15 gcgatgcccg tgccgaggta tccctccacg gcccccgat cctgccgcag caggggtggcg 62400
 tagtctgtc cgttgetgcc gacgaagaca cccgtcttgg agccgcggag cgaccgaggg 62460
 20 tcgatgcccg cccgctcgaa cgcctcccac gacgtctcca acagcaaccg ctgctgcggg 62520
 tccatcgcca ggcctcacg cgggttgatg ccgaagaagg cggcgtcgaa gcggtccacg 62580
 25 tcgtcgagga atccgcctc cctgacgtag gaggtgccgg aacggtcggg gtccgggtcg 62640
 tagagggcgt cgaggtccca gccgcgttcg gcggggaagg cggagagtcc gtcgccgccg 62700
 ccggccagca gctcccacag gtccctccggc gagcccacgc cgcgggggaa gcggcagctc 62760
 30 atcgagacga tcgcatcgg ctctctggcg gcgggggcgg gggtcctcgag cgctcccgcc 62820
 atgatcccgt ccgcggtcgg cgcgccttc tccgtctccg tctccgcgcc ggcgtatacg 62880
 35 ccgaggaggt agccggtgag atcgctgcg gtcgggtagt cgtagaccac gctcgcgggc 62940
 agtcgcaggc cgggtggccc gttcagccga ttacgcagcc gtacggcgcc gagcgagtcg 63000
 40 cagcccaggt ccttgaaggc ccggccgggg tcgatcgctt gcggcccggc gtggcccgagc 63060
 accgtcggcg cctgctgcg gacgacctga agcaggtggt cccgctgttc ggcgcgcggc 63120
 45 agtccggcga gtcgctccgc aaggagaccg gcgtcgtgcc gggctctccg cgcgccactc 63180
 gcgcccggga gggcggcaga ggcggcgat acctcccgta cctcgggcaa gtcggcgagg 63240
 50 agggggctgg gccgggccc ggtgaaggcc gggacgaagc gctcccagtc cacgtcggcc 63300
 accatcacgg cggcctcgcc gcgcccgaag gctgcgcca tctccgtcag tgctgtctcg 63360
 55 ggatccatct ccaggaaccc ggtgcgggtgc aactgttgcg aggcggcgtc atccatggcc 63420
 attccggagt gggcccaggc tcccaggcc accgaggtgg cggggaggcc gaggtcctgg 63480
 cgctgctggg ccaacgcgtc caagaaggca ttggcggcgc tgtagttggc ctggccctcg 63540
 60 ttgccgagga caccggccc gcgaggagaag aggatgaagg cgtcgaggtc gggggtcagt 63600
 tcacgcgta actcgtccag gacggcccgc gcatcggcct tcgcccgcaa cacaccgcc 63660
 65 accgctccg gcgacaaccc ctccaacaca ccgtcatcca acacaccgc cgcattgcacc 63720

ES 2 334 755 A1

acagccgaca aaccaggaag cgaacccaac aactccgcta ccgcaccacg atccgccaca 63780
 tcacacgccg cgacctcaa ctccacaccc aacgcggcaa actcagcctc aaccgactcc 63840
 5 aaacccgaag cgccggcacc actccgactc gccaacacca cccgctcagc accccgccgc 63900
 gcagcccaca acgccacccg acgacccaac ggcgccgtac cacccgtcac caacaccgtg 63960
 10 ccccgcgggc accacacccc ggcggaaccg ccaccaccgg cgcgcgccac ccgacgcacc 64020
 cacacacccg aagaccgcaa cgcaacctga tctcgcgccg ccagcgcacc acccaacacc 64080
 15 ggcacaaaac cagcaccgcg ccggctgtcc caccctcag acacatccac caaacgcccc 64140
 caccgctccg gcaactcaa agcagcaacc cggcccacac cccacacctg cgactgcacc 64200
 20 gcaactcaaca cagcatccga accaccaca cccaccgcac ccccgctcac catccacagc 64260
 ggagcctcaa caccacctc acccaacgcc tgaaccaaca ccaccgccga aaccgcacca 64320
 25 cccccgccca acgccaacag cgacaccaca cccaccacac ccacaccgtt gcccggtctt 64380
 tcagccacc cactcacgtc atcggtgacc accgcacgca actgatcggc aacctcagac 64440
 cgatctgccg cagccccctc aatcaccacc cgtcgcacct caacgccgcy ctctccaac 64500
 30 gcagccacga cgcocatcac cgcggcgta ctctcaaacc cagccggcac caccaccagc 64560
 caccgacccg ccaccaccgg caccgaaccc tcaaccgcc cccgcttcca catcaccgga 64620
 35 taacgccagg agtccgcagg tgacctgat gtcgggccc tggctctgcc ctggcccagg 64680
 ccctcgcgcg ggcggcgctc ccggtcacgc tcgcgctcgc gtcggccgga agcgcctcgc 64740
 40 agccagtagt gctgccgctg gaaggcgtag gtgggcagct ctacgcgccg gccgccgcgc 64800
 tcggcgaaga atgcgtocca atcaaccgc acaccgccga cgtgcaattc cgcagtgcc 64860
 45 tggagaattg cgtgatcctc cggcaggttc ttctggagca tgggcacgag gagggcgctc 64920
 gggcggtga cacagtccg tgatcaggc gtcagtaacg cgcgggctc catctccaca 64980
 aacgtcgaga caccgcggtt ctccaaccag gaaatctgat ccgcaaaccg caccgcatcc 65040
 50 cgcacatgcc gcacccaaaa ctccggatca cacaccccct cgcagccac catcccaaac 65100
 cgcggccgag aaaactccac cgaccgaact acccgacca attcctcaa catcggatcc 65160
 55 atcaacggcg aatggaacgc atgactcacc cgcaaacgac gcaccgccc cccaacgcc 65220
 tcaaaatgcy cggcaatctc cccaccgca cctcagcac ccgacaccac caccgacgac 65280
 60 ggaccattca ccgcccac acccacctca cccgcaacgac cagcaaccag cggcgccacc 65340
 tcaccctccg acgccaccaa cgacaccatt gcccaccac caggcaacgc ctgcatcaac 65400
 65 cgaccccgcy cagccaccac ccgcaaccga tcagccaacg accacacacc cgcacatac 65460

ES 2 334 755 A1

gcagccgcca gctccccac cgaatgcccc gcaacaaaat cagccccgac cccccacgac 65520
 tccaccaacc gaaacagccc cacctcaacc gcaaacaacg cgggctgagc aaactccgta 65580
 5 cgctccaaaa cccctcagc acccaccccc tccgcaaaca tcacctcagc cagcgaccca 65640
 cccaacacac cgtcaaaagc cccacacacc tcatccaccg ccgcagcaaa aaccggaaac 65700
 10 gccccataaa gaacagccc catccccacc cgctgcgacc cctgaccaga aaacaaaaac 65760
 cccacacgcc cgggaaccacc cgacacgcac cctcaacaa caccggcagg tgtttcgccc 65820
 15 tgggtaatcg ccgtcaagga atcgagcagg cgcggcctgt ccgcggcgag gaccactgcg 65880
 cgggtggtcca tggcggctcg ggtcgtcgcg agggtgaaag ccacatccac cggttccagc 65940
 20 tcaggccgcg ccgtacatg tgaccgcagc cgctccgctt gcgccctcaa tgccccggca 66000
 ctgctccggc cgatcagcca cggcaggaca gccgggtcgg atgccccctg ctctccattc 66060
 ccccgagct cgtccgactc cccaocgcca atcggtccg ccacgtcaac cggctccgcc 66120
 25 acgtcaaccg acttcccag ctcatccggc tgtggagctt caacggcga tgtcttgtgg 66180
 gccgctgctt catcgaccgg tgctcgtcg acgggcacct cgtgaccggg tgcttgcctg 66240
 30 atgatcgcgt gggcattcgt cccgctcagc ccgaaggacg aactccggc acgacgcacc 66300
 cggccggctt ccgcaggcca ggcocgctcc tccgtcagca gctccaccgc acccgccgac 66360
 35 cagtccacat gggcgacgg cgcgtccaca tgcaacgtcc ggggcaacac accctgccc 66420
 aacgccatca ccatcttgat gacaccaccg acaccgcag cagcctgcgt atgccccaca 66480
 40 ttcgacttca acgaccccaa ccacagaggc cgccccctcg cccgccccctg cccgtaggtc 66540
 gccaaacaac cctgcgcctc gatcggatca cccaaccggg tccccgtacc gtgcgcctcc 66600
 45 accacateca cctggtccgg agtgagacgg gcctgcgcca gcgcctggcg gatgacgcgc 66660
 tcttgggacg gaccgttggg cgcctcagg ccgttgcctg caccgtcctg gttcaccgcc 66720
 gtacccccga ccaccgccag aacctcatgg ccgttgcgcc gcgcgtccga cagccgttcc 66780
 50 agcaccagca caccgacgcc ctgcccccac ccggtgccgt ccgcgccccgc cgcgaacgcc 66840
 ttgcaccggc catccaccgc cagccccgc tgacgactga actccacaaa ggtccccggc 66900
 55 gtggacatga cggtcgcacc accggcgagc gccaccgagc actcgccttgc cgcagggac 66960
 tgcgcccga gatgcagggc gaccagcgac gacgagcacg cgggtgccac cgtcactgcc 67020
 60 ggcccccca gcccgaaact gtacgacaac cgaccggaga ccacgctcgc ggcgggtgccg 67080
 gtgagcaggt agccctcgaa ctctccggg gcctcactca tccgcggccc gtagtcgtcc 67140
 65 tgcgacacca cgcccatgaa gaccccggtt cggctgcgc gcagaccgtc cggattgatg 67200

ES 2 334 755 A1

ccggccccgt cgaacgcctc ccacgacgtc tccagcagca accgctgctg cggatccate 67260
 gccagcgcct cacgcggcga aatccccgaag aacccccgat cgaactccgc cgcgccgtac 67320
 5 aggaagccac cctcgcgcac gtacgacgtg cccgcgtggt ccgggtccgc gtcgtacagc 67380
 gcctccacat cccagccacg gtccgcggg aacaccgaaa tcgctcccc accctcggcg 67440
 10 accagccgcc acaggtcctc cggcgaactc accccaccag gaaagcggca ggccatcgac 67500
 acgatgacga tcgggtcgtc ctcgacggca ggcagggcgg caaccggagc caccgccgtg 67560
 15 ctgcgccact gccactcctc ggcgccggcg atctcgccgt acagatggcg agccagtgcc 67620
 ttgggcgtcg ggtagttgaa gaccaggggtg ggggccagcc ggagaccggt cgcgttcttg 67680
 20 aggcgattgc ggaattcgac cgccgtcagc gaatcgaaac cgaggtcctt gaaagcgtgc 67740
 gtctccccga tcgctccgc cgacgcgtgc cccagcacgg ccgcggcctg ggtacggacg 67800
 25 aggtccagca gcaggtgctc cacctcggcc gcgggccgtc ccgccatgcg ctgcgccagc 67860
 gacgaagccg tgccgtcgc ctccccgctc ccggcggacg cggacgccgt cgcagacgta 67920
 cgcacctccg gaaggtcggc gaggaggggg ctgggccggg tcgctgtgaa ggccgggaca 67980
 30 aagcgtccc agtccacgtc ggccaccatc accgcggcct cgcacgccc gacggcctgc 68040
 gccatcgcgg tcagcgcag atcggcgtcg agggcgggaa ggccacgctt gcgcagctcc 68100
 35 tcaccgaccg cgcgcctgc ggcaccgccc gcgttccacg gaccccaggc caccgaggtg 68160
 ggggggaggc cgaggtcctg gcgctgctgg gccaacgcgt ccaagaaggc attggcagcg 68220
 40 gcgaagttgg cctgaccggc acgtcccagg gttccgacga cggaggagaa gaggatgaag 68280
 gcgtcgaggt cgggggtcag gtcacgggtc aactcgtcca ggacggccgc ggcateggcc 68340
 45 ttgcgccgca acacaccgc caccgctcc ggcgacaacc cctccaacac accgtcatcc 68400
 aacacacccg ccgcatgcac cacagccgac aaaccaggaa gcgaacccaa caactccgct 68460
 accgcaccac gatccgccac atcacacgcc gcgacctcca actccacacc cagcgcggcg 68520
 50 aactcagcct caaccgattc caaacccgaa gcgccggcac cactccggct ggccaacacc 68580
 acccgtcag ccccgcccg tgcagcccac aacgccacc cagggcccaa cgcgcccgta 68640
 55 ccaccggtca ccaacaccgt gccccgcggg caccacacc ccgcggaacc gccaccaccg 68700
 gcgcgcgcca cccgacgcac ccacacacc gaagaccgca acgcaacctg atcctcgccc 68760
 60 gccagcgcac caccagcag cgcacacaaa ccagcaccg ccgggtgct ccaccctca 68820
 ggcacatcca ccaaaccgcc ccaccgtcc qgcaactcca aagcagcaac ccggcccaca 68880
 65 cccacacct gcgactgcac cgcactcaac acacgatccg aaccaccaac acccaccgca 68940

ES 2 334 755 A1

cccccgctca ccaccacag cggagcctca acaccacct caccacacgc ctgcaccaac 69000
 accaccgccg aaaccgcacc accccccgcc aacgccaaaca gcgacaccac acccaccaca 69060
 5 cccacacccg tgccccgggc ttcagccacc ccactcacgt catcggtgac caccgcacgc 69120
 aactgatcgg caacctcaga ccgccctgcc gcageccct caatcaccac ccgtcgcacc 69180
 10 tcaacgccgc gctcctcaa cgcagccacg acgcccatca ccgcggcgtc actctcaaac 69240
 ccagccggca ccaccacaa ccaccgaccc gccaccaccg gcaccgaacc ctcaaccgcc 69300
 15 accggcttcc acaccaccg ataacgccag gaatccaccg cagaggctcc ctgctgctca 69360
 cgacgccagg acgccaacgc cggcaacacc gcgctcagcg gcgctcacc ctccagcgcc 69420
 20 aactcccccc gcagcgctc ccagtcctcc gcctcaacgg cagcccagaa acgggtgtcc 69480
 acagcagtcg cctcgcggc ggtgggaacg ggggcttcca gccagaagcg ctcccgttg 69540
 aaggcgtacg tcggcagatc gacacggcgg acgccctcat ctgcaaggaa cggcgtccag 69600
 25 tccaccggca cgcggcgac gtacagctcg gcggccgagg tcaggaaacg ctccagcca 69660
 ccttcgtcac ggcaagcga tctgtgacg acggcttcgg tgtccgtatc gtcgagcgtc 69720
 30 tctgaatgc cgacggtcag cacgggatgt gcactggact ccacgaacgt ggtgaaacc 69780
 tccgcggcca gcgccgaat accggcctcg aactgcacct gatgccgcag attccggtac 69840
 35 caatacgcgg catccaggac ctcgggtgct aggaaggcgt tctcgaccgt tgagtagaag 69900
 gggatcctgc ccgctgcgg ccgtaacgtc tccaggacgg tcagcagctc ctgctcqtg 69960
 40 gcctccacat gcgccgaatg cgcgcgtaa tccaccgcga tacgacgcgc ccgaatcca 70020
 tcagcctcac aagccaccac gaacgcctca accgcatcgg catccccgga caccaccgtc 70080
 45 gacgacggac cattaaccgc cgcaacacc aactccggta catgcctac acgttgacgc 70140
 acttctgccg caggcaaagc gatggacgcc atgccacccc gccccgccag ctcgcggccg 70200
 atgacctgcy atcgcagcgc caccacccgg gccccgtcct ccagcgacag accacccgcc 70260
 50 accaccgcag cagcgatctc acctgcgag tgaccacca ccccatcggg aaccacacc 70320
 accgaacgcc acaactccgc aagcgacacc atcaccgcc acgtcaccgg ctgcaccaca 70380
 55 tccaccgggt ccaaccacg gccctcagac acaacctca gcaaatcca gtcaacgaac 70440
 ggagccagcg cctccgcaca ccgcccacat gactcggcga aagcgggaga cgacgcgatc 70500
 60 aactccgcgc ccatccaac ccactgcgaa ccctgaccag ggaaaacaag aacagtccgg 70560
 cccacctcac ggaccgcacc ctccaccaca cccgccgct caaggccgc actcagcgcg 70620
 65 cccaacgcgc ccagcaacgc accccggtca gcgccagca ccaccgcacg ccgctcgaaa 70680

ES 2 334 755 A1

gccgaccgcg acaccgcaa cgaccgccc acctcaaccg gtcccagctc cggcctcgcc 70740
 tcgacgaacg accgcaaccg ctccgcctgc gcccgcaacg cgcctcacc acgccccgag 70800
 5 accaccacg gcaccacaac cgacgcggaa gccgcgagct catcggagtg agggcgctca 70860
 acggccggca tctcctcggc ctccgcggcc ggcgcctgct cgatgatcgc gtgggcattc 70920
 10 gtcccgtca cgccgaagga cgacacgccg gcacgacgca cccggccggc ctccgaagge 70980
 cactcccgct cctccgtcag caactccacc gcaccgcggc accagtccac atgcggcgac 71040
 15 ggcgcatcca catgcaacgt ccgcggcaac acaccctgcc gcaacgcat caccatcttg 71100
 atgacaccac cgacaccgc agcagcctgc gtatgccccca cattcgactt caacgacccc 71160
 20 aaccacagag gccgcccctc cgcccgcgcc tgcccgtacg tcgccagcaa cgccctcgcc 71220
 tcgatcggat caccagccg ggtcccctga ccgtgcgct ccaccacatc cacctcgac 71280
 25 ggcgacagac gggcgtcggc cagcgcctgc cggatcacc cctgctgca gggaccgttc 71340
 gggccgctca ggcggttgc cgcaccgtcc tggttcaccg ccgtaccccg caccaccgcc 71400
 aggacctcat gaccgttacg gcgcgcgtcc gacaggcgt ccagcaccag cacaccgacg 71460
 30 ccttcagccc acccggtgcc gtccgcaccg gcccgcaacg ccttgaccg gcgctccgcc 71520
 gccaatcccc gctgacgact gaactcgacg aacattccgg ggtgggacat caccgtcgcg 71580
 35 ccgctcgcca gcgcgagcgt gcaactcgcc tgccggagcg cccgcacggc cagggtcag 71640
 gcgaccagcg acgacgagca cgcggtgtcc accgtcaccg cccgcccctc cagcccgaac 71700
 40 gtgtagaca accggcccga cagcacgctc gcggtcgtgc ccgtcagtgc gtagccctcg 71760
 gctccgtcgg ccgctcgtg cagcctgggg ccgtaatcct gggcggtcgc gccacgaag 71820
 45 accccggtec tggagccgc gagcgaccgt ggcacgatgc cggcccgtc gaacgcctcc 71880
 cagcagctct ccagcagcaa ccgctcgtgc ggatccatcg ccaacgcctc acgcggcgaa 71940
 atcccgaaga acgcccgatc gaactccgcc gcctcgtgca ggaaaccgcc ctgcgctaca 72000
 50 tacgaggtgc ccgagtctc cgggtcccg tcgtacagcg ccgccacatc ccaaccacgg 72060
 tccgcggga acaccgaaat cgcgtccccg cctccgcga cgagccgcca caggctctcc 72120
 55 ggcgacgcaa tccccccgg aaagcggcag gccatcgaca cgatggcgat cgggtcgtcc 72180
 tcggccggat cggcctcggg gccagcactc acctgcggca cgaccgtgtc cccggctcgc 72240
 60 gtttccgtca ccggttccag gtccctggccg cggcgcattt ccgccagcag gtgactgacc 72300
 acggcattcg gggtcgggtg gtcgaaggtg aggcctcgcg gcagacgctg tcccgtggca 72360
 65 tcgccagtc ggctgcagag ctccaccgcc atcaaggagt cacaccgag ttccttgaac 72420

ES 2 334 755 A1

5 cggctctcca ttttgacggt gtcggcgetg tcatgtccca ggacgacggc gacctggacg 72480
 cgtacgacct cacgaagcag gcgctcggcg tcctcgcgcg gtgccgcggc gacctggtcg 72540
 10 gcaagactca gticcctgccg ctcgacgcgc ggggcctctt cgggtgtccgg gaccttgccg 72600
 gtgtcctgag ccttcgggggt ttccccagcc ctatcgctct ccggagcctt ttcagtattc 72660
 15 gcagactttt cgaggtccgg cagccagtgg cgctcgcgct ggaatgcgta ggtcggcagg 72720
 gtcgtgogac gaccacggtg cccgtttccc tcaaggaacg cttcccagtt caccocgacg 72780
 20 cctcggacgt gcaattcggc cagcgccttg gccactgccc ggtcctcggc aaaaccttta 72840
 cgcagcatcg gcacgaggag agcgtcaggc cgggtgacgc actcccgtgt catggcggtc 72900
 25 agtacgccgc ccgggccccat ctccacaaac gtcgagacac ccgcttctc caaccaggaa 72960
 atctgatccg caaacgcac cgcattcccgc acatgccga cccaaaactc cggatcacac 73020
 30 accccctcac cagccaccat cccaaccgc ggccgagaaa actccaccga ccgcaccacc 73080
 ccaccaaact cctccaacat cggatccatc aacggcgaat ggaacgcatg actcaccgc 73140
 aaacgacgca ccgcccgcc caacgcctca aaatgcgcgg caacctcccc caccgcacc 73200
 35 tcaacacccg acaccaccac cgcgcgacga ccattcaccg ccgccacacc cacctcacc 73260
 gcacgaccag caaccagcgg cgcacacctca ccctccgacg ccaccaacga caccatcgcc 73320
 40 ccaccaccag gcaacgcctg catcaaccga ccccgcgag ccaccaccg caccgcatca 73380
 gccaacgacc acacaccgc cacaacgca gccgccaact cccccaccga atgaccgcga 73440
 45 aaaaaatcag cccgcacccc ccaogactcc accaaccgaa acaaccccac ctcaaccgca 73500
 aacaacgccg gctgagcaaa ctccgtacgc tccaaaacc cctcagcacc caccctctc 73560
 50 gcaaacatca cctcagcag cgcaccacc aacacaccgt caaaagcccc acacacctca 73620
 tccaccgccg cagcaaaaac cgggaacgcc ccataaagaa cagcggccat ccccaccgc 73680
 tgcgaccctt gaccagaaaa caaaaacccc acacgccag aaccaccoga cacacacccc 73740
 55 tcaacaacac cgggtgacgc ctggccgttg gacaccgcgg tgaggttgtt cagcagggcg 73800
 tccgtgtcct ggccgagcac cactgcccgg tgcgcgaagg cgttacggga cgtggccagc 73860
 60 gtcagccca cgtcggctgg gggcgtctcg ggccgggccc ccacgaacga gcgcagccgt 73920
 tccgctggg cccgcaacgc ggcggtgtcc gtcgcccaca gcaccacgg cagcggctcg 73980
 gcggcctcgg cggaggcggg gccgcccggc tcgcccgtgt cggcggctcg tacgcttcg 74040
 ggtgccccct ccagcagcag atggcagttg gtgccacca tgccgaacga gctgacgccg 74100
 65 gccagcggca gcgcgccggc gccggccgcg ggccagtccg tcagggaccg ctggaccgcg 74160

ES 2 334 755 A1

aggttccact cgtccagggc aatgcggggg ttgggctgct cgtagttgag gctggccggg 74220
 agctgtccgt gccggagcga cagggcgacc ttcagcagcc cgacgatccc ggcggcgccc 74280
 5 tccaggtggc cgacgttggc cttcgcggag ccgacggcga cgggcccgtc ccggccgtcg 74340
 gcggtgccc aaccgcgcc gagcggggag gcttcgacgg ggtcgccgac cttggtaccg 74400
 10 gtgccgtgga gttcgacgta ctgcacctgc gccgggtcga cgcggccgc ctcataggcg 74460
 agccgcagta cgtcctgctg ggctgcgga ttcggcacgg tgagaccgtc ggtggcgccg 74520
 15 tcggtgttca tggcgtgcc gcggatgacg caatagaccg ggtcgccgtc cgcgagcga 74580
 cgggcgagcg gcttgagcag gacgacgcc cgcacctc acgcacata tccgttcgcc 74640
 20 cgctcgtcga acgtatagca gcgaccgtcg ggggaaaggc cgcgaaccg ctccgcgcca 74700
 aaagcgcttl ccggaacgat attgaggttc accccgcccg agagggcgat ctcgctggcg 74760
 25 ccgctgcgca ggctttcgca cgcagggtga accggcgtga ggccggatga ctgggcgggtg 74820
 tcgacggtaa ggctggggcc gcgcagccc agtgcgtagg agacggggtt ggcgatgatg 74880
 ctgcgggtga ggccggtcac ggaatgctgg gtgacggcgg aaagtccgcg ccggtgcagc 74940
 30 agcgttgcgt aatcgtcca catcgcgccg aagaacactc cggtaggggt gccgcgcaca 75000
 ctctccggaa ggattcccgc gtcctcaagg gcctcccagg cgagttcgag caccagtcgc 75060
 35 tgctgcgggg ccatcatcgc cgcttcacgc ggggagatgc cgaagaatgc ggcgtcgaac 75120
 ccgctgaccc ggtcgagaaa agcaccgtgc cgggcccggc ccgtcaaagt atccgcgtcc 75180
 40 caccggtcgt ggggcacctc gccgaccgcg ctacggcctt ccttgagcaa ctgccagaaa 75240
 gcctgcccgg cgggcgctg ggaagtccg cacgccaatc cgacgacggc gatggcccc 75300
 45 tcggaaatcg gaccgcttc ggtgatgcca ccggggacaa tcgacatgat tcccaccct 75360
 cgctcttcgc aggcctcac agcacacgaa gggatatcga ggggatgggt caagagcgggt 75420
 gcccccgaa aatcccatac cgcacatgca ccactcgtcg tcaacactag gcgaggggtc 75480
 50 ccccctccc acaccctat cgaccctgc tcccctac gtcagagagg ggttccgcgc 75540
 ccggcccgac cccttccat cagccccgca aaggcattgc cgcagcgcg aaatagggga 75600
 55 agcggcacag agacgtcccg ccccgattgg ggtggcggcg ccggttcctt tttcccgcgc 75660
 gccggggagg gcgggaccgc accgccacgc cgcggcggga cgcacggccg ccccccgac 75720
 60 aagggtccacg gcgggcccgg cgcaccttc gcgctcccgc tgtgcgtccg tgcgtcccg 75780
 tgtgccggga gccggccggg aatcaagagg ccgacgcqtc cgggtgccc aaacctctgt 75840
 65 gttcgggcac cggggacctg tgcgtaagg taccaggccc cagggggagg cgttcgtgc 75900

ES 2 334 755 A1

acggaccgcc gttggteagc tggetgetgg tgetgetgtg tacggggccc ggtgtgtact 75960
 5 gcttggcgct ggcgcacagg gcgccgtccg gacagcgggc ggagaccgac ggcgaggggc 76020
 tgatggcgct cgggatggca gcgatggcgc tggcggcgtc cgcgggtggc ccgccggcgt 76080
 ggtggccgtg gctgttcacc gcggccttcg gggccgcggg cctgtgggca ctggtgcgac 76140
 10 ggcacatgca tcacgcggtg ggggcggggg cgatggtgta catggcgtc gtgatggtcg 76200
 gaccgtcggg ggccatggat cacatgcgtc acatgggcgg gaccggcccc atggatcagg 76260
 15 tgagccagct cgaccaggcg catcaggtgg gtcagttggg tcaggcgggg gcgctgggtt 76320
 ccgtggcgca ctccgccccg ggcgggttgc cgctgctgac ggggctgctg ctgcctatt 76380
 20 acacggtgta cgtcatcggc gcgggggtcc ggctggtgcc ggtgacggc tccgcggtg 76440
 ccgagccggc gctgcccag gggccggtga cgggcgggcc ggtgacggc gggccggtga 76500
 ggcacgggcc ggtgacggc ggatccgca cgcgcggcgg gccggtaccg gccgcgggtg 76560
 25 cctggccggc cggcgtactg cgcgcgtgcc ggtggtgat gggcatcggc atgctggcga 76620
 tgetgetggc cgtgtgaget gcggcgaatg ccctccaagg ccgcaccgg ccctcccc 76680
 30 gctgcaccgc accccctccg ggctgcacc ccgaccacc gggcctcacc cgggcaagat 76740
 cgcgcgcctt gctttgttca catgtgtcac cgaggtggcg tgcgtcactt ccgatgcgtg 76800
 35 cccgtaccaa ggagtagccg ccgctcata aggtaccgac atgatggtcc cgatcgcgt 76860
 gatgattctc ggcgtgctgg ccgcggcgat ggcgccaccg ctgatggccc gttcggactg 76920
 40 gcccgaccgc gagccggtgc tcgccctgtg ggtgtggcag tgcgtggtcg ccggtgtcct 76980
 gctgtgctgc gtccctcgcga tgtcgtgag cgcggcccgc gcctgggagg ccgtccgcag 77040
 45 cccggtgttc ggcttcgcgc cccgggtggt cgtcagggcg tacgcgtca accggtaccg 77100
 gccgtgggcc ggagtgtgg ccctcctcct cgcgggcggt ggcgcctgga cggccgtcgc 77160
 50 gctgaccgac gaggtaccgc cggcccgggc gcgccgccgg cagtgcggg ccgatctgct 77220
 gcgccgggcc ccgcttatgc cgggcgagga gcccgccggg gagcggctgg tgggtgtgga 77280
 gagtgagcgc ccggaggcat ggtggtgca gcgtgcctcg gcccaactgg tcatcaccac 77340
 55 ctccggcttg cgacggctga aggatcgtca gctcgtatgc ttgatcgcgc atgagcaggg 77400
 ccacgtgcgg gcccggcacg atctcctgct ctactgtcc tcggcgtgg cctccggcca 77460
 60 tccgcagatc cgcgtcttcg ccgccttccg cgaccaggtg caccggctgg tcgaactggc 77520
 cgcgcacgac gcggcgtcgc gccgttccg ccggctggcg atagccctgg cgctgatcga 77580
 65 actcaacgag gaccgcgggg tgttcggccc ctgccgcgc caactcgcgc aggtccccgc 77640

ES 2 334 755 A1

tcgcgtggac cgcttgctgg cccccgcgcc gcgcttcacc gccggccgcc ggetgcggat 77700
 5 gaccgcgac gcgggcgctgg tccccgcggc accgctgctg gtgacgttca tcctggcct 77760
 gaccgcgctg acgtaacacg ccggcgtcgg cggggcccac tggcgtaggg tcgcgccatg 77820
 10 tcgcacggcg tccgcgcgc ccttcctgc gcggccctgt tcctgatgct gctcgccctg 77880
 gtcgtcctgc gctggggccc gtgctgtcg ctggacgcgg cggtcagcgg cgcgctgcac 77940
 cggacggccg tcgcctcgcc gggctggacc cgggtgagcc ggggtctcag cgactgggtg 78000
 15 tgggatccct gggcgatgcg cgcgctgctc gcggtcgcga tcgggctgct cgtacggcgt 78060
 ggtgcgccgc tgetcgcggt ctgggtgggg gccaccgcac tggccggtac ggcgctccag 78120
 20 cagctggtga aggcgctggt cggccgggcg cgcgccgtct ggccggatcc ggtggactcg 78180
 gcgcactacg cggcgttccc gtcggggcat gcgatgtcgg cgtctggtggc gggcgtcctg 78240
 25 ctgctgtggc tgetcgcggt gtaccgggca cggcccggtt ggcggtggac ggcgcgggtg 78300
 ctggtegtgc tctccgtcgt cggcgtcggc tgcacccggt tgtttctggg ggtgcactgg 78360
 ccgtcggacg tcctcggcgg gtggtgctg ggcgglgccg tgggtggccg gtcggccggg 78420
 30 gcatacgccg tctgcgcgc cgggtgggc cgcgggaccg ttccggcgca cggcgcgatga 78480
 tggacgggat gacgacgacc agccgtatga ccacgatcaa ggggtgtctc ttcgacttct 78540
 35 ccgggaccct gctgcgcac gagtccccgg agtcctggct gcgtgcggcg ctgaccgcga 78600
 ccggtacgga gatggacgag gccgagatcg ccgtgcgggc ggccgagctg gaccgggcgg 78660
 40 gtgccctccc cggcgggtacc tccccgcac ggctgcccgc cgagctggcc gcgctgtggg 78720
 agatccgcga ccgcgacgcc cgtcaccacc gcgcggtgta caccggcctg gcccgccaag 78780
 45 tcgcccttcc gcaaccggag ttgtacgacg tcctctatga ccgccacatg acggcggagg 78840
 catggcaccg gtaccgggac gccgcccagg tgetggcgga actgcaccgg cgcggcctcc 78900
 50 ggatcggcgt gctcagcaat atcggctggg atctgcggcc ggtactgccc gccccagggc 78960
 tcgaccgcca tctggacagc tgtgtgtctt cctacgaaca cgggatccag aagccggacc 79020
 55 cgcagctctt cgcctcgc tgcggggagt tggggtccc gccgtcccgc gtgctgatgg 79080
 tcggcgacga ccgccgggg gatggcgggg ccaccgcgct ggggtgcgcc tcctgcccgg 79140
 tcgaccacct tcgggtggac ctccgccggc agggctgccc gccggtgctg gacgtcgtgg 79200
 60 gctgagggcg gccgcggggc cgtacggggc gtctcagtgc gccgggcgcg gcgccagcca 79260
 ctctggagc tcgacgaggt tgccctccgg gtcttgagg tgggcgacct gcatccggtc 79320
 65 ggtcatcggg gccgggcccgt gggcgaggac ggcgcccctt gcggtgagcc gcgcgcagta 79380

ES 2 334 755 A1

gccgtcgagg tcgtcgaccc gcaggacgac gagggagcgg tagccggccc gcggcgccgc 79440
 cagctccccg aggacgcggg ccctctgccc gcggtcctgc agggcgaggc cggcggaccc 79500
 5 ttcgtcgag ctgaacttgg cgtacgggcc gtcctcgccc gggaaactgc gggcgaggcc 79560
 gagcacgtcc cggtagaagc ggtaacagcc acggaagtcc gtgacgagca ggcggatctg 79620
 10 ggccagtcc atcgtgtccc ccgtaggacg tcaacgcgcg tgggtcggcg tgcgcgtgcg 79680
 aggccgccgc gcgtgcggca gcgccccgac gctaccgcc cgggccccgg gctcccgcgg 79740
 15 tggcctccgg gccgcgcggc cccacgctaa aaggctgcct caettgccta aagctattag 79800
 gtaactgcat aatcattttc ggagaatggg aggaaggtta tggtgccgct ggggctgacc 79860
 acggagcgtc tggtcggggc gggagcggaa ctggccgatg aggtcggctt cgaccagggtg 79920
 20 accgtctcgg cgctcgccag gcggttcgag gtcaaggctc cgagtctgta ctcgcacgtg 79980
 aagaactccc aggacctcaa gaccaagatc gcgctgctgg ccctggagga gctcgccgac 80040
 25 cggggcgccg ccgcgctggc cggccgggcc ggcaaggacg ccctgaccgc cttggcgaac 80100
 gtctaccgcg actacgcccg cgagcaccoc ggccgctacg ccgcggccca gctgcggctc 80160
 30 accccggcag aggccgccgc cagcgcgggc ggcaggcacg cacagatgac gcgggcgatc 80220
 ctgcgcggct acgagctgtc ggagccggac cagacgcgatg cggtcggct gctgggcagc 80280
 35 gtcttccacg gctacgtcag cctggagctg ggaggggggt tcagccacag tgcccccgac 80340
 tcgcaggaga cctgggaacg gatcctggac ggctcgacg cactgctgcg gaactggccc 80400
 40 gcgcaggccc ccccgtcacc cggccccgca gactccggac accgaacgac acgttgaggc 80460
 acgggacatg aacgagaact ggaccaccac gcccgtcacc gcggaactcc tgcgcggcgc 80520
 45 cctggagggt gagcgcaccg agtacggcgt gctgccgcac cggctgcccg cccgggcccg 80580
 cgcccagtgc gccgacggcc aactggccat ggccgaggcc cagccctccg gcgtccggct 80640
 ggtcttccgc acccgggcca ccaccgtoga actggacgcc ctccccacca agcggcacta 80700
 50 cgtgggcgcg ccgccccgcc cggacggcgt gtacgacctg ctcgtcgacg gccgcctggc 80760
 cggccaggcc ggtgtggcgg gcggcaacac cctgaccatc gacatgaccg ccgggacctt 80820
 55 cacgcacgag gcgggccccg ccggcaccgt ccgtttcagc ggctgcccg acggcgacaa 80880
 ggacgtcgag atct 80894

60 <210> 2
 <211> 145
 <212> PRT
 65 <213> *Streptomyces lydicus*

ES 2 334 755 A1

<400> 2

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

<210> 3

40 <211> 128

<212> PRT

<213> *Streptomyces lydicus*

45 <400> 3

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

ES 2 334 755 A1

Pro Trp Gly Leu Ile Glu Met Trp Ile Ala Asp Pro Asp Gly His Arg
 100 105 110
 5 Ile Val Leu Thr Gln Val Pro Ala Asp His Pro Leu Arg Tyr Arg Pro
 115 120 125
 10 <210> 4
 <211> 943
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 15 <400> 4
 20 Met Thr Leu Val Gly Arg Lys Glu Glu Thr Thr Val Leu Arg Arg Met
 1 5 10
 Phe Ala Asp Val Gln Cys Gly Arg Gly Gly Val Ile Ile Val Thr Gly
 20 25 30
 25 Ser Ala Ala Leu Gly Lys Thr Gly Met Leu His Ala Ala Ala Glu His
 35 40 45
 30 Ala Leu Gln Ser Gly Ala Arg Trp Leu Ser Ala Thr Ala Cys Ser Ser
 50 55 60
 Glu Gln Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Ser Gln Leu Leu Arg Ser Ala
 65 70 75 80
 35 Pro Leu Asp Glu Pro Ala Thr Arg Arg Ala Glu Gln Leu Leu Arg Glu
 85 90 95
 40 Gly Ala Val Pro Ala Ala Asp Gly Pro Asp Ala Ala Glu Gly Arg Ser
 100 105 110
 Ala Arg Ile His Gln Gly Leu Cys Glu Val Leu Leu Thr Leu Ala Ala
 115 120 125
 45 Glu Thr Pro Leu Val Ile Thr Val Asp Asp Val His Gln Ala Asp Thr
 130 135 140
 50 Ala Ser Met Arg Cys Leu Ser His Leu Thr Arg Arg Leu Arg Ser Ala
 145 150 155 160
 Arg Ile Met Val Val Leu Ser Lys Gln Leu Glu Ala Glu Pro Asp Leu
 165 170 175
 55 Thr Pro Tyr Thr Asp Met Ser Arg Glu Pro His Val Gly His Leu Gly
 180 185 190
 60 Leu Arg Pro Leu Thr Glu Ser Asp Val Ala Ala Leu Leu Gly Arg Arg
 195 200 205
 Phe Asp Asp Ala Ala Ala Arg Arg Leu Ala Pro Ala Val Leu Ala Val
 210 215 220
 65

ES 2 334 755 A1

Ser Gly Gly Asn Pro Leu Leu Ala Thr Val Leu Ala Asp Ala Thr Gly
 225 230 235 240
 5 Ser Ala Arg Ala Gly Arg Thr Gly Arg Ala Ala Val Pro Ala Glu Pro
 245 250 255
 Val Val Asp Glu Met Phe Arg Gln Ala Val Leu Thr Cys Leu Arg Arg
 10 260 265 270
 Gly Asp Ala Lys Thr Gly Arg Val Ala Arg Ala Leu Ala Val Leu Asp
 275 280 285
 15 Asp Ala Trp Ser Phe Asp Val Leu Cys Arg Ala Leu Asp Ile Asp Thr
 290 295 300
 Leu Cys Ala Glu Arg Ala Val Arg Ile Leu Glu Ala Ala Gly Leu Leu
 20 305 310 315 320
 Val Ala Gly Arg Phe Arg His Pro Ala Met Arg Ser Ala Ile Leu Asp
 325 330 335
 25 Gly Met Pro Ala Glu Glu Arg Thr Arg Leu His Arg Arg Cys Ala Arg
 340 345 350
 Leu Leu His Asp Thr Gly Gly Pro Ala Leu Asp Ile Ala Arg Gln Leu
 30 355 360 365
 Ile Gly Ala Gly Gly Ala Pro Asp Pro Glu Ala Val Pro Val Leu Arg
 370 375 380
 35 Glu Ala Ala Glu Gln Ala Leu Ala Gly Asp Asp Ala Ala Thr Ala Ile
 385 390 395 400
 Arg Cys Leu Glu Leu Ala His Arg Ala Ala Leu Asp Asn Arg Gln His
 40 405 410 415
 Val Ala Val Ile Ala Asp Leu Ala Arg Ala Glu Leu Arg Val Asn Leu
 420 425 430
 45 Pro Ala Ala Thr Arg His Leu Arg Ser Leu Leu Ala Pro Ala Arg Asp
 435 440 445
 Pro His Gln Arg Ser Ala Gly Val Leu Ala Val Ile Arg Arg His Leu
 50 450 455 460
 Leu Trp Ser Val Glu Glu Arg Gln Ala Val Glu Ala Leu Arg Ala Pro
 465 470 475 480
 55 Gly Pro Ser Gly Ala Gly Glu Asp Arg Gln Leu Ala Ala Glu Arg His
 485 490 495
 Leu Ser Arg Val Trp Leu Gly Cys Thr Phe Pro Ser Leu Val Lys Glu
 60 500 505 510
 Leu Pro Ala Cys Pro Ser Glu Ser Ala Pro Asp Gly Ser Thr Pro Ala
 515 520 525
 65 Thr Ile Ala Leu Asn Pro Glu Leu Leu Ala Ala Thr Leu Leu Ser Thr

ES 2 334 755 A1

	530					535						540					
5	Ala 545	Leu	Arg	Asp	Glu	Asp 550	Gly	Lys	Asp	Val	Val 555	Ala	Asp	Ala	Glu	His 560	
	Ile	Leu	Gln	Asn	Ser 565	Ala	Leu	Ser	Asp	His 570	Thr	Phe	Glu	Met	Leu	Ala 575	
10	Phe	Ala	Ile	Leu 580	Ala	Leu	Phe	His	Ala 585	Asp	Arg	Leu	Asp	Lys 590	Ala	Ala	
15	Val	Trp	Cys 595	Arg	Ser	Leu	Gln	Ala 600	Gln	Ala	Val	Ala	Arg 605	Arg	Ala	Pro	
	Thr	Trp	Gln	Ala	Val	Phe	Ala 615	Ala	Leu	Gln	Ala	Gln	Ile	Ala	Leu	Arg	
20	Gln 625	Gly	Glu	Leu	Ser	Ala 630	Ala	Glu	Glu	His	Ala 635	Arg	Ala	Ala	Leu	Arg 640	
25	Leu	Ile	Pro	Arg	Arg 645	Ile	Trp	Gly	Pro	Phe	Gly 650	Phe	Leu	Ala	Ser	Ser 655	
	Ala	Met	Ala	Leu 660	Ala	Cys	Thr	Ala	Met 665	Gly	Lys	Asp	Thr	Glu 670	Ala	Ala	
30	Asp	Gln	Leu 675	Ser	Gly	Pro	Leu	Pro 680	Glu	Thr	Ala	Phe	Asp 685	Ser	Leu	Tyr	
35	Gly 690	Leu	Tyr	His	Leu	His	Ala 695	Arg	Gly	Gln	His	His 700	Phe	Ala	Asn	Asn	
	Arg 705	Leu	Gln	Ala	Ala	Leu 710	Gly	Asp	Phe	Leu	Ala 715	Cys	Gly	Glu	Leu	Met 720	
40	Thr	Asp	Trp	Gly	Val 725	Asp	Val	Pro	Thr	Leu 730	Val	Pro	Trp	Arg	Ser	Ala 735	
45	Ala	Ala	Glu	Val 740	Leu	Ile	Gln	Leu	Gly 745	Asp	Arg	Ala	Arg	Ala 750	Arg	Glu	
	Leu	Leu	Asp 755	Ala	Gln	Leu	Ala	Arg 760	Pro	Arg	Ala	Asn	Gly 765	Pro	Arg	Leu	
50	Arg	Gly 770	Thr	Thr	Leu	Arg	Leu	Leu 775	Ala	Ala	Thr	Val 780	Glu	Leu	Gln	Arg	
55	Arg 785	Pro	Ala	Leu	Leu	Thr 790	Glu	Ala	Val	Glu	Glu 795	Leu	Gln	Ser	Ala	His 800	
	Asn	Pro	Tyr	Glu	Leu 805	Ala	Arg	Ala	Leu	Ala 810	Asp	Leu	Gly	Asp	Ala 815	His	
60	Arg	Ala	Leu	Gly 820	Ala	Ala	Gly	Arg	Ala 825	Arg	Met	Val	Ser	Arg 830	Gln	Ala	
65	Trp	Asn 835	Ala	Ala	Arg	His	Cys	Gln 840	Ala	Glu	Pro	Leu	Leu 845	Arg	Arg	Leu	

ES 2 334 755 A1

Lys Pro Thr Gly Gly Ala Glu Glu Val Asp Arg Pro Leu Arg Val Gln
 850 855 860
 5 Ala Gly Pro Ala Asp Ile Ala Ser Leu Ser Ser Ala Glu Arg Arg Val
 865 870 875 880
 10 Ala Thr Leu Ala Thr Leu Gly Tyr Thr Asn Arg Glu Ile Ser Arg Lys
 885 890 895
 15 Leu His Ile Thr Val Ser Thr Val Glu Gln His Leu Thr Arg Val Tyr
 900 905 910
 20 Arg Lys Leu Asn Val Arg His Arg Thr Glu Ile Pro Ser Asp Leu Asp
 915 920 925
 Leu Val Val Asp Ser Arg Arg Val Gly Ala Glu Arg Pro Val Gly
 930 935 940
 <210> 5
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 <400> 5
 30
 35 Met Ser Leu Ser Thr Gly Ala Thr Ala Arg Thr Ala Ser Pro Lys Glu
 1 5 10 15
 Arg Ser Leu Trp Met Leu Asp Arg Leu Val Pro Asp Ala Gly Ala Asn
 20 25 30
 40 Asn Val Pro Ala Ala Leu Arg Ile Gly Gly Arg Leu Asp Arg Pro Ala
 35 40 45
 Leu Arg Thr Ala Leu Thr Ala Val Val Arg Arg His Asp Ala Leu Arg
 50 55 60
 45 Thr Val Phe His Ala Ala Asp Asp Thr Leu Thr Ala Ser Val Leu Ala
 65 70 75 80
 50 Pro Gly Gly Thr Asp Leu Asp Val Gln Glu Ile Thr Pro Ser Ala Asp
 85 90 95
 55 Gly Pro Gln Ala Ala Leu Thr Ala Phe Ala Ala Thr Pro Phe Ala Leu
 100 105 110
 60 Asp Gly Arg Pro Leu Ile Arg Val Gly Leu Leu Ala Asp Gly Asp Asp
 115 120 125
 65 Asp Val Leu Cys Phe Val Val His His Leu Val Phe Asp Thr Val Ser
 130 135 140
 Ala Gly Val Phe Thr Arg Ser Leu Ala Arg Ala Tyr Ala Arg Val Leu
 145 150 155 160

ES 2 334 755 A1

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

ES 2 334 755 A1

465 470 475 480
 Thr Ser Arg Pro Ala Ala Asp Asp Gly His Asp Gly Ala His Pro Gln
 5 485 490 495
 His Gly Pro Tyr Arg Arg Thr Gly Glu Leu Ala Arg Arg Gly Tyr Asp
 500 505 510
 10 Gly Thr Leu Glu Ile Leu Gly Arg Ala Asp Arg Arg Val Thr Val His
 515 520 525
 Gly Val Pro Val Gln Leu Asp Arg Leu Glu Ala Leu Leu Ala Ser Glu
 15 530 535 540
 Asp Gly Val Arg Ala Ala Ala Val Val Leu Arg Lys Gly Asp Asp Thr
 20 545 550 555 560
 Asp Pro Gly Gly Leu Val Ala Phe Leu Ala Ala Pro Asp Asp Pro Gln
 565 570 575
 25 Leu Leu Asp Arg Leu Arg Lys Arg Ile Gly Ala Glu Leu Pro Ala Ala
 580 585 590
 Ala Glu Pro Gly Ser Phe Val Val Leu Asp Ala Leu Pro Thr Ala Ala
 595 600 605
 30 Asp Gly Arg Pro Asp Leu Ala Glu Leu Glu Arg Arg Ala Ala Ala Gly
 610 615 620
 35 Gly Thr Thr Gly Ala Asp Asp Ala Asp Gly Gln Leu Leu Ala Asp Leu
 625 630 635 640
 Val Glu Leu Trp Asn Asp Val Leu Glu Arg Asp Asp Val Gly Pro Gln
 645 650 655
 40 Ala Asn Phe Phe Glu Leu Gly Gly His Ser Leu Leu Ala Ala Lys Val
 660 665 670
 45 Ala Gln Arg Ser Gly Lys Leu Ala Gly Val Arg Val Arg Leu Ala Asp
 675 680 685
 Val Phe Ala Asn Pro Thr Pro Leu Thr Leu Ala Glu His Leu Arg Ala
 690 695 700
 50 Ala Arg Ala
 705
 55 <210> 6
 <211> 280
 <212> PRT
 60 <213> *Streptomyces lydicus*
 <400> 6
 65 Val Asn Thr Ser Leu Asn Ala Ser Asp Ala Pro Arg Ala Ala Ala Pro
 1 5 10 15

ES 2 334 755 A1

Ala Ala Pro Asp Gly Trp Lys Val Leu His Asp Gly Gly Pro Gly Glu
 20 25 30

5 Leu Val Leu Ala Val Asp Tyr Ala Ser Thr Gly Arg Arg Glu Ser Ser
 35 40 45

10 Phe Phe Asp Ile Val Pro Asn Leu Pro Ala Asp Arg Thr Val Trp Glu
 50 55 60

15 Thr Thr Gln Pro Ala Leu Gly Gln Glu Thr Glu Met Gly Gly Ala Ala
 65 70 75 80

20 Tyr Val Ala Arg Trp Met Arg Ala Val Thr Glu Ser Gly Arg Tyr Val
 85 90 95

25 Arg Ala Val Met Gly Tyr Cys Val Gly Ser Val Phe Ala Ala Ala Leu
 100 105 110

30 Ala Glu Glu Ile Gly Arg Ile Gln Ala Glu Pro Pro Ala Val Leu Met
 115 120 125

35 Phe Asp Pro Ser Val Pro Val Ser Val Asn Leu Arg His Asp Phe Cys
 130 135 140

40 Asn Val Ile Asp His Tyr Ala Thr Ile Leu Thr Glu Asp Glu Val Val
 145 150 155 160

45 His Cys Lys Ala Glu Ala His Arg Leu Phe Ala Glu Asp Asp Asp Phe
 165 170 175

50 Asp Arg Leu Gly Ala Arg Tyr Ser Arg Met Phe Glu Glu Val Val Glu
 180 185 190

55 Thr Ala Phe Val Arg Ser Glu Leu Asp Val Glu Leu Gly Arg Glu Leu
 195 200 205

60 Ser Asp Thr Phe Val Ser Phe Val Arg Tyr Leu Val Ala Ala Arg Gln
 210 215 220

65 Val Asp Pro Ser Arg Val Trp Ala Arg Gly Thr Ala Val Ser Ser Arg
 225 230 235 240

70 Asp Ser Thr Pro Ala Ala Asp Leu Ala Gly Arg Glu Ile Gln Phe Asp
 245 250 255

75 Ile Asp His Leu Asp Ile Leu Arg Asp Pro Gly Val Gly Arg Ala Val
 260 265 270

80 Thr Glu Leu Leu Thr Ala Pro Arg
 275 280

60 <210> 7

<211> 426

<212> PRT

<213> *Streptomyces lydicus*

65

ES 2 334 755 A1

<400> 7

5 Val Ser Glu Gln Arg Val Pro Thr His Gln Pro Pro Ser Ala Pro Glu
1 5 10 15

Pro Ala Arg Gly Asp His Glu Gly Gln Thr Leu Asn Ser Phe Tyr Gly
20 25 30

10 Ala Phe Pro Tyr Pro Trp Ser Pro His Gln Leu Thr Thr Leu Asp Asp
35 40 45

15 Pro Ala Phe Tyr Thr Arg Phe Leu Cys Gln Asp Val Gly Asp Asp Thr
50 55 60

20 Gly Gly Arg Val Pro Val Asp Ala Asp Ile Trp Val Ala Gly Cys Gly
65 70 75 80

25 Thr Asn Gln Ala Leu Ile Thr Ala Leu Arg Phe Pro Gly Ala Arg Val
85 90 95

30 Leu Gly Thr Asp Ala Ser Glu Asn Ser Leu Ala Leu Cys Glu Ala Asn
100 105 110

Ala Arg Ser Leu Gly Val Ser Asn Leu Thr Leu Arg His Glu Gly Leu
115 120 125

35 Thr Lys Ala Ala Tyr Arg Glu Gln Phe Asp Tyr Val Leu Cys Thr Gly
130 135 140

Val Ile His His Asn Pro Asp Pro Ser Val Cys Leu Arg Ser Leu Ala
145 150 155 160

40 Ala Ala Leu Arg Pro Asp Ala Val Leu Glu Leu Met Val Tyr Asn Thr
165 170 175

45 Tyr His Arg Gln Glu Met Ile Ala Phe Gln Lys Ala Leu Thr Leu Ile
180 185 190

Gly Ile Asp Gln Val Gly Glu Leu Pro Glu Arg Leu Ala Leu Ala Arg
195 200 205

50 Gly Leu Gly Glu Ser Val Pro Ala Asp Gly Leu Leu Gly Arg Lys Met
210 215 220

Glu Met Phe Glu Tyr Thr Asp Glu Ala Ala Trp Ala Asp Ser Trp Met
225 230 235 240

55 Ser Pro Leu Glu His Ser Tyr Ser Val Glu Glu Leu Ala Ala Met Ala
245 250 255

60 Asp Gly Cys Gly Leu Ala Leu Glu Thr Pro Thr Val Asn Ala Phe Asp
260 265 270

Gln Val Ser Asp Ser Asn Gln Trp Asp Val Pro Val Pro Asp Gly Glu
275 280 285

65 Leu Arg Ala Arg Tyr Asp Ala Leu Pro Asp Pro Thr Arg Trp Gln Leu
290 295 300

ES 2 334 755 A1

Val Asn Leu Leu Leu Met Asp Arg Ser Pro Met Leu Trp Phe Tyr Leu
 305 310 315 320
 5 Gly Arg Ala Gly Arg Pro Arg Arg Thr Glu Ala Glu Arg Asp Arg Ala
 325 330 335
 Phe Leu Asp Thr Val His Arg His Ser Ala Ala Arg Gln Arg Arg Trp
 10 340 345 350
 Thr Arg Gln Pro Asp Gly Gly Tyr Gln Glu Ala Ala Ala Thr Thr Ala
 355 360 365
 15 Phe Pro Ala Ala Lys Pro Pro Ala Ala Val Arg Pro Leu Tyr Asp Ala
 370 375 380
 Val Asp Gly Glu Arg Thr Ile Arg Gln Leu Leu Ala Asp Leu Gly Ala
 20 385 390 395
 Thr Pro Thr Pro Ala Glu Val Arg Ser Ala Arg Leu Gln Leu Thr Ser
 405 410 415
 25 Ser Gln Phe Pro Phe Leu Val Ala Ala Arg
 420 425
 <210> 8
 30 <211> 218
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 35 <400> 8
 Met Arg Tyr Arg Glu Leu Ser Ile Glu Gly Gly Leu Leu Leu Ser Pro
 1 5 10 15
 40 Asp Lys Ile Thr Asp Ser Arg Gly Cys Phe Tyr Glu Ala Tyr Arg Pro
 20 25 30
 45 Gly Glu Leu Ala Asp His Ala Gly His Pro Phe Thr Val Ala Gln Thr
 35 40 45
 Asn Phe Ser Val Ser Ala His Gly Val Leu Arg Gly Ile His Gly Thr
 50 50 55 60
 Leu Thr Pro Pro Gly Gln Ala Lys Ile Val Thr Cys His Arg Gly Ala
 65 70 75 80
 55 Val Leu Asp Val Ile Val Asp Leu Arg Gln Gly Ser Pro Thr Phe Gly
 85 90 95
 Arg His Gln Ser Gln Val Leu Arg Ala Glu Ser Gly Ala Ala Val Tyr
 60 100 105 110
 Leu Ala Glu Gly Leu Gly His Ala Phe Leu Ala Leu Thr Asp Asp Thr
 115 120 125
 65 Cys Val Gly Tyr Leu Cys Ser Thr Pro Phe Val Pro Gly Thr Gln Ile
 130 135 140

ES 2 334 755 A1

Asp Leu Asp Pro Phe Asp Pro Asp Leu Ala Ile Asp Trp Gly Pro Ala
 145 150 155 160
 5 Lys Asp Leu His Val Ser Glu Lys Asp Arg Arg Ala Pro Gly Leu Ala
 165 170 175
 10 Glu Ala Ala Arg Ser Gly Leu Leu Pro Arg Tyr Gly Asp Cys Leu Ala
 180 185 190
 Leu Tyr Glu Arg Leu Arg Arg Ala Ala Asp Pro Ser Ala Pro Pro Asp
 195 200 205
 15 Pro Gly Ala Arg Thr Ala Ala Ala Pro Ser
 210 215
 20 <210> 9
 <211> 434
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 25 <400> 9
 30 Met Thr Asp Ser Lys Ala Arg Ile Leu Glu Gln Val Arg Gly Tyr His
 1 5 10 15
 Gln Glu Asn Glu Arg Arg Gly Phe Thr Pro Gly Val Thr Pro Ile Trp
 20 25 30
 35 Pro Ser Gly Ala Val Leu Asp Glu Asp Asp Arg Val Ala Leu Val Glu
 35 40 45
 40 Ala Ala Leu Asp Met Arg Ile Ala Ala Gly Val Ser Ser Arg Arg Phe
 50 55 60
 Glu Arg Glu Leu Ala Lys Ala Leu Gly Leu Arg Lys Ala His Leu Thr
 65 70 75 80
 45 Asn Ser Gly Ser Ser Ala Asn Leu Leu Ala Leu Ser Ala Leu Thr Ser
 85 90 95
 50 Pro Gln Leu Glu Asp Arg Arg Leu Arg Pro Gly Asp Glu Val Ile Thr
 100 105 110
 Val Ala Ala Gly Phe Pro Thr Thr Val Asn Pro Ile Leu Gln Asn Gly
 115 120 125
 55 Met Val Pro Val Phe Val Asp Val Glu Leu Gly Thr Tyr Asn Thr Thr
 130 135 140
 60 Pro Glu Arg Ile Ala Glu Ala Ile Gly Pro Arg Thr Arg Ala Ile Met
 145 150 155 160
 Val Ala His Ala Leu Gly Asn Pro Phe Ala Ala Ala Glu Val Ala Glu
 165 170 175
 65 Leu Ala Glu Ala His Asp Leu Phe Leu Val Glu Asp Asn Cys Asp Ala

ES 2 334 755 A1

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

55 Ala Asn

<210> 10

<211> 340

60 <212> PRT

<213> *Streptomyces lydicus*

<400> 10

65 Val Thr Gly Arg Glu Gln Arg Asp Ala Pro Gly Thr Ala Arg Arg Val

ES 2 334 755 A1

Arg Cys Leu Trp Leu Ala Ala Gly Asp Pro Pro Tyr Ala Ser Gly Arg
 325 330 335
 5 Gly Ala Arg Lys
 340
 <210> 11
 10 <211> 338
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 15 <400> 11
 20 Met Ser Thr Val Ala Asp Pro Gln His Arg Glu Pro Pro Leu Arg Phe
 1 5 10 15
 Gly Val Leu Gly Cys Ala Asp Ile Ala Arg Arg Arg Val Leu Pro Ala
 20 25 30
 25 Leu Leu Arg Thr Pro Gly Ala Arg Leu Thr Ala Val Ala Ser Arg Asp
 35 40 45
 30 Ser Ala Arg Ala Arg Gln Val Ala Asp Thr Phe Gly Cys Ala Pro Val
 50 55 60
 Ala Gly Tyr Gln Ala Leu Leu Ala Arg Asp Asp Ile Asp Ala Val Tyr
 65 70 75 80
 35 Leu Pro Leu Pro Pro Ala Leu His Pro Glu Trp Ile Arg Arg Ala Leu
 85 90 95
 40 Thr Ala Gly Lys His Val Leu Ala Glu Lys Pro Leu Thr Thr Ser Ser
 100 105 110
 Ala Glu Thr Ala Glu Leu Thr Ala Leu Ala Ala Ala Ser Gly Arg Val
 115 120 125
 45 Leu Ala Glu Asn Val Met Phe Val His His Pro Arg His Glu Arg Val
 130 135 140
 50 Arg Arg Leu Val Ala Asp Gly Ala Val Gly Val Pro Gln Thr Phe Thr
 145 150 155 160
 Ala Ala Phe Thr Val Pro Arg Arg Pro Pro Gly Asp Ile Arg Leu Ser
 165 170 175
 55 Ala Glu Leu Gly Gly Gly Ala Leu Leu Asp Ile Gly Gly Tyr Pro Leu
 180 185 190
 60 Arg Ala Ala Gln Tyr Phe Leu Gly Pro Asp Leu Arg Val Ala Gly Ala
 195 200 205
 Ala Leu Arg Thr Asp Gly Ala Ala Glu Val Asp Cys Gly Gly Ser Ala
 210 215 220
 65 Leu Leu Val Ala Gly Asp Gly Thr Val Ala Ala Leu Thr Phe Gly Leu

ES 2 334 755 A1

Arg Arg Gly Arg Val Leu Leu Asp Val Leu Gln Ser Glu Gln Gly Ala
 145 150 155 160
 5 Trp Phe Leu Gly Lys Arg Asn Arg Asn Met Ile Val Glu Val Glu Pro
 165 170 175
 Asp Glu Asp Val Pro Val Leu Asp Asp Phe Arg Trp Val Glu Leu Ala
 180 185 190
 10 Glu Leu Arg Ser Leu Leu His Thr Asp Asn Leu Val Asn Met Asp Ser
 195 200 205
 Arg Thr Val Leu Ser Gly Met Pro Pro Thr Pro Ala Ala Gly Thr
 210 215 220
 15 Ala Gly Thr Asp Gly Phe Phe Arg Pro Ala Pro Asp Gly Arg Ala Arg
 225 230 235 240
 20 His Asp Thr Ala Tyr Leu Arg Ser Trp Phe Thr Glu Ala Arg Thr Ala
 245 250 255
 25 Asn Pro Leu Val Gln Arg Arg Val Pro Leu Ala Asp Leu Ala Asp Trp
 260 265 270
 Glu Tyr Arg Asp Gly Arg Leu Ala His Arg Gln Gly Gly Pro Phe Thr
 275 280 285
 30 Val Ile Gly Val Asp Val Glu Ala Gly Gly Arg Glu Val Pro His Trp
 290 295 300
 35 Thr Gln Pro Met Val Ala Pro Thr Gly Arg Gly Leu Ala Ala Phe Leu
 305 310 315 320
 Val Arg Arg Leu Asp Gly Val Pro His Val Leu Val Lys Ala His Thr
 325 330 335
 40 Glu Pro Gly Thr Phe Asp Ala Val Glu Met Gly Pro Thr Val Gln Cys
 340 345 350
 45 Phe Pro Gly Arg Asp Asp Arg Asp Asp Pro Ala Glu Arg Pro Pro Tyr
 355 360 365
 Leu Asp Arg Ile Arg Thr Ala Pro Pro Ser Ala Val Arg Phe Asp Ala
 370 375 380
 50 Val His Ser Glu Glu Gly Gly Arg Phe His His Ala Glu Thr Arg Tyr
 385 390 395 400
 55 Val Ile Ala Glu Ala Gly Pro Asp Ala Glu Arg Asp Val Pro Asp Thr
 405 410 415
 His Val Trp Met Thr Val Glu Gln Leu Thr Gly Phe Val Arg Cys Gly
 420 425 430
 60 Gly His Val Asn Val Glu Ala Arg Ser Leu Leu Ala Cys Leu His Thr
 435 440 445
 65 Leu Gly
 450

ES 2 334 755 A1

<210> 13

<211> 413

<212> PRT

5 <213> *Streptomyces lydicus*

<400> 13

10 Met Ser Glu Arg Thr Pro Val Ala Asp Ala Phe Gly Asp Ala Asp Phe
1 5 10 15

15 Met Gln Asp Pro His Ala Val Tyr Arg Arg Leu Arg Glu Gln Gly Pro
20 25 30

20 Val His Arg Thr Thr Leu Pro Lys Gly Val Pro Leu Phe Gly Gly Leu
35 40 45

25 Pro Val Trp Val Val Ser Thr Tyr Ser Ala Val Arg Ala Ala Leu Thr
50 55 60

30 Asp Pro Arg Leu Ser Thr Asp Leu Lys His Thr Ser Ala Leu Phe Ala
65 70 75 80

35 Arg His Gly Thr Asp Thr Ala Gly Gly Ala Phe Gly Ala Val Leu Ala
85 90 95

40 Arg His Met Leu His Ser Asp Gln Pro Asp His Thr Arg Leu Arg Lys
100 105 110

45 Leu Val Asn Lys Ala Phe Thr Pro Gly Ala Val Asp Arg Leu Arg Pro
115 120 125

50 Arg Ile Glu Asp Ile Thr Ser Gly Leu Leu Asp Ala Met Lys Gly Arg
130 135 140

55 Glu Gln Val Asp Leu Leu Glu Glu Phe Ala Phe Pro Leu Pro Val Thr
145 150 155 160

60 Val Ile Cys Glu Leu Leu Gly Val Pro Glu Ala Asp Arg Ala Asp Phe
165 170 175

65 Thr Arg Trp Ser Gln Arg Leu Val Ser Gly Pro Ser Ala Glu Glu Val
180 185 190

70 Ala Ala Ala Gln Ala Ser Met Val Gly Tyr Leu Thr Glu Leu Thr Ala
195 200 205

75 Ala Lys Arg Ala Glu Pro Gln Asp Asp Ile Leu Ser Ala Leu Val Gln
210 215 220

80 Ala Arg Asp Glu Gly Asp Arg Leu Ala Asp Ser Glu Leu Val Pro Met
225 230 235 240

85 Ala Phe Leu Leu Leu Val Gly Gly His Glu Thr Thr Thr Asn Leu Ile
245 250 255

ES 2 334 755 A1

Gly Asn Gly Thr Leu His Leu Leu Arg Asp Arg Thr Lys Leu Arg Ala
 260 265 270
 5 Leu Leu Asp Asp Pro Ala Leu Leu Pro Asn Ala Val Glu Glu Phe Leu
 275 280 285
 10 Arg Phe Glu Gly Pro Ile Lys His Ala Thr Phe Arg Tyr Thr Thr Asp
 290 295 300
 15 Glu Val Glu Val Asp Gly Val Arg Ile Pro Ala Gly Glu Leu Val Leu
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Val Ser Ala Asn Arg Asp Gly Glu Arg Phe Thr Asp Pro
 325 330 335
 20 Asp Arg Leu Asp Leu Thr Arg Ala Pro Gly Gly Asn Leu Ala Phe Gly
 340 345 350
 25 His Gly Ile His Tyr Cys Val Gly Ala Pro Leu Ala Arg Leu Glu Ala
 355 360 365
 Gln Ile Ala Phe Arg Gln Leu Leu Glu Arg Tyr Pro Asp Met Glu Leu
 370 375 380
 30 Ala Ala Glu Pro Ala Glu Leu Tyr Trp Arg Ala Ser Thr Leu Met Arg
 385 390 395 400
 Gly Leu His Ser Leu Pro Val Arg Leu Gly Gly Gly Gly
 405 410
 35 <210> 14
 <211> 284
 <212> PRT
 40 <213> *Streptomyces lydicus*
 <400> 14
 45 Met Thr Thr Ala Asp Pro Lys Asp Arg Thr Phe Ser Ala Thr Gln Trp
 1 5 10 15
 Arg Val Leu Leu His Asp Asp Phe Thr Gly Pro Ala Gly Ser Pro Pro
 20 25 30
 50 Asp Ala Gly Arg Trp Leu Thr Arg Thr Gly Arg Pro Phe Gly Ala Gly
 35 40 45
 55 Val Glu Thr His Ala Asp Asp Ser Gly His Ala Ala Leu Asp Gly Ala
 50 55 60
 Gly Arg Leu Ala Met Thr Ala Thr Arg Asp Ala Ser Gly Gly Phe Thr
 65 70 75 80
 60 Ala Ala Trp Leu Glu Ser Arg Arg Glu Asp Leu Leu Pro Pro Ser Gly
 85 90 95
 65 Gly Ala Leu Arg Ile Gln Ala Arg Val Arg Thr Ala Pro Gly Pro Gly
 100 105 110

ES 2 334 755 A1

Leu Asp Cys Ala Leu Trp Ala Trp Gly Asn Pro Met Arg His Pro Glu
 115 120 125
 5 Pro Gly Glu Ala Glu Leu Asp Arg Trp Phe Arg Ala Gly Glu Met Asp
 130 135 140
 Val Phe Glu Val Leu Gly Ser Gln Pro Asp Arg Val His Gly Ser Leu
 145 150 155 160
 10 His Ser Pro Ala Cys Asp Gln Leu Pro Ser Cys Gly Ile Gly Gly His
 165 170 175
 Gly Ala Thr Val Asp Gly Ala Pro Leu Ser Asp Gly Phe His Thr Tyr
 180 185 190
 15 Ser Met Val Trp Thr Arg Asp Pro Asp Thr Val Thr Trp His Ile Asp
 195 200 205
 20 Ala Arg Pro Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Asp Thr Thr Pro Glu Gly
 210 215 220
 Trp Leu Phe Asn Gln Pro Ala His Leu Cys Leu Ala Ile Ile Ile Gly
 225 230 235 240
 25 Ser Pro Gly Gly Pro Val Pro Pro Gly Thr Pro Asp Pro Ala Ala Phe
 245 250 255
 30 Pro Ala Ala Met Leu Val Asp Glu Ile Thr Val Ala Val Arg Gly Pro
 260 265 270
 35 Lys Gly Gly Thr Asp Ala Ala Gly Glu Ala Pro Arg
 275 280
 40 <210> 15
 <211> 391
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 45 <400> 15
 50 Met Arg Ala Leu Phe Met Phe Leu Ser Gly Phe Ser His Ile Ser Pro
 1 5 10 15
 Ser Ile Pro Leu Ala Trp Ala Leu Arg Ser Ala Gly His Glu Val Leu
 20 25 30
 55 Tyr Thr Gly Thr Gly Glu Arg Thr Arg Val Val Ala Glu Ser Gly Leu
 35 40 45
 60 Ser Met Ala Asp Thr Ala Pro Glu Ser Asp Val Glu Ala Val Leu Val
 50 55 60
 Asn Arg Pro Gly Thr Gln His Gln Ala Pro Gly Glu Thr Gln Glu Glu
 65 70 75 80
 65 Ser Asp Arg Ile Ala His Leu Ser Gly Met Phe Asp Pro Ala Lys Ile

ES 2 334 755 A1

	85					90					95					
5	Ile	Asp	Ala	Arg	Asp	Ala	Ala	Arg	Ile	Ala	Glu	Thr	Phe	Ala	Gly	Phe
				100					105					110		
	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Asp	Gly	Asp	Leu	Glu	Ile	Ala	Arg	Arg	Trp	Arg
			115					120					125			
10	Pro	Asp	Val	Ile	Ile	His	Glu	Pro	Ser	His	Ile	Gly	Ala	Pro	Leu	Val
		130					135					140				
15	Ala	Thr	Arg	Leu	Gly	Ile	Pro	Arg	Val	Gln	Leu	Glu	Ile	His	Leu	Gln
	145					150					155					160
	Gly	Val	Asp	Arg	Phe	Phe	His	Pro	Gln	Phe	Thr	Arg	Trp	Leu	Ala	Ala
					165					170					175	
20	His	His	Gly	Val	Pro	Ala	Val	Glu	Pro	Pro	Ala	Val	Ala	Leu	Gly	Met
				180					185					190		
25	Ala	Pro	Pro	Ser	Val	Val	Pro	Pro	Glu	Pro	Thr	Ala	Arg	Pro	Met	Arg
			195					200					205			
	Tyr	Leu	Pro	His	Asn	Gly	Gly	Gly	Ile	Leu	Pro	Asp	Trp	Val	Thr	Arg
		210					215					220				
30	Pro	Ala	Gly	Arg	Pro	Arg	Val	Cys	Leu	Thr	Leu	Gly	Thr	Val	Val	Pro
						230					235					240
35	Gly	Val	Glu	Gly	Val	Gly	His	Leu	Lys	Arg	Val	Val	His	Glu	Ala	Ala
					245					250					255	
	Arg	Ser	Gly	Ala	Glu	Ile	Val	Leu	Ala	Val	Gly	Asp	Ser	Asp	Leu	Ser
				260					265					270		
40	Ala	Leu	Gly	Asp	Leu	Pro	Ala	Asn	Val	Arg	Pro	Thr	Gly	Trp	Ile	Pro
			275					280					285			
45	Leu	His	Glu	Leu	Leu	Pro	Thr	Cys	Ala	Ala	Val	Val	His	His	Gly	Gly
		290					295					300				
	Asp	Gly	Thr	Thr	Phe	Thr	Ala	Leu	Ala	Arg	Gly	Val	Pro	Gln	Leu	Ile
	305					310					315					320
50	Val	Pro	His	Gly	Asn	Glu	Gln	Leu	Leu	Asn	Thr	Lys	Ala	Val	Ala	Gly
					325					330					335	
55	Arg	Gly	Val	Gly	Ile	Gly	Val	Glu	Leu	Asp	Ala	Phe	Thr	Thr	Gly	His
				340					345					350		
	Leu	Ser	Ala	Leu	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Tyr	Arg	Ala	Ala	Ala	Glu	Glu
			355					360					365			
60	Val	Arg	Thr	Glu	Ile	Glu	Ala	Met	Pro	Ala	Pro	Ala	Asp	Thr	Val	Pro
							375					380				
65	Ser	Leu	Val	Arg	Leu	Leu	Ser									
						385		390								

ES 2 334 755 A1

<210> 16

<211> 326

<212> PRT

5 <213> *Streptomyces lydicus*

<400> 16

10 Met Ser Gln Leu Pro Pro Ser Pro Arg Lys His Leu Asp Ser Pro Arg
1 5 10 15

15 Thr Arg Ala Val Leu Arg Ile Gln Gln Gln Ile Val Ser Ala Ala Arg
20 25 30

20 Asp His Leu Arg Ala Leu Gly Phe Val Glu Leu Leu Pro Pro Val Ile
35 40 45

25 Gly Pro Ala Thr Asp Pro Gly Gly Arg Gly Ala Lys Gln Val Asp Val
50 55 60

30 Asp Tyr Tyr Gly His Arg Tyr Lys Leu Met Thr Ser Ala Ile Met Tyr
65 70 75 80

35 Lys Gln Ala Ala Leu Leu Ser Phe Asp Lys Ile Phe Cys Val Ala Pro
85 90 95

40 Asn Val Arg Leu Glu Pro Pro Glu Thr Cys Ser Thr Gln Arg His Leu
100 105 110

45 Ala Glu Phe His Gln Phe Asp Val Glu Ile Ala Gly Ala Gly Ala Gln
115 120 125

50 Asp Ala Met Gly Val Ala Glu Asp Leu Val Arg Ala Ala Val Arg Ser
130 135 140

55 Val Thr Glu Gln Leu Pro Ala Asp Leu Asp Val Leu Gly Arg Asp Pro
145 150 155 160

60 Asp Ala Phe Ala Asp Leu Leu Ala Gln Pro Phe Asp Arg Leu Thr His
165 170 175

65 Ala Thr Ala Val Ala Glu Leu Ala Val Leu Gly His Glu Gln Asn Pro
180 185 190

70 Asp Ala Glu Ile Asp Trp Glu Gly Glu Ala Met Leu Ser Arg Lys Ala
195 200 205

75 Thr Arg Pro Phe Phe Val Thr Ser Tyr Pro Lys Gly Ser Arg Gly Phe
210 215 220

80 Tyr Asp Arg Glu Asp Pro Glu Val Pro Gly Thr Leu Arg Asn Phe Asp
225 230 235 240

85 Leu Leu Ala Ala Glu Gly Phe Gly Glu Leu Ile Ser Gly Ala Glu Arg
245 250 255

90 Glu Phe Asp His Ala Arg Ile Val Thr Arg Met Arg Glu Thr Gly Glu

ES 2 334 755 A1

Glu Val Trp Asn Leu Val His Ser Asp Pro His Val Gln Pro Leu Leu
 195 200 205
 5 Ala Ser Gly Arg Leu Ala Phe Glu Leu Lys Val Gly Gln Gly Ala Lys
 210 215 220
 10 Pro Gly Leu Gly Gly Met Thr Leu Val Asp Ala Ala Glu Ala Asp Arg
 225 230 235 240
 15 Leu Ala Asp Arg Tyr Arg Val Gln Asp Thr Leu Gly Glu Lys Gly Asp
 245 250 255
 20 Val Leu Arg Cys Ser Ala Pro Gly Thr Val Thr Glu Glu Ile Leu Arg
 260 265 270
 25 Gln Gln Ile Arg Phe Met Arg Ser Asn Tyr Pro Arg Val Arg Val Trp
 275 280 285
 30 Val Lys Leu Phe Pro Gly Arg Asp Val Asp Arg Ala Ala Ala Val Ala
 290 295 300
 35 Trp Gln Ala Gly Ala Asp Ala Val Thr Val Asp Gly Ala Glu Gly Gly
 305 310 315 320
 40 Ser Gly Trp Ala Pro His Ala Phe Leu Asp Gly Val Gly Leu Pro Leu
 325 330 335
 45 Gly Glu Cys Leu Arg Arg Ile Ala Ala Gly Pro His Pro Leu Leu Val
 340 345 350
 50 Ser Gly Arg Met Trp Glu Gly Gly Arg Val Ala Arg Ser Leu Ala Leu
 355 360 365
 55 Gly Ala Arg Ala Ala Gly Leu Gly Arg Ala Ala Leu Leu Ala Ala Asp
 370 375 380
 60 Glu Asp Pro Asp Arg Gly Leu Ile Arg Leu Thr Ala Cys Leu Glu Leu
 385 390 395 400
 65 Glu Leu Arg Leu Leu Val Ser Ala Leu Gly Lys Tyr Ala Ala Ala Glu
 405 410 415
 70 Leu Ala Pro Glu Asp Leu Trp Pro Gln Pro Ala Ala Glu Arg Arg Pro
 420 425 430
 75 Asp Pro Thr Thr Arg Glu Pro Ser
 435 440
 80 <210> 18
 <211> 567
 <212> PRT
 85 <213> *Streptomyces lydicus*
 90 <400> 18
 95 Val Ser Asn Pro Phe Glu Glu Tyr Asp Gly Gly His Val Val Leu Thr
 1 5 10 15

ES 2 334 755 A1

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

ES 2 334 755 A1

Ala Phe Glu Gly Val Arg Tyr Ala Ile Thr Gly Gly Glu Pro Ala Ser
325 330 335

5 Val Pro His Val Ala Lys Ala Arg Arg Asp His Pro Ala Leu Arg Leu
340 345 350

10 Gly Asn Gly Tyr Gly Pro Ala Glu Ser Met Gly Phe Thr Thr His His
355 360 365

Ala Val Val Ala Gly Asp Leu Ser Gly Thr Ala Leu Pro Ile Gly Val
370 375 380

15 Pro Leu Ala Gly Lys Arg Ala Tyr Val Leu Asp Asp Asp Leu Lys Pro
385 390 395 400

20 Ala Ala Asn Gly Ala Leu Gly Glu Leu Tyr Val Ala Gly Ala Gly Leu
405 410 415

Ala His Gly Tyr Val Ser Arg Pro Ala Leu Thr Ala Glu Arg Phe Val
420 425 430

25 Ala Asp Pro Phe Ala Gly Pro Gly Gly Glu Arg Met Tyr Arg Thr Gly
435 440 445

30 Asp Leu Ala Arg Arg Arg Ala Asp Gly Val Leu Glu Tyr Val Gly Arg
450 455 460

Ala Asp Asp Gln Val Lys Ile Arg Gly Phe Arg Val Glu Pro Gly Glu
465 470 475 480

35 Val Glu Ala Arg Leu Val Gly His Pro Ala Val Arg Gln Ala Ala Val
485 490 495

40 Leu Ala Gln Asp Ser Arg Leu Gly Asp Lys Gln Leu Val Ala Tyr Val
500 505 510

Val Ala Glu Arg Ala Asp Ala Pro Pro Asp Ala Ala Glu Leu Arg Arg
515 520 525

45 His Val Ala Glu Ala Leu Pro Ala Tyr Met Val Pro Val Glu Cys Val
530 535 540

50 Pro Val Asp Glu Leu Pro Arg Thr Pro Asn Gly Lys Leu Asp Arg Arg
545 550 555 560

Ala Leu Thr Gly Ser Gly Ser
565

55 <210> 19
<211> 328
60 <212> PRT
<213> *Streptomyces lydicus*

<400> 19

65 Met Asn Ile Leu Val Thr Gly Gly Ala Gly Phe Ile Gly Ser His Tyr

ES 2 334 755 A1

	1			5					10				15			
5	Val	Arg	Thr	Leu	Leu	Gly	Thr	Pro	Gly	Ala	Ala	Asp	Cys	Gly	Arg	Leu
				20					25					30		
	Thr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Thr	Tyr	Ala	Gly	Asn	Thr	Ala	Asn	Leu	Ala
			35					40					45			
10	Thr	Val	Trp	Asp	Asp	Pro	Arg	Phe	Thr	Phe	Val	Arg	Gly	Asp	Val	Cys
		50					55					60				
15	Asp	Ala	Gly	Leu	Val	Asp	Lys	Leu	Val	Ala	Asp	His	Asp	Thr	Val	Val
	65					70					75					80
	His	Phe	Ala	Ala	Glu	Ser	His	Val	Asp	Arg	Ser	Ile	Ala	Gly	Ala	Ser
				85						90					95	
20	Asp	Phe	Ile	Met	Ser	Asn	Val	Val	Gly	Thr	Gln	Thr	Leu	Leu	Asp	Ala
				100					105					110		
25	Ala	Leu	His	His	Gln	Asp	Ser	Phe	Gly	Thr	Phe	Val	Leu	Ile	Ser	Thr
			115					120					125			
	Asp	Glu	Val	Tyr	Gly	Ser	Ile	Asp	Thr	Gly	Ser	Trp	Thr	Glu	Ser	His
		130					135					140				
30	Pro	Val	Ala	Pro	Asn	Ser	Pro	Tyr	Ala	Ala	Ala	Lys	Ala	Ser	Ser	Asp
	145					150					155					160
35	Leu	Ile	Thr	Leu	Ala	Tyr	Gly	Arg	Thr	His	Gly	Leu	Asp	Val	Arg	Val
				165						170					175	
	Thr	Arg	Cys	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	His	His	His	Phe	Pro	Glu	Lys	Leu
			180						185					190		
40	Ile	Pro	Leu	Phe	Val	Thr	Asn	Leu	Leu	Asp	Gly	Lys	Gln	Val	Pro	Leu
			195					200					205			
45	Tyr	Gly	Asp	Gly	Leu	His	Ile	Arg	Asp	Trp	Leu	His	Ile	Asp	Asp	His
		210					215					220				
	Val	Gln	Gly	Ile	Glu	Leu	Val	Arg	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Gly	Glu	Val
	225					230					235					240
50	Tyr	Asn	Ile	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser	Asn	Thr	Ala	Leu	Thr	Gly
				245						250					255	
55	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Cys	Gly	Ala	Gly	Trp	Glu	Arg	Val	Asp	His	Val
			260						265					270		
	Ala	Asp	Arg	Lys	Gly	His	Asp	Arg	Arg	Tyr	Ser	Val	Asp	Trp	Thr	Lys
			275					280					285			
60	Ile	Arg	Thr	Glu	Leu	Gly	Tyr	Ala	Pro	His	Arg	Asp	Phe	Asp	Ser	Ala
		290					295					300				
65	Leu	Ala	Glu	Thr	Ile	Asp	Trp	Tyr	Arg	Thr	His	Arg	Glu	Trp	Trp	Glu
	305					310						315				320

ES 2 334 755 A1

Pro Leu Lys Arg Arg Ala Gly Leu
325

5 <210> 20

<211> 355

<212> PRT

10 <213> *Streptomyces lydicus*

<400> 20

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

ES 2 334 755 A1

Arg Leu Asp Gly Leu Val Asp Glu His Ser Glu Ile Ile Gly Arg Val
 245 250 255
 5 Val Val Glu Ala Gly Ser Gln Ile Arg Gly Ser Arg Ile Val Gly Pro
 260 265 270
 10 Val Val Ile Gly Ala Asp Ser Arg Ile Thr Gly Ser Tyr Val Gly Pro
 275 280 285
 Phe Thr Ser Ile Gly Glu Arg Cys Arg Leu Asp Asp Cys Glu Val Glu
 290 295 300
 15 Tyr Ser Val Val Leu Pro Glu Thr Arg Ile Thr Gly Val Arg Arg Ile
 305 310 315 320
 20 Ala Ala Ser Leu Ile Gly Arg Asn Val Glu Val Ser Pro Ala Ala Pro
 325 330 335
 Gly Pro Arg Thr His Arg Leu Val Leu Gly Asp His Ser Thr Val Gln
 340 345 350
 25 Ile Ala Ser
 355
 30 <210> 21
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 35 <400> 21
 40 Met Thr Val Glu Phe Arg Val Pro Ser His Thr Ala Glu Asp Gly Thr
 1 5 10 15
 Ala Gly Asn Ser Thr Gly Phe Gly Glu Phe Val Arg His Arg Ala Ala
 20 25 30
 45 Ser Gly Glu Leu Val Val Gln Pro Arg Met Gly Phe Ser Asp Pro Ala
 35 40 45
 50 Arg Met Arg Ala Gly Leu Leu Ala Thr Arg Arg Ala Ala Ala Thr Thr
 50 55 60
 Val Gly Thr Leu Thr Val Asp Ser Tyr Thr Arg Val Gly Asp Leu Ala
 65 70 75 80
 55 Ala Ala Arg Asp Ala Leu Arg Ala Gly Ile Ala Leu Asn Gly Tyr Pro
 85 90 95
 60 Leu Ala Thr His Pro Arg Glu Thr Thr Ala Gln Val Leu Ala Gly Ile
 100 105 110
 Ala Ala Asp Asp Phe Pro Val Gln Val Arg His Gly Ser Ala Asp Pro
 115 120 125
 65 Gly His Ile Phe Thr Ala Leu Thr Ala Ala Gly Leu Ser Ala Thr Glu

ES 2 334 755 A1

	130					135						140					
	Gly	Gly	Pro	Val	Ser	Tyr	Cys	Leu	Pro	Tyr	Gly	Arg	Thr	Pro	Leu	Glu	
5	145					150					155					160	
	Lys	Ser	Val	Asp	Ser	Trp	Ala	Arg	Cys	Cys	Glu	Asp	Phe	Ala	Glu	Pro	
					165					170					175		
10	Arg	Arg	Pro	Gly	Val	Arg	Pro	His	Leu	Glu	Thr	Phe	Gly	Gly	Cys	Met	
				180					185					190			
15	Leu	Gly	Gln	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	Gln	Leu	Val	Ala	Leu	Ser	Val	Leu	
			195					200					205				
	Glu	Ala	Leu	Phe	Phe	His	Arg	His	Gly	Val	Arg	Ser	Ile	Ser	Val	Ser	
		210					215					220					
20	Tyr	Ala	Gln	Gln	Ser	His	Pro	Gly	Gln	Asp	Arg	Glu	Ala	Val	Arg	Ala	
	225					230					235					240	
25	Leu	Arg	Val	Leu	Cys	Ala	Arg	Leu	Leu	Pro	Asp	Ala	Asp	Val	His	Ile	
					245					250					255		
	Val	Val	Tyr	Ala	Tyr	Met	Gly	Leu	Phe	Pro	Gln	Thr	Ala	Asp	Gly	Ala	
				260					265					270			
30	Arg	Ala	Leu	Leu	Gly	Glu	Ala	Thr	Arg	Leu	Ala	Arg	Ala	Thr	Gly	Ala	
			275					280					285				
35	Glu	Arg	Leu	Ile	Val	Lys	Thr	Glu	Ala	Glu	Ala	Asp	Arg	Ile	Pro	Thr	
		290					295					300					
40	Val	Ala	Glu	Asn	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	His	Ala	Ala	Arg	Thr	Ala	Arg	
	305					310					315					320	
45	Arg	His	Arg	Ala	Glu	Ala	Pro	Ala	Gly	Ala	Asp	Asp	Asp	Ser	Gln	Val	
					325					330					335		
50	His	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ala	Leu	Ile	Asp	Ala	Val	Leu	Asn	Ala	Ala	Pro	
				340					345					350			
55	Asp	Ile	Gly	Arg	Ala	Leu	Val	Gln	Ala	Phe	Lys	Arg	Gly	Leu	Leu	Asp	
			355					360					365				
60	Ile	Pro	Tyr	Cys	Leu	His	Pro	Asp	Asn	Ala	Gly	Arg	Ser	Arg	Ser	Tyr	
		370					375					380					
65	Leu	Asp	Arg	Asp	Gly	Arg	Leu	Arg	Trp	Ala	Asp	Val	Gly	Ser	Leu	Pro	
	385					390					395					400	
70	Leu	Ala	Pro	Leu	Val	Gly	Ala	Gly	Arg	Ser	Arg	Pro	Val	Thr	Ser	Gly	
					405					410					415		
75	Glu	Leu	Met	Ser	Ala	Leu	Ser	Tyr	Val	Arg	Arg	Thr	Phe	Asp	Gly	Asp	
				420					425					430			
80	Pro	Tyr	Gly	Glu	Leu	Arg	Gly	Arg	Pro	Arg	Gly	Lys	Ala	Val	Glu	Asp	
			435				440						445				
85	Arg																

ES 2 334 755 A1

<210> 22

<211> 153

<212> PRT

5 <213> *Streptomyces lydicus*

<400> 22

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

45 <210> 23

<211> 699

<212> PRT

50 <213> *Streptomyces lydicus*

<400> 23

55 Met Thr Ser Tyr Ala Gln Asp Ala Tyr Thr Pro Asp Ser Arg Ala Gly
 1 5 10 15
 Asp Ala Thr Gly Leu Asp Asp Glu Leu Ala Glu Glu Arg Arg Tyr Val
 20 25 30
 Ala Leu Cys Arg Ser Ala Met Thr Arg Gln Val Glu Asp Ala Gly Leu

65

ES 2 334 755 A1

5	Gln	Val	Thr	Glu	Gly	Gln	Asp	Val	Ser	Gly	Asp	Gly	Ala	Ser	Ala	Glu			
		50					55					60							
	Ala	Leu	Gly	Arg	Tyr	Leu	Arg	Thr	Arg	Ala	Arg	Asp	Met	Ala	Gln	Glu			
	65					70					75					80			
10	Pro	Asp	Ser	Pro	Leu	Phe	Phe	Gly	Arg	Leu	Asp	Phe	Asp	Asp	Ala	Pro			
					85					90					95				
15	Glu	Thr	Gly	Asp	His	Arg	Arg	Gln	Arg	Tyr	Tyr	Ile	Gly	Arg	Arg	Arg			
				100					105					110					
	Val	Ser	Glu	His	Pro	Ala	Ala	Pro	Pro	Leu	Val	Val	Asp	Trp	Arg	Ala			
			115					120					125						
20	Pro	Val	Ser	Arg	Thr	Phe	Tyr	Gln	Ala	Ser	Ala	Leu	Glu	Pro	Gln	Gly			
		130					135						140						
25	Val	Ala	Val	Arg	Arg	Arg	Phe	Gly	Trp	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser	Gly	Glu			
	145					150					155					160			
	Pro	Lys	Asp	Leu	Thr	Gly	Met	Glu	Asp	Glu	His	Leu	Asp	Arg	Gln	Glu			
					165					170					175				
30	Asp	Val	Pro	Ala	Gly	Ala	Ser	Arg	Ile	Val	Ala	Ala	Glu	Ile	Glu	Arg			
				180					185					190					
35	Pro	Arg	Thr	Gly	Pro	Met	Arg	Asp	Ile	Ala	Ala	Thr	Ile	Gln	Pro	Glu			
			195					200					205						
40	Gln	Asp	Asp	Leu	Val	Arg	Arg	Glu	Leu	Ala	Asp	Ser	Val	Cys	Ile	Gln			
		210					215					220							
	Gly	Ala	Pro	Gly	Ser	Gly	Lys	Thr	Ala	Val	Gly	Leu	His	Arg	Ala	Ala			
	225					230					235					240			
45	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Thr	Tyr	Pro	Gln	Arg	Leu	Gln	Arg	Ser	Gly	Leu	Leu			
					245					250					255				
	Ile	Ile	Gly	Pro	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Arg	Tyr	Ile	Ala	Gln	Val	Leu			
				260					265					270					
50	Pro	Ala	Leu	Gly	Glu	Ile	Asp	Ile	Ala	Gln	Cys	Thr	Val	Glu	Asp	Val			
			275					280					285						
55	Val	Ala	Arg	His	Pro	Val	Gln	Ala	Val	Asp	Gly	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala			
		290					295					300							
	Val	Lys	Gln	Ser	His	Arg	Met	Ala	Ala	Val	Leu	Glu	Arg	Ala	Leu	Tyr			
	305					310					315					320			
60	Ser	Arg	Val	Thr	Ala	Val	Pro	Asp	Gly	Ile	Thr	Val	Pro	Asp	Gly	Ser			
					325					330					335				
65	Tyr	Arg	Trp	Arg	Val	Tyr	Gly	Asp	Glu	Leu	Ser	Arg	Ile	Val	Glu	Glu			
				340					345					350					

ES 2 334 755 A1

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

ES 2 334 755 A1

Val Val Glu Pro Ser Ala Ile Val Ala Ala Glu Pro Arg Gly Leu His
 660 665 670
 5 Arg Leu Tyr Val Ala Val Thr Arg Ala Val Ser Arg Leu Asp Val Leu
 675 680 685
 His Ala His Pro Leu Pro Glu Pro Leu Ala Gly
 10 690 695
 <210> 24
 <211> 220
 15 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 <400> 24
 20 Val Glu Glu Arg Asp Glu Pro Met Gly Leu Arg Glu Arg Lys Lys Gln
 1 5 10 15
 25 Arg Thr Arg Gln Ala Ile Ser Asp Ala Ala Ile Ser Leu Phe Leu Gln
 20 25 30
 His Gly Phe Asp Gln Val Ser Val Val Asp Val Ala Ala Ala Glu
 30 35 40 45
 Val Ser Lys Pro Thr Leu Phe Lys Tyr Phe Pro Thr Lys Glu Asp Leu
 50 55 60
 35 Val Val His Arg Phe Ala Asp His Glu Thr Val Ala Gly Thr Ile Val
 65 70 75 80
 Arg Glu Arg Arg Ser Gly Val Ser Pro Leu Ala Ala Leu His Gln His
 40 85 90 95
 Phe Val Asp Gly Leu Ala Arg Arg Asp Pro Ile Thr Gly Leu Asn Asp
 100 105 110
 45 Glu Gln Glu Val Leu Asp Phe His Gly Leu Val Tyr Ser Thr Pro Ser
 115 120 125
 Leu Leu Thr Arg Val Val Gln Tyr Gln Ser Arg Ala Glu Glu Ala Leu
 50 130 135 140
 Ala Gln Ala Leu Ala Glu Ala Leu Asp Ala Gly Pro Ala Asp Val Thr
 145 150 155 160
 55 Pro Arg Leu Leu Ala Gly Gln Val Val Ala Ala Gln Arg Ile Leu Ala
 165 170 175
 Ala Ala Asn Trp Gln Arg Ile Val Asp Gly Ala Thr Ala Asp Gly Ser
 60 180 185 190
 Tyr Pro Gln Ala Val Ala Asp Ala Asp His Ala Phe Ala Leu Leu Glu
 195 200 205
 65 Trp Gly Leu Ala Gly Pro Ser Ala Ala Arg Thr Ala
 210 215 220

ES 2 334 755 A1

<210> 25

<211> 515

<212> PRT

5 <213> *Streptomyces lydicus*

<400> 25

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

15 Asp Met Thr Gln Ala Thr Ala Ala Ser Thr Thr Arg Gln Ala Arg Phe
20 25 30

20 Arg Trp Trp Gly Leu Ala Val Ile Gly Ile Ala Gln Leu Met Val Met
35 40 45

25 Leu Asp Thr Thr Ile Val Asn Ile Ala Leu Pro Trp Ala Gln Arg Ala
50 55 60

30 Thr Gly Met Ser Asp Ala Asp Arg Gln Trp Val Ile Thr Ala Tyr Thr
65 70 75 80

35 Leu Ala Phe Gly Gly Leu Leu Leu Leu Gly Gly Arg Ile Gly Asp Leu
85 90 95

40 Ile Gly Arg Lys Arg Ala Phe Val Ile Ala Val Ala Gly Phe Thr Ala
100 105 110

45 Ala Ser Ala Ala Gly Gly Ala Ala Pro Thr Ala Ala Ile Leu Val Gly
115 120 125

50 Ser Arg Ala Ala Gln Gly Leu Phe Ala Ala Leu Leu Ile Pro Ala Thr
130 135 140

55 Leu Ala Met Leu Thr Thr Thr Phe Thr Glu Pro Arg Glu Arg Ala Lys
145 150 155 160

60 Ala Phe Gly Val Phe Ser Ser Val Ala Ala Ala Gly Gly Ala Leu Gly
165 170 175

65 Leu Leu Cys Gly Gly Val Ile Thr Gln Tyr Leu Asp Trp Arg Trp Cys
180 185 190

70 Leu Tyr Val Asn Val Pro Ile Gly Val Leu Val Ala Val Gly Ala Trp
195 200 205

75 Leu Leu Leu Pro Gly Leu Pro Ala Gln Arg Gly Val Arg Ile Asp Val
210 215 220

80 Pro Gly Ala Val Leu Ser Ser Gly Gly Met Val Ala Leu Val Tyr Gly
225 230 235 240

85 Phe Ser Glu Ala Ala Asp Glu Gly Trp Gly Ser Gly Arg Val Val Gly
245 250 255

ES 2 334 755 A1

Leu Leu Val Ala Ala Leu Val Leu Leu Thr Ala Phe Val Ala Leu Gln
 260 265 270
 5 Ala Lys Val Arg Asp Pro Leu Leu Pro Leu Arg Val Leu Ala Glu Arg
 275 280 285
 10 Asn Arg Ala Gly Gly Phe Leu Thr Ile Ala Leu Ala Met Val Gly Met
 290 295 300
 Phe Gly Leu Phe Leu Ile Met Thr Tyr Gln Leu Gln Val Val Met His
 305 310 315 320
 15 Tyr Ser Pro Ala Arg Ala Gly Leu Ala Leu Leu Pro Ala Thr Leu Ala
 325 330 335
 20 Thr Val Leu Thr Thr Thr Gln Val Thr Ala Arg Leu Met Pro Arg Val
 340 345 350
 Pro Val Arg Leu Leu Val Ala Pro Gly Leu Leu Leu Ala Ala Ala Gly
 355 360 365
 25 Leu Phe Asn Leu Gly Arg Leu Thr Pro Glu Ser Pro Tyr Ala Ser Thr
 370 375 380
 30 Leu Leu Pro Thr Gln Ile Leu Leu Gly Ala Gly Leu Gly Leu Val Met
 385 390 395 400
 Thr Pro Cys Val Asn Ile Ala Thr Asn Lys Val Pro Pro Ala Asp Val
 405 410 415
 35 Gly Val Val Ser Ala Phe Val Ser Thr Ser Gln Gln Ile Gly Gly Ser
 420 425 430
 40 Ile Gly Thr Ala Leu Leu Asn Thr Ile Ala Thr Ser Val Thr Ala Thr
 435 440 445
 Ala Leu Ala Ser Arg Ala Pro Gly Ala Ala Ala Thr Ala Glu Ala Thr
 450 455 460
 45 Val His Gly Tyr Ala Val Ala Ser Leu Trp Ala Gly Gly Ile Leu Leu
 465 470 475 480
 50 Val Thr Ala Val Val Ala Ala Val Leu Ile Lys Val Asp Leu Arg Thr
 485 490 495
 Pro Ala Pro Ala Lys Ala Pro Ala Ala Pro Ala Lys Glu Glu Val Ala
 500 505 510
 55 Pro Gly Thr
 515

60 <210> 26
 <211> 414
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 65

ES 2 334 755 A1

<400> 26

5 Met Ser Glu Asn Pro Val Arg Ser Arg Leu Arg Gln Leu Asp Ala Ala
1 5 10 15

Phe Met Gln Asp Pro His Ser Leu Tyr Ala Glu Leu His Gly Asp Gly
20 25 30

10 Pro Ala His Gln Val Val Leu Pro Pro Asp Leu Pro Val Cys Gly Gly
35 40 45

Leu Pro Val Trp Val Val Thr Gly Tyr Asp Ala Val Arg Ala Ala Leu
50 55 60

15 Thr Asp Pro Arg Leu Ser Thr Asp Leu Arg Arg Thr Asp Pro Leu Phe
65 70 75 80

20 Ala Gln Asn Ala Pro Asp Ser Asp Lys Arg Gly Ala Phe Ser Ala Ser
85 90 95

Leu Ala Thr His Met Leu His Ser Asp Pro Pro Asp His Thr Arg Leu
100 105 110

25 Arg Arg Leu Val Asn Ser Val Phe Thr Thr Arg Ala Val Glu Arg Phe
115 120 125

30 Arg Pro Asp Ile Glu Arg Leu Thr His Gln Leu Leu Asp Gly Leu Pro
130 135 140

Asp Glu Gly Val Val Asp Leu Leu Asp Arg Phe Ala Phe Pro Leu Pro
145 150 155 160

Ile Ala Val Ile Cys Leu Leu Leu Gly Ile Pro Pro Gly Glu Glu Ala
165 170 175

40 Ala Phe Ser Thr Trp Ser Arg Ala Leu Val Ala Gly Gly Thr Ser Glu
180 185 190

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Ala Glu Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asp Leu
195 200 205

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

50 Val Ala Ala Arg Asp Asp Glu Asp Arg Leu Ser Glu Thr Glu Leu Leu
225 230 235 240

Ser Met Thr Phe Leu Leu Leu Val Ala Gly His Glu Thr Thr Val Asn
245 250 255

Thr Leu Gly Asn Gly Val Phe His Leu Met Ala Asp Arg Asp Gln Trp
260 265 270

60 Glu Lys Leu Leu Ala Asp Arg Ser Leu Leu Pro Thr Ala Val Glu Glu
275 280 285

Phe Leu Arg Ile Glu Gly Pro Leu Lys His Ala Thr Phe Arg Cys Ala
290 295 300

ES 2 334 755 A1

Thr Glu Cys Val Arg Ile Gly Asp Val Asp Ile Pro Ala Gly Asp Phe
 305 310 315 320
 5 Val Leu Leu Ser Leu Ala Ser Ala Asn Arg Asp Pro Arg Arg Phe Thr
 325 330 335
 Arg Pro His Asp Leu Asp Val Ser Arg Ala Thr Gly Gly His Leu Ala
 10 340 345 350
 Phe Gly His Gly Ile His His Cys Leu Gly Ala Pro Leu Ala Arg Leu
 15 355 360 365
 Glu Ala Arg Ile Ala Phe Asp Ala Leu Leu Gln Arg Phe Pro Gly Met
 20 370 375 380
 Glu Leu Ala Val Ala Pro Gly Glu Leu Arg Trp Arg Ser Ser Thr Leu
 25 385 390 395 400
 Ile Arg Gly Leu Arg Thr Leu Pro Val Arg Leu His Arg Ala
 25 405 410
 <210> 27
 <211> 515
 <212> PRT
 30 <213> *Streptomyces lydicus*
 <400> 27
 35 Val Asn Gln Pro Thr Ala Gln Asp Leu His Pro Leu Ile Thr Ala Leu
 1 5 10 15
 40 Val His Asp Val Arg Arg Asp Pro Thr Gly Ala Leu Gly Pro Ser Val
 20 25 30
 Tyr Glu Thr Ala Arg Leu Thr Ala Leu Ala Pro Trp Leu Pro Gly His
 45 35 40 45
 Ala Ala Arg Ile Ala Phe Leu Leu Asp Glu Gln Asn Pro Asp Gly Ser
 50 50 55 60
 Trp Ala Gly Pro Asp Gly Tyr Ala Leu Val Pro Thr Leu Ser Ala Val
 65 70 75 80
 Gln Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gly Arg Asp Gly Ser Ala Ala Leu Pro
 55 85 90 95
 Val Pro Arg Glu Ala Val Ala Ser Ala Ala Val Arg Gly Leu Thr Ala
 100 105 110
 60 Ala Ala Ala Val Leu Ala Lys Ser Glu Gln Cys Ala Val Pro Pro Thr
 115 120 125
 Val Val Tyr Phe Met Ile Ile Pro Ala Leu Val Glu Asp Ile Asn Ala
 65 130 135 140

ES 2 334 755 A1

	Arg	Leu	Ala	Ala	Pro	Pro	Pro	Gly	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Leu	Arg	Pro
	145										155					160
5	Leu	Pro	Leu	Pro	His	Gly	Met	Thr	Asp	Ala	Val	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg
					165					170					175	
	Thr	Asp	Ala	Trp	Arg	Asn	Pro	Leu	Ala	Gly	His	Tyr	Leu	Glu	Ile	Val
10				180					185					190		
	Gly	Pro	Val	Ala	Val	Asn	Ala	Arg	Glu	Met	Gln	Pro	Val	Asp	Gly	Ala
			195					200					205			
15	Val	Gly	Cys	Ser	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Trp	Leu	Gly	Pro	Asp	Glu
		210					215					220				
	Pro	Thr	Asp	Pro	Asp	His	Pro	Ser	Val	Arg	Phe	Leu	Thr	Ala	Thr	Gln
20	225					230					235					240
	Ala	Arg	Leu	Gly	Gly	Pro	Val	Pro	Ala	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Tyr	Tyr
					245					250					255	
25	Glu	Arg	Ala	Trp	Ile	Leu	Gly	Asn	Leu	Ala	Thr	Ala	Gly	Ala	Pro	Val
				260					265					270		
	Glu	Leu	Leu	Ala	Pro	Leu	Ala	Glu	Gly	Leu	Pro	Pro	Asp	Val	Gly	Arg
30			275					280					285			
	Ser	Gly	Ala	Pro	Thr	Ala	Pro	Gly	Phe	Ala	Tyr	Glu	Ala	Glu	Thr	Ser
	290						295					300				
35	Ala	Ile	Val	Leu	Thr	Ala	Leu	Ala	His	Leu	Asp	Ala	Pro	Glu	Glu	Pro
	305					310					315					320
	His	Tyr	Leu	Trp	Gln	Tyr	Asp	Ala	Gly	Ser	His	Phe	Met	Ser	Thr	Leu
40					325					330					335	
	Pro	Glu	His	Gln	Pro	Ser	Asn	Thr	Thr	Asn	Ala	His	Val	Leu	Glu	Ala
				340					345					350		
45	Leu	Gly	Gly	Tyr	Ala	Glu	Gln	His	Pro	Ala	Asp	Ala	Ala	Arg	Tyr	Arg
			355					360					365			
	Asp	Ala	Val	Thr	Arg	Ile	Ala	Arg	Trp	Leu	Gly	Glu	Arg	Gln	Gln	Pro
50		370					375					380				
	Asp	Gly	Ser	Trp	Ser	Asp	Lys	Trp	His	Ala	Ser	Pro	Leu	Phe	Ala	Thr
	385					390					395					400
55	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Ala	Leu	His	Arg	His	Ala	Gly	Ala	Gln	Ser	Ala
				405					410						415	
	Glu	Thr	Val	Arg	Arg	Ala	Val	Arg	Trp	Val	Leu	Arg	Asn	Gln	His	Asp
60				420					425					430		
	Asp	Gly	Ser	Trp	Gly	His	Trp	Gly	Gly	Thr	Ala	Glu	Glu	Thr	Ala	Tyr
			435					440					445			
65																

ES 2 334 755 A1

Gly Asp Ala Ala Leu Ile Arg Glu Leu Arg Leu Leu Arg Gly Thr Asp
 145 150 155 160
 5 Pro Ala Met Leu Asp Asp Pro Glu Ile Val Glu Met Ile Leu Pro Ala
 165 170 175
 Leu Arg Ala Asp Tyr Arg Ala Ile Glu Ser His Arg Cys Pro Pro Asp
 180 185 190
 10 Ala Ala Val Arg Cys Pro Val Thr Val Leu Thr Gly Asp Ala Asp Pro
 195 200 205
 His Thr Thr Val Glu Glu Ala Arg Ala Trp Ser Gly His Thr Thr Gly
 210 215 220
 Gly Cys Asp Ile Glu Ile Phe Pro Gly Gly His Phe Phe Leu Ala Asp
 225 230 235 240
 Arg Ser Ala Asp Val Leu Ala Ala Val Ala Arg Arg Leu Arg Thr Leu
 245 250 255
 25 Ala Ala Thr Ala
 260
 <210> 30
 <211> 3477
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 35 <400> 30
 Val Glu Asn Gln Met Thr Asn Pro Asp Glu Lys Val Val Ala Ala Leu
 40 1 5 10 15
 Arg Ala Ser Leu Lys Glu Thr Glu Arg Leu Arg Gln His Asn Arg Glu
 20 25 30
 45 Leu Val Asp Arg Ser His Glu Pro Leu Ala Ile Val Gly Met Ser Cys
 35 40 45
 Arg Phe Pro Gly Gly Val Arg Thr Pro Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val
 50 50 55 60
 Ala Gly Gly Glu Asp Ala Val Ser Glu Phe Pro Ala Asp Arg Gly Trp
 65 70 75 80
 55 Asn Thr Asp Val Leu Arg Gly Glu Gly Gly Phe Val His Asp Ala Ala
 85 90 95
 Asp Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala
 60 100 105 110
 Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Val
 115 120 125
 65 Glu Arg Ala Gly Leu Asp Pro Arg Ala Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly

ES 2 334 755 A1

	130		135		140														
5	Val 145	Phe	Thr	Gly	Val	Met 150	Tyr	His	Asp	Tyr	Ala 155	Asp	Leu	Val	Leu	Arg 160			
	Ser	Pro	Asp	Ala	Val	Glu 165	Gly	Tyr	Val	Tyr 170	Asn	Gly	Ser	Ala	Gly 175	Ser			
10	Ile	Ala	Ser	Gly 180	Arg	Val	Ser	Tyr	Val 185	Leu	Gly	Leu	Glu	Gly 190	Pro	Ala			
15	Val	Thr	Val	Asp 195	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser 200	Ser	Leu	Val	Ala 205	Leu	His	Leu			
	Ala	Ala	Gln	Ala	Leu	Arg	Ser 215	Gly	Glu	Cys	Thr	Leu 220	Ala	Leu	Ala	Gly			
20	Gly 225	Ala	Ala	Val	Met	Ser 230	Thr	Pro	Val	Leu	Phe 235	Asp	Glu	Phe	Ala	Arg 240			
25	Gly	Gln	Gly	Ile	Gly 245	Leu	Ala	Ser	Asp	Gly 250	Arg	Cys	Lys	Ala	Phe 255	Ala			
	Asp	Ser	Ala	Asp 260	Gly	Thr	Asn	Leu	Ser 265	Glu	Gly	Val	Gly	Val 270	Leu	Leu			
30	Leu	Glu	Arg 275	Leu	Ser	Asp	Ala	Arg 280	Arg	Asn	Gly	His	Pro 285	Val	Leu	Ala			
35	Val	Val	Arg	Gly	Ser	Ala	Val 295	Asn	Gln	Asp	Gly	Ala 300	Ser	Asn	Gly	Leu			
	Thr 305	Ala	Pro	Asn	Gly	Pro	Ala 310	Gln	Glu	Arg	Val 315	Ile	Arg	Gln	Ala	Leu 320			
40	Ala	Gln	Ala	Arg	Leu	Thr	Cys 325	Ala	Asp	Val 330	Asp	Ala	Val	Glu	Ala 335	His			
45	Gly	Thr	Gly	Thr 340	Ala	Leu	Gly	Asp	Pro 345	Ile	Glu	Ala	Gln	Ala 350	Leu	Leu			
	Glu	Thr	Tyr	Gly	Gln	Gln	Arg	Glu 360	Gly	Gln	Gln	Pro	Leu 365	Trp	Leu	Gly			
50	Ser 370	Leu	Lys	Ser	Asn	Ile	Gly 375	His	Thr	Gln	Ala	Ala 380	Ala	Gly	Val	Gly			
55	Gly 385	Val	Met	Lys	Met	Val	Leu 390	Ala	Leu	Arg	His 395	Gly	Val	Leu	Pro	Arg 400			
	Thr	Leu	His	Val	Asp 405	Arg	Pro	Ser	Arg	His 410	Val	Asp	Trp	Ser	Ala 415	Gly			
60	Ala	Val	Ser	Leu	Leu	Thr	Glu	Gln	Val 425	Pro	Trp	Pro	Glu	Thr 430	Gly	Arg			
65	Pro	Arg	Arg	Ala	Gly	Val	Ser	Ser 440	Phe	Gly	Val	Ser	Gly 445	Thr	Asn	Ala			

ES 2 334 755 A1

His Val Ile Val Glu Gln Ala Pro Asp Asp Gln Glu Pro Ala Glu Arg
 450 455 460
 5 Ala Ala Ser Ala Glu Pro Glu Ala Pro Leu Ser Asp Thr Asp Ala Asp
 465 470 475 480
 10 Val Ala Arg Pro Leu Pro Val Pro Trp Val Leu Ser Ala Arg Ser Gly
 485 490 495
 Ala Ala Leu Cys Ala Gln Ala Ala Arg Leu Arg Ala His Leu Ala Ala
 500 505 510
 15 Ala His Glu Thr Asp Ser Pro Arg Val Thr Ala Leu Ala Leu Ala Thr
 515 520 525
 20 Thr Arg Thr Ala Phe Glu His Arg Ala Val Leu His Ser Gly Gly Pro
 530 535 540
 Gly Gly Leu Ser Ala Ala Leu Asp Ala Leu Ala Glu Gly Arg Thr Ala
 545 550 555 560
 25 Pro Ser Val Val Arg Gly Pro Gly Arg Arg Glu Gly Arg Thr Ala Phe
 565 570 575
 30 Leu Phe Thr Gly Gln Gly Ser Gln Tyr Ala Gly Met Gly Arg Glu Leu
 580 585 590
 Tyr Ala Gly Ser Pro Ala Phe Ala Ala Ala Leu Asp Glu Val Thr Arg
 595 600 605
 35 His Leu Asp Pro His Leu Glu Arg Pro Leu Leu Asp Val Leu Phe Ala
 610 615 620
 40 Glu Pro Asp Ser Pro Asp Ala Ala Ala Ile Asp Arg Thr Arg Tyr Thr
 625 630 635 640
 Gln Ala Gly Leu Phe Ala Val Glu Val Ala Leu Phe Arg Leu Val Glu
 645 650 655
 45 Gly Trp Gly Leu Arg Pro Asp Ala Leu Leu Gly His Ser Ile Gly Glu
 660 665 670
 50 Leu Ala Ala Ala His Val Ala Gly Val Phe Asp Leu Ala Asp Ala Cys
 675 680 685
 Arg Leu Val Ala Ala Arg Gly Arg Leu Met Gln Asp Leu Pro Thr Gly
 690 695 700
 55 Gly Ala Met Val Ser Val Arg Ala Gly Glu Asp Asp Val Arg Pro Leu
 705 710 715 720
 60 Leu Ala Gly Gln Glu Asp Arg Val Gly Ile Ala Ala Val Asn Gly Pro
 725 730 735
 Arg Ser Val Val Val Ser Gly Asp Glu Asp Ala Val Leu Ala Val Ala
 740 745 750

ES 2 334 755 A1

Ala Glu Leu Ala Gly Arg Gly His Arg Thr Lys Arg Leu Asn Val Ser
755 760 765

5 His Ala Phe His Ser Pro Arg Met Asp Pro Met Leu Arg Asp Phe Arg
770 775 780

10 Arg Leu Ala Glu Thr Val Asp Phe His Pro Pro Arg Ile Pro Val Ile
785 790 795 800

Ser Asn Val Thr Gly Arg Thr Ala Thr Ala Glu Glu Leu Cys Ala Pro
805 810 815

15 Glu Tyr Trp Val Gln His Ile Arg Gln Ala Val Arg Phe Gly Asp Gly
820 825 830

20 Ile Arg Ala Leu Arg Asp Leu Gly Val Gly Thr Tyr Leu Glu Leu Gly
835 840 845

Pro Gly Gly Val Leu Cys Ala Met Gly Gln Glu Ala Leu Gly Asp Gly
850 855 860

25 Pro Ala Ala Ser Ala Gly Asp Ser Pro Phe Ala Ala Thr Leu Arg Arg
865 870 875 880

30 Gly Arg Pro Glu Pro Glu Ser Val Leu Glu Ala Val Ala Ala Ala Phe
885 890 895

Val Arg Gly Thr Asp Val Asp Trp Ala Ala Tyr Leu Gly Gly Gly Asp
900 905 910

35 Gly Arg Arg Arg Arg Val Asp Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Gln
915 920 925

40 Arg Tyr Trp Pro Arg Asn Pro Leu Thr His Ser Gly Asp Ala Ala Ser
930 935 940

45 Leu Gly Leu Glu Asp Ala Ala His Pro Leu Leu Ala Ala Val Val Glu
945 950 955 960

Ala Pro Gly Thr Gly Glu Leu Val Leu Thr Gly Arg Leu Ser Leu Ala
965 970 975

50 Ala Gln Pro Trp Leu Ala Asp His Thr Val Leu Gly Ser Ala Val Leu
980 985 990

Pro Gly Thr Ala Leu Val Glu Leu Ala Leu Arg Ala Gly Glu Arg Ala
995 1000 1005

55 Gly Cys Asp Val Leu Asp Glu Leu Thr Leu Glu Thr Pro Val Val Leu
1010 1015 1020

60 Pro Thr Asp Gly Gly Leu Gln Leu Arg Leu Leu Ile Gly Pro Pro Gly
1025 1030 1035 1040

Glu Ala Gly Arg Arg Thr Leu Thr Val His Ser Arg Pro Asp Gly Asp
1045 1050 1055

65 Pro Ala Gly Thr Pro Trp Thr Arg His Ala Gly Gly Thr Leu Val Ala

ES 2 334 755 A1

	1060	1065	1070
5	Ala Ala Ala His Ala Leu Pro Ser Arg Pro Phe Glu Ala Thr Ala Trp 1075	1080	1085
	Pro Pro Pro Gly Ala Glu Pro Leu Glu Val Ala Gly Trp Tyr Arg Arg 1090	1095	1100
10	Gly Ser Glu Ala Gly Val Ala Tyr Gly Pro Ala Phe Gln Gly Leu Arg 1105	1110	1115
15	Ala Ala Trp Arg Arg Gly Asp Glu Val Phe Ala Glu Val Ala Leu Pro 1125	1130	1135
	Ser Glu Ala Asp Thr Ala Gly Asp Ala Asp Arg Tyr Gly Leu His Pro 1140	1145	1150
20	Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu Gln Thr Val Gly Leu Ala Pro Gly Ala 1155	1160	1165
25	Ala Asp Glu Glu Ala Arg Pro Arg Met Pro Phe Ala Trp Arg Gly Val 1170	1175	1180
	Arg Leu Tyr Ala Thr Gly Ala Arg Thr Leu Arg Val Arg Leu Thr Val 1185	1190	1195
30	Leu Thr Glu Asp Thr Ala Glu Gly Asp Gly Ser Ala Gly Thr Gly Ile 1205	1210	1215
35	Ala Leu Asp Val Ala Asp Thr Ala Gly Ala Pro Val Ala Thr Val His 1220	1225	1230
	Ser Leu Ala Leu Arg Pro Val Thr Ala Gly Gln Val Glu Gly Val Arg 1235	1240	1245
40	Asn Ala Val Arg Glu Ala Leu Tyr Arg Val Thr Trp Gln Pro Leu Thr 1250	1255	1260
45	Thr Gly Ser Thr Gly Ala Thr Gly Ala Thr Arg Met Ile Glu Ser Thr 1265	1270	1275
	Gly Gly Thr Glu Asn Leu Asp Arg Gln Ala Thr Ser Tyr Ala Val Ile 1285	1290	1295
50	Gly Asp Asp Arg Gly Thr Gly His Gly His Gly Ala Gly Asp Gly Asp 1300	1305	1310
55	Arg Ser Asp Gly Trp Cys Ala Glu Val Ala Ala Ala Leu Pro Gly Ala 1315	1320	1325
	Val Arg Ser Ala Asp Leu Ala Ser Leu Ala Ser Val Pro Asp Val Val 1330	1335	1340
60	Val Val Pro Cys Ser Gly Glu Leu His Pro Ala Leu His Arg Val Leu 1345	1350	1355
65	Ala Leu Val Gln Gln Tyr Leu Ala Asp Glu Arg Phe Ala Ser Ser Arg 1365	1370	1375

ES 2 334 755 A1

Leu Val Val Leu Thr Arg Gly Ala Val Ala Ala Gly Pro Asn Glu Glu
 1380 1385 1390
 5 Leu Pro Gly Leu Ala His Ala Pro Val Trp Gly Leu Leu Arg Ser Ala
 1395 1400 1405
 10 Gln Ser Glu His Pro Asp Arg Phe Val Leu Val Asp Val Asp Thr Ala
 1410 1415 1420
 Thr Asp Thr Gly Val Asp Ser Arg Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Val
 1425 1430 1435 1440
 15 Ala Ala Ser Leu Arg Val Leu Gly Ala Val Val Ala Cys Gly Glu Pro
 1445 1450 1455
 20 Gln Val Ala Val Arg Gly Gly Val Leu Trp Val Pro Arg Val Val Arg
 1460 1465 1470
 Ala Arg Val Pro Val Val Gly Ala Gln Gly Gly Val Trp Gly Glu Gly
 1475 1480 1485
 25 Ala Val Leu Val Thr Gly Ala Ser Gly Val Leu Ala Gly Val Val Val
 1490 1495 1500
 30 Arg His Leu Val Ser Ala Cys Gly Val Arg Arg Val Val Leu Val Ser
 1505 1510 1515 1520
 Arg Arg Ala Ala Glu Gln Leu Ala Ala Glu Val Arg Glu Leu Gly Ala
 1525 1530 1535
 35 Asp Ala Val Val Val Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Gly Val Leu Ala
 1540 1545 1550
 40 Gly Val Phe Ala Ala His Arg Ile Ser Ala Val Val His Ala Ala Gly
 1555 1560 1565
 Val Leu Asp Asp Gly Val Val Gly Ser Leu Ser Pro Glu Arg Val Gly
 1570 1575 1580
 45 Gly Val Leu Arg Pro Lys Val Asp Gly Ala Val Val Leu Asp Glu Val
 1585 1590 1595 1600
 50 Ser Arg Gly Val Asp Leu Lys Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala
 1605 1610 1615
 Gly Thr Leu Gly Gly Pro Gly Gln Gly Ser Tyr Ala Ala Ala Asn Ala
 1620 1625 1630
 55 Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Arg Arg Arg Ala Leu Gly Leu Pro Ala
 1635 1640 1645
 60 Thr Ser Leu Gly Trp Gly Leu Trp Asp Thr Ser Gly Gly Met Thr Asp
 1650 1655 1660
 65 Glu Leu Thr Asp Thr Asp Arg His Arg Leu Ser Arg Ser Gly Val Gln
 1665 1670 1675 1680

ES 2 334 755 A1

Gly Leu Ser Thr Gly Asp Gly Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Cys Ala
 1685 1690 1695
 5 Thr Glu Glu Ala His Leu Val Pro Leu Arg Leu Asp Leu Pro Ala Leu
 1700 1705 1710
 10 Arg Ala Ala Ala Asp Gly Ser Gly Asp Val Pro Ala Met Leu Arg Gly
 1715 1720 1725
 Leu Val Pro Lys Thr Leu Arg Arg Ala Ala Ala Glu Ala Pro Asp Ala
 1730 1735 1740
 15 Asp Pro Ala Gln Ser Phe Ala Gln Arg Leu Arg Ala Leu Pro Glu Asp
 1745 1750 1755 1760
 20 Glu Arg Gln Glu Ala Gly Leu Arg Leu Val Cys Glu Gln Thr Ala Glu
 1765 1770 1775
 Ile Leu Gly Tyr Ala Gly Pro Asp Glu Val Pro Ala Glu Arg Ala Phe
 1780 1785 1790
 25 Asn Glu Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Leu Glu Leu Arg Asn Arg
 1795 1800 1805
 30 Leu Thr Ala Ser Thr Gly Leu Gln Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp
 1810 1815 1820
 His Pro Thr Pro Glu Ala Leu Ala Arg His Leu Thr Gly Glu Val Thr
 1825 1830 1835 1840
 35 Gly Ala Gly Gly Thr Ala Ser Ala Pro Val Pro Thr Pro Thr Val Pro
 1845 1850 1855
 40 Pro Ala Cys Ser Leu Ser Glu Ala Asp Asp Asp Pro Val Val Ile Val
 1860 1865 1870
 Ser Met Ala Cys Arg Tyr Pro Gly Gly Val Arg Thr Pro Glu Gln Leu
 1875 1880 1885
 45 Trp Gln Leu Val Ala Ser Gly Ser Asp Val Ile Ser Asp Phe Pro Ala
 1890 1895 1900
 50 Asp Arg Gly Trp His Thr Glu Glu Leu Tyr His Pro Asp Pro Asp His
 1905 1910 1915 1920
 Pro Gly Thr Thr Tyr Ser Cys Glu Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Gly
 1925 1930 1935
 55 Asp Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala
 1940 1945 1950
 60 Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Val
 1955 1960 1965
 Glu Arg Ala Gly Leu Asp Pro Arg Ala Leu Arg Gly Ser Arg Thr Gly
 1970 1975 1980
 65 Val Phe Thr Gly Val Met Tyr His Asp Tyr Gly Ser Gly Leu Asp Asp

ES 2 334 755 A1

	1985	1990	1995	2000
5	Val Pro Glu Asp	Val Glu Ala Phe Leu Gly Asn Gly Ser Ala Gly Ser		
		2005	2010	2015
10	Ile Ala Ser Gly Arg	Val Ser Tyr Ala Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala		
		2020	2025	2030
15	Val Thr Val Asp Thr	Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu		
		2035	2040	2045
20	Ala Ala Gln Ala Leu Arg	Ser Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu Ala Gly		
		2050	2055	2060
25	Gly Ala Thr Val Met	Ala Thr Pro Gly Thr Phe Val Gly Phe Ser Arg		
		2065	2070	2075
30	Gln Arg Gly Leu	Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Asp Gly		
		2085	2090	2095
35	Ala Asp Gly Thr Gly Trp	Gly Glu Gly Val Gly Val Leu Leu Leu Glu		
		2100	2105	2110
40	Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg	Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val		
		2115	2120	2125
45	Arg Gly Ser Ala Val Asn	Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala		
		2130	2135	2140
50	Pro Asn Gly Pro Ala Gln	Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Asp His		
		2145	2150	2155
55	Ala Arg Leu Gly Pro Ala Asp	Val Asp Ala Val Glu Gly His Gly Thr		
		2165	2170	2175
60	Gly Thr Thr Leu Gly Asp	Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr		
		2180	2185	2190
65	Tyr Gly Gln Arg Pro Glu Asp	Gln His Pro Leu Trp Leu Gly Ser Leu		
		2195	2200	2205
70	Lys Ser Asn Met Gly His Thr	Gln Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Val		
		2210	2215	2220
75	Met Lys Met Val Leu Ala Leu	Arg His Gly Val Leu Pro Arg Thr Leu		
		2225	2230	2235
80	His Val Asp Arg Pro Ser Arg	His Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val		
		2245	2250	2255
85	Ser Leu Leu Thr Glu Gln Val	Pro Trp Pro Glu Thr Gly Arg Pro Arg		
		2260	2265	2270
90	Arg Ala Gly Val Ser Ser Phe	Gly Ile Ser Gly Thr Asn Ala His Val		
		2275	2280	2285
95	Ile Leu Glu Gln Pro Ala Pro	Val Ala Met Gly Ala Gly Ser Asp Thr		
		2290	2295	2300

ES 2 334 755 A1

Ser Asp Val Pro Asn Gln Pro Gly Gly Pro Ala Pro Val Leu Pro Trp
 2305 2310 2315 2320
 5 Val Leu Ser Ala Arg Thr Pro Ala Ala Leu Arg Glu Gln Ala Ala Ala
 2325 2330 2335
 10 Leu Gly Glu Leu Leu Thr Glu Arg Pro Glu Thr Ala Ala Ala Asp Leu
 2340 2345 2350
 Gly Phe Ser Leu Ala Thr Thr Arg Thr Ala Phe Glu His Arg Ala Ala
 2355 2360 2365
 15 Val Val Ala Gly Asp Arg Ala Gly Ala Leu Ala Ala Leu Ala Ser Leu
 2370 2375 2380
 20 Ala Arg Gly Glu Ser Ala Pro Gly Ala Leu Arg Gly Thr Ala Thr Ala
 2385 2390 2395 2400
 Gly Ala Arg Thr Ala Val Leu Phe Ser Gly Gln Gly Ser Gln Arg Ala
 2405 2410 2415
 25 Gly Met Gly Thr Glu Leu Tyr Ala Ser Phe Pro Val Tyr Ala Arg Ala
 2420 2425 2430
 30 Phe Asp Glu Val Cys Ala His Leu Asp Pro Arg Leu Ala Arg Pro Leu
 2435 2440 2445
 Arg Glu Val Val Phe Ala Ala Pro Glu Ser Pro Asp Ala Ala Leu Leu
 2450 2455 2460
 35 Asp Arg Thr Glu Tyr Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Val Glu Val Ala
 2465 2470 2475 2480
 40 Leu Phe Arg Leu Trp Glu Ser Trp Gly Leu Arg Pro Asp Ala Val Ala
 2485 2490 2495
 Gly His Ser Ile Gly Glu Leu Ala Ala Ala His Val Ala Gly Val Phe
 2500 2505 2510
 45 Asp Leu Ala Asp Ala Ala Arg Leu Val Thr Ala Arg Gly Gly Val Met
 2515 2520 2525
 50 Gln Ala Leu Pro Gly Gly Gly Ala Met Val Ser Leu Gln Ala Ala Glu
 2530 2535 2540
 55 Asp Glu Val Leu Pro Leu Leu Ala Gly Arg Glu Arg Glu Val Ala Val
 2545 2550 2555 2560
 Ala Ala Val Asn Gly Pro Ala Ser Val Val Val Ser Gly Thr Glu Gly
 2565 2570 2575
 60 Ala Val Ala Asp Val Ala Ala His Phe Glu Ala Leu Gly Arg Arg Thr
 2580 2585 2590
 Arg Arg Leu Arg Val Ser His Ala Phe His Ser Pro Leu Met Asp Pro
 2595 2600 2605
 65

ES 2 334 755 A1

	Ala	Leu	Asp	Ala	Phe	Arg	Gln	Val	Ala	Arg	Glu	Val	Thr	Tyr	His	Ala
	2610						2615					2620				
5	Pro	Arg	Ile	Pro	Leu	Val	Ser	Asp	Val	Thr	Gly	Asp	Thr	Ala	Thr	Asp
	2625					2630					2635					2640
10	Glu	Gln	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Tyr	Trp	Val	Arg	His	Ala	Arg	Glu	Ala
					2645					2650					2655	
15	Val	Arg	Phe	Ala	Asp	Gln	Val	Arg	Thr	Leu	Ala	Gly	Arg	Gly	Val	Thr
				2660					2665					2670		
20	Thr	Phe	Val	Glu	Val	Gly	Pro	Asp	Ala	Val	Leu	Thr	Ala	Met	Ala	Arg
			2675					2680					2685			
25	Glu	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Val	Ala	Val	Ala	Ser	Leu	Arg	Arg	Asp
	2690						2695					2700				
30	Arg	Pro	Glu	Cys	Arg	Ala	Val	Ala	Thr	Ala	Leu	Ala	Glu	Leu	His	Val
	2705					2710					2715				2720	
35	Gly	Gly	Val	Arg	Val	Asp	Trp	Gln	Gly	Val	Phe	Ala	Asp	Thr	Gly	Ala
					2725				2730						2735	
40	Arg	Arg	Val	Glu	Leu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Phe	Gln	Arg	Asp	Arg	Tyr	Trp
				2740					2745					2750		
45	Leu	Arg	Ser	Gly	Pro	Ser	Ala	Ala	Gly	Ala	Arg	Ala	Ala	Arg	Ser	Ala
			2755					2760					2765			
50	Thr	Pro	Asn	Ala	Pro	Ala	Pro	Val	Arg	Pro	Asp	Gly	Ala	Pro	Glu	Asp
	2770						2775					2780				
55	Arg	Phe	Trp	Arg	Ala	Val	Ala	Asp	Arg	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Ala	Thr
	2785					2790				2795						2800
60	Leu	Leu	Asp	Val	Asp	Ser	Ala	Arg	Glu	Glu	Pro	Ser	Leu	Lys	Ala	Val
					2805				2810						2815	
65	Leu	Ala	Leu	Leu	Ser	Asp	Trp	Arg	Asp	Gly	Arg	Ala	Glu	Val	Pro	Ala
					2820				2825				2830			
70	Ala	Ala	Gly	Pro	Gly	Asp	Ala	Glu	Pro	Gly	Ala	Asp	Trp	Phe	His	Arg
			2835					2840					2845			
75	Leu	Ala	Trp	His	Pro	Leu	Thr	Asp	Arg	Ala	Thr	Ala	Pro	Ala	Pro	Thr
	2850						2855					2860				
80	Gly	Thr	Trp	Leu	Val	Val	Ala	Pro	Ala	Arg	Arg	Pro	Asp	Asp	Ala	Leu
	2865					2870				2875					2880	
85	Val	Ala	Ala	Thr	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Glu	Gly	Gly	Ala	Glu	Val	Val
					2885				2890					2895		
90	Leu	Val	Glu	Pro	Ala	Gly	Glu	Ala	Gly	Asn	Glu	Ala	Asp	Asp	Thr	Asp
				2900					2905					2910		
95	Gly	Asp	Arg	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	Ala	Asp	Arg	Leu	His

ES 2 334 755 A1

	2915	2920	2925
5	Arg Ala Ala Gly Gly Arg 2930	Gln Ile Glu Gly Val 2935	Leu Ser Leu Leu Gly 2940
10	Leu Ala Glu Gly Glu Gly 2945	Pro Gly His Pro Gly 2950	Thr Ala Pro Gly Pro 2955 2960
15	Ala Leu Thr Leu Glu Leu 2965	Leu Arg Ala Leu Asp 2970	Ala Gly Asp Val Pro 2975
20	Gly Gly Arg Ala Pro Val 2980	Trp Val Ala Thr Arg 2985	Gly Ala Val Ser Val 2990
25	Gly Arg Ser Asp Arg Pro 2995	Ala Asp Pro Ala Gln 3000	Ala Gln Thr Trp Gly 3005
30	Leu Gly Arg Ala Ala Ala 3010	Arg Glu Ala Ala Asp 3015	Arg Trp Gly Gly Leu 3020
35	Val Asp Leu Pro Val Asp 3025	Leu Asp Val Arg Ala 3030	Arg Ala Arg Leu Arg 3035 3040
40	Ala Val Leu Ala Gly Ala 3045	Ile Gly Gly Asp Ala 3050	Lys Gly Ala Asn Ser 3055
45	Glu Ala Gly Ala Leu Thr 3060	Glu Thr Gly Thr Ala 3065	Gly Ala Ser Pro Glu 3070
50	Asn Glu Val Ala Leu Arg 3075	Pro Ser Gly Ala Tyr 3080	Ala Arg Arg Leu Val 3085
55	Pro Ala Pro Gln Pro Ala 3090	Thr Gly Arg Ala Pro 3095	Ala Trp Thr Thr Arg 3100
60	Gly Thr Ala Leu Leu Thr 3105	Asp Val Thr Thr Pro 3110	Glu Gly Pro His Leu 3115 3120
65	Ala Arg Trp Leu Ala Arg 3125	Ala Gly Ala Glu His 3130	Leu Val Leu Leu Ala 3135
70	Pro Pro Gly Thr Asp Thr 3140	Pro Glu Gln Leu Ala 3145	Asp Glu Leu Ala Glu 3150
75	Leu Thr Ala Glu Val Thr 3155	Val Ala Arg Cys Asp 3160	Thr Arg Asp Arg Ala 3165
80	Ala Leu Ala Ala Leu Leu 3170	Asp Ser Leu Thr Ala 3175	Ser Gly Arg Pro Val 3180
85	Arg Thr Val Val His Thr 3185	Thr Thr Gly Thr Pro 3190	His Pro Ala Pro Pro 3195 3200
90	Gly Thr Pro Arg Ala Val 3205	Leu Ala Asp Thr Leu 3210	Pro Ala Arg Val Ala 3215
95	Gly Ala Glu His Leu Ala 3220	Glu Leu Leu Asp His 3225	Asp Ala Leu Asp Ala 3230

ES 2 334 755 A1

<400> 31

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

ES 2 334 755 A1

	305				310					315				320		
5	Gly	Ala	Ser	Asn	Gly 325	Leu	Thr	Ala	Pro	Asn 330	Gly	Pro	Ser	Gln	Glu	Arg 335
	Val	Ile	Arg	Gln	Ala	Leu	Ala	His	Ala	Arg 345	Leu	Thr	Pro	Asp 350	Gln	Val
10	Asp	Val	Val	Glu	Ala	His	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Leu	Gly 365	Asp	Pro	Ile
	Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Leu	Ala	Thr	Tyr	Gly	Gln	Gly	Arg	Ala	Glu	Asp 380
15	Gln	Pro	Leu	Trp	Leu	Gly	Ser	Val	Lys	Ser	Asn 395	Ile	Gly	His	Thr	Gln 400
20	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	Ile	Lys	Met 410	Ile	Met	Ala	Phe	Asp 415
	Ala	Ala	Thr	Leu	Pro	Arg	Thr	Leu	His	Ala	Asp	Glu	Pro	Ser	His	Arg 430
25	Ile	Asp	Trp	Ser	Ala	Gly	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Thr	Glu	Glu	Arg	Glu 445
30	Trp	Pro	Ser	Ser	Pro	Glu	Arg	Val	Arg	Arg	Ala	Gly	Val	Ser	Ser	Phe 460
	Gly	Ile	Ser	Gly	Thr	Asn	Ala	His	Leu	Val	Leu	Glu	Glu	Pro	Pro	Ala 480
35	Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Leu	Pro	Val	Val	Asp	Ala	Pro	Gly	Ala	Ser	Ala 495
40	Ser	Val	Val	Val	Pro	Trp	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Gly	Ala	Leu 510
	Arg	Ala	Gln	Ala	Glu	Arg	Leu	Arg	Ser	Phe	Val	Glu	Ala	Arg	Pro	Glu 525
45	Leu	Ala	Pro	Ala	Asp	Ile	Ala	Tyr	Ser	Leu	Val	Thr	Ser	Arg	Ala	Ala 540
50	Val	Glu	Asn	Arg	Ala	Val	Val	Leu	Gly	Thr	Asp	Arg	Ser	Gly	Leu	Leu 560
	Glu	Gly	Leu	Gly	Ala	Val	Ser	Arg	Gly	Glu	Val	Pro	Ala	Ala	Gly	Val 575
55	Val	Gln	Gly	Ala	Gly	Ala	Val	Arg	Glu	Ala	Gly	Arg	Thr	Val	Leu	Val 590
60	Phe	Pro	Gly	Gln	Gly	Ser	Gln	Trp	Val	Gly	Met	Gly	Ala	Glu	Leu	Ile 605
	Ala	Ser	Ser	Pro	Ala	Phe	Ala	Glu	Ser	Met	Arg	Arg	Cys	Ala	Glu	Ala 620
65																

ES 2 334 755 A1

Leu Ala Pro Phe Val Asp Trp Asp Leu Leu Glu Val Val Ser Glu Gly
 625 630 635 640
 5 Arg Gly Leu Asp Arg Val Asp Val Val Gln Pro Val Thr Trp Ala Val
 645 650 655
 Met Val Ser Leu Ala Glu Leu Trp Arg Ser Val Gly Val Val Pro Asp
 10 660 665 670
 Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Val Val Ala
 675 680 685
 15 Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser
 690 695 700
 Gln Val Ile Gly Arg Glu Leu Ala Gly Arg Gly Gly Met Ala Ser Ile
 20 705 710 715
 Ala Leu Pro Glu Ala Glu Val Arg Gln Arg Ile Ala Lys Thr Ala Thr
 725 730 735
 25 Leu Gly Val Ala Ala Val Asn Gly Leu Ser Ser Thr Val Val Ser Gly
 740 745 750
 Asp Ala Asp Ala Val Glu Ala Phe Val Val Ala Cys Glu Ala Asp Gly
 30 755 760 765
 Val Arg Ala Arg Arg Ile Ala Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ala His
 770 775 780
 35 Val Glu Ala Ile Glu Gln Glu Leu Leu Thr Val Leu Glu Asp Val Arg
 785 790 795 800
 40 Pro Gln Ala Gly Ser Val Pro Phe Tyr Ser Thr Val Glu Asn Ala Phe
 805 810 815
 Leu Asp Thr Glu Ala Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg
 820 825 830
 45 His Gln Val Gln Phe Glu Ala Gly Ile Arg Ala Leu Ala Thr Glu Gly
 835 840 845
 Phe Thr Thr Phe Val Glu Ser Ser Ala His Pro Val Leu Thr Val Gly
 50 850 855 860
 Ile Gln Glu Thr Leu Asp Asp Thr Asp Ala Glu Ala Val Val Ala Gly
 865 870 875 880
 55 Ser Leu Arg Arg Asp Glu Gly Gly Leu Glu Arg Phe Leu Thr Ser Ala
 885 890 895
 60 Ala Glu Leu Tyr Val Ala Gly Val Pro Val Asp Trp Thr Pro Phe Leu
 900 905 910
 Ala Gly Glu Gly Ile Arg Arg Val Asp Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln
 915 920 925
 65

ES 2 334 755 A1

Arg Glu Arg Phe Trp Leu Glu Val Pro Ala Ser Thr Ala Pro Val Ala
 930 935 940
 5 Thr Ala Pro Leu Ala Gly Gly Asp Val Val Asp Ser Arg Phe Trp Ala
 945 950 955 960
 10 Ala Val Glu Ala Glu Asp Trp Glu Ser Leu Ser Gly Thr Leu Ala Leu
 965 970 975
 Ala Gly Asp Ala Pro Leu Ser Ala Val Val Pro Ala Leu Ala Ser Trp
 980 985 990
 15 Arg Arg Glu Arg Gln Arg Ala Ser Thr Val Gln Asn Trp Arg Tyr Arg
 995 1000 1005
 20 Val Thr Trp Lys Pro Ala Pro Asp Ala Arg Arg Thr Ala Ala Val Asp
 1010 1015 1020
 Gly Thr Trp Leu Val Val Val Pro Thr Gly His Ala Glu Asp Ala Ala
 1025 1030 1035 1040
 25 Val Thr Gly Ala Val Glu Ala Leu Ala Glu Gly Gly Ala Tyr Val Glu
 1045 1050 1055
 30 Gln Leu Glu Leu Ser Ala Ala Asp Ala Asp Arg Val Ala Trp Arg Ala
 1060 1065 1070
 Arg Ile Glu Glu Trp His Ala Ala Ala Gln Leu Gly Asp Arg Pro Leu
 1075 1080 1085
 35 Ala Gly Val Leu Ser Leu Leu Ala Leu Asp Glu Arg Pro His Ala Gly
 1090 1095 1100
 40 His Gly Ala Met Ala Ala Gly Val Ala Gly Thr Leu Ala Leu Val Gln
 1105 1110 1115 1120
 Ala Leu Glu Glu Ala Gly Ile Glu Ala Arg Leu Trp Leu Gly Thr Arg
 1125 1130 1135
 45 Gly Ala Val Ser Val Gly Gly Thr Asp Gln Val Leu Ser Ala Val Gln
 1140 1145 1150
 50 Ala Gln Val Trp Gly Leu Gly Arg Val Val Ala Leu Glu Leu Pro Glu
 1155 1160 1165
 Arg Trp Gly Gly Leu Val Asp Leu Pro Glu Ala Trp Asp Gly Arg Ala
 1170 1175 1180
 55 Gly Ala Arg Leu Cys Ala Val Leu Ala Gly Ala Leu Asp Asp Glu Asp
 1185 1190 1195 1200
 60 Gln Leu Ala Val Arg Gly Ser Gly Val Phe Ala Arg Arg Leu Val Arg
 1205 1210 1215
 Ala Pro Leu Ala Ala Ala Gly Arg Ala Asp Glu Ala Gly Ala Gln Pro
 1220 1225 1230
 65 Gly Ala Gly Ala Ser Ser Gly Thr Gly Thr Gly Ala Arg Thr Gly Thr

ES 2 334 755 A1

	1235	1240	1245
5	Gly Thr Ala Thr Asp Ala 1250	Asp Ala Ala Trp Arg 1255	Thr Arg Gly Thr Ala 1260
	Leu Val Thr Gly Gly Thr 1265	Gly Ala Leu Gly Pro His 1270	Ile Ala Arg Trp 1280
10	Leu Ala Asp Asn Gly Ala 1285	Glu His Val Val Leu Val 1290	Ser Arg Arg Gly 1295
15	Ala Ala Ala Pro Gly Met 1300	Ala Glu Leu Arg Asp 1305	Glu Leu Ala Ala Gly 1310
	Gly Val Arg Leu Thr Ala 1315	Ser Ala Cys Asp Val 1320	Ala Asp Arg Asp Ala 1325
20	Val Ala Ala Leu Leu Ala 1330	Gly Leu Ala Ala Asp 1335	Gly Asp Thr Val Arg 1340
25	Thr Val Ile His Ala Ala 1345	Ala Phe Ile Glu Leu Ala 1350	Ala Ala Leu Thr Glu 1360
	Ala Asp Pro Ala Glu Phe 1365	Ala Asp Val Leu Ala Ala 1370	Lys Val Ala Gly 1375
30	Ala Ala His Leu Asp Ala 1380	Leu Leu Asp Pro Asp 1385	Asp Leu Asp Ala Phe 1390
35	Val Leu Phe Ser Ser Ile 1395	Ala Gly Val Trp Gly 1400	Ser Gly Asp His Gly 1405
	Ala Tyr Ala Ala Ala Asn 1410	Ala Phe Leu Asp Ala 1415	Leu Ala Glu Gln Arg 1420
40	His Ala Arg Gly Leu Pro 1425	Ala Ser Ser Ile Ala 1430	Trp Gly Val Trp Asp 1435
45	Val Trp Asp Pro Glu Arg 1445	Leu Pro Glu Gly Val 1450	Lys Pro Glu Gln Leu 1455
	Gln Ala Arg Gly Leu Pro 1460	Phe Leu Asp Pro Asp 1465	Thr Ala Phe Ser Ala 1470
50	Leu Arg Gln Val Leu Ala 1475	His Asn Glu Ala Cys 1480	Val Thr Val Ala Asp 1485
55	Val Asp Trp Asp Arg Phe 1490	Val Pro Val Phe Thr 1495	Ser Ala Gly Pro Arg 1500
	Pro Leu Leu Asp Gly Val 1505	Pro Glu Ala Gln Gln 1510	Ala Leu Asp Thr Gly 1515
60	Gly Gly Ser Val Gly Ala 1525	Gly Gly Gly Gly Gly 1530	Ala Thr Gly Val Pro 1535
65	Ala Asp Thr Ser Pro Ser 1540	Pro Leu Arg Asp Arg 1545	Leu Ser Gly Leu Ala 1550

ES 2 334 755 A1

Pro Ala Glu Arg His Ala Val Leu Leu Asp Leu Val Arg Ala Gln Ala
 1555 1560 1565
 5 Ala Ser Val Leu Gly His Ala Ser Pro Glu Ala Val Ala Pro Thr Arg
 1570 1575 1580
 10 Ala Phe Arg Asp Leu Gly Phe Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg
 1585 1590 1595 1600
 Asn Arg Leu Lys Asn Ala Thr Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Ile
 1605 1610 1615
 15 Phe Asp Tyr Pro Ser Pro Thr Val Leu Ala Gly Phe Leu Arg Gly Glu
 1620 1625 1630
 20 Ile Leu Gly Thr Glu Glu Ser Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Pro Ala
 1635 1640 1645
 Val Leu Pro Ala Ser Asp Asp Asp Pro Ile Val Ile Val Gly Met Ala
 1650 1655 1660
 25 Cys Arg Phe Pro Gly Glu Val Arg Ser Pro Glu Glu Leu Trp Glu Leu
 1665 1670 1675 1680
 30 Leu Glu Arg Gly Gly Glu Ala Ile Ser Glu Leu Pro Thr Asp Arg Gly
 1685 1690 1695
 Trp Asp Val Glu Ser Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Glu Arg Pro Gly Lys
 1700 1705 1710
 35 Thr Tyr Thr Arg His Gly Gly Phe Leu Tyr Asp Ala Ala Asp Phe Asp
 1715 1720 1725
 40 Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro
 1730 1735 1740
 Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala
 1745 1750 1755 1760
 45 Gly Ile Asp Pro Gln Thr Leu Arg Gly Ser Ser Thr Ala Val Phe Ala
 1765 1770 1775
 50 Gly Val Ser Tyr His Asp Tyr Gly Ser Arg Leu Gln Glu Ala Pro Glu
 1780 1785 1790
 Gly Val Glu Gly Tyr Leu Gly Thr Gly Asn Thr Ala Ser Ile Ala Ser
 1795 1800 1805
 55 Gly Arg Val Ser Tyr Leu Leu Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Leu
 1810 1815 1820
 60 Asp Thr Gly Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Val His Leu Ala Ala Gln
 1825 1830 1835 1840
 Ser Leu Arg Gln Gly Glu Ser Ser Leu Ala Leu Ala Gly Gly Ala Ser
 1845 1850 1855
 65

ES 2 334 755 A1

Val Met Ala Val Pro Thr Ser Phe Thr Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly
 1860 1865 1870

5 Leu Ser Val Asp Gly Arg Cys Arg Ala Phe Ser Ala Asp Ala Asp Gly
 1875 1880 1885

10 Met Gly Met Ala Glu Gly Ala Ala Met Leu Leu Leu Glu Arg Leu Ser
 1890 1895 1900

Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Pro Val Leu Ala Val Val Arg Gly Thr
 1905 1910 1915 1920

15 Ala Met Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly
 1925 1930 1935

20 Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu Ala Asn Ala Arg Leu
 1940 1945 1950

Ser Pro Ser Glu Val Asp Ala Val Glu Ala His Gly Thr Gly Thr Arg
 1955 1960 1965

25 Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln
 1970 1975 1980

30 Gly Arg Ala Glu Asp Arg Pro Leu Trp Leu Gly Ser Val Lys Ser Asn
 1985 1990 1995 2000

Ile Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Val Ile Lys Met
 2005 2010 2015

35 Val Lys Ala Leu Glu Gln Gly Gln Leu Pro Arg Thr Leu His Ala Ala
 2020 2025 2030

40 Glu Pro Ala Pro Gln Val Asp Trp Ser Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu
 2035 2040 2045

Thr Glu Glu Arg Glu Trp Pro Ser Ser Pro Glu Arg Val Arg Arg Ala
 2050 2055 2060

45 Gly Val Ser Ser Phe Gly Ile Ser Gly Thr Asn Ala His Leu Val Leu
 2065 2070 2075 2080

50 Glu Glu Pro Pro Ala Ala Glu Val Glu Glu Leu Pro Val Val Asp Ala
 2085 2090 2095

Pro Gly Ala Ser Gly Ala Val Val Val Pro Trp Val Val Ser Gly Arg
 2100 2105 2110

55 Gly Val Glu Ala Leu Arg Ala Gln Ala Gly Arg Leu Arg Ser Phe Val
 2115 2120 2125

60 Gly Ala Arg Pro Glu Leu Gly Pro Val Glu Val Gly Arg Ser Leu Ala
 2130 2135 2140

65 Val Ser Arg Ser Ala Phe Glu Arg Arg Ala Val Val Leu Gly Thr Asp
 2145 2150 2155 2160

ES 2 334 755 A1

Arg Gly Ala Leu Leu Gly Ala Leu Gly Ala Val Ser Arg Gly Glu Val
 2165 2170 2175
 5 Pro Ala Ala Gly Val Val Glu Gly Ala Val Arg Glu Val Gly Arg Thr
 2180 2185 2190
 Val Leu Val Phe Pro Gly Gln Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Gly Ala
 10 2195 2200 2205
 Glu Leu Ile Ala Ser Ser Pro Ala Phe Ala Glu Ser Met Arg Arg Cys
 2210 2215 2220
 15 Ala Glu Ala Leu Ala Pro Phe Val Asp Trp Asp Leu Leu Glu Val Val
 2225 2230 2235 2240
 Ser Glu Gly Arg Gly Leu Asp Arg Val Asp Val Val Gln Pro Val Thr
 20 2245 2250 2255
 Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Glu Leu Trp Arg Ser Val Gly Val
 2260 2265 2270
 25 Val Pro Asp Ala Val Leu Gly His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala
 2275 2280 2285
 Val Val Ala Gly Gly Leu Ser Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala
 30 2290 2295 2300
 Leu Arg Ser Gln Val Ile Gly Arg Glu Leu Ala Gly Arg Gly Gly Met
 2305 2310 2315 2320
 35 Ala Ser Ile Ala Leu Pro Glu Pro Glu Val Arg Asp Arg Leu Lys Ser
 2325 2330 2335
 Gln Thr Gly Leu Gly Leu Ala Ala Val Asn Gly Pro Leu Ser Thr Val
 40 2340 2345 2350
 Ile Ser Gly Asp Ala Ala Ala Val Glu Ala Phe Val Val Ala Cys Glu
 2355 2360 2365
 45 Ala Asp Gly Val Arg Ala Arg Arg Ile Ala Val Asp Tyr Ala Ser His
 2370 2375 2380
 Ser Ala His Val Glu Ala Ile Glu Gln Glu Leu Leu Thr Val Leu Lys
 50 2385 2390 2395 2400
 Asp Val Arg Pro Gln Ala Gly Ser Val Pro Phe Tyr Ser Thr Val Glu
 2405 2410 2415
 55 Asn Ala Phe Leu Asp Thr Glu Ile Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg
 2420 2425 2430
 Asn Leu Arg His Gln Val Gln Phe Glu Ala Gly Ile Arg Ala Leu Ala
 60 2435 2440 2445
 Ala Asp Gly Phe Thr Thr Phe Val Glu Ser Ser Ala His Pro Val Leu
 2450 2455 2460
 65 Thr Val Gly Ile Gln Glu Thr Leu Asp Asp Thr Asp Thr Glu Ala Val

ES 2 334 755 A1

	2465				2470					2475				2480		
5	Val	Thr	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Asp	Glu	Gly	Gly	Leu	Glu	Arg	Phe	Leu
					2485					2490					2495	
	Thr	Ser	Ala	Ala	Glu	Leu	Tyr	Val	Thr	Gly	Val	Pro	Val	Asp	Trp	Thr
				2500					2505					2510		
10	Pro	Phe	Leu	Ala	Gly	Glu	Gly	Thr	Arg	Pro	Val	Asp	Leu	Pro	Thr	Tyr
			2515					2520					2525			
15	Ala	Phe	Gln	Arg	Glu	Arg	Phe	Trp	Leu	Glu	Ala	Ser	Ala	Ser	Ala	Ala
	2530						2535					2540				
	Gly	Asp	Met	Ala	Ala	Ala	Gly	Leu	Thr	Thr	Ala	Ser	His	Pro	Leu	Leu
	2545				2550						2555					2560
20	Gly	Ala	Ala	Val	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Asp	Glu	Val	Leu	Phe	Thr	Gly
				2565						2570					2575	
25	Arg	Leu	Ser	Leu	Glu	Ser	His	Pro	Trp	Leu	Ala	Asp	His	Ala	Val	Ala
				2580					2585					2590		
	Gly	Thr	Val	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Phe	Val	Glu	Leu	Ala	Val	Arg
			2595				2600						2605			
30	Ala	Gly	Asp	Glu	Val	Gly	Cys	Gly	Gln	Val	Glu	Glu	Leu	Ala	Leu	Glu
	2610					2615						2620				
35	Ala	Pro	Leu	Ile	Val	Pro	Glu	Arg	Gly	Gly	Val	Ala	Leu	Gln	Leu	Gly
	2625				2630						2635					2640
	Leu	Gly	Ala	Ala	Asp	Asp	Ser	Gly	Arg	Arg	Ala	Leu	Ser	Ile	Tyr	Ser
40				2645						2650					2655	
	Arg	Ala	Pro	Gly	Asp	Glu	Arg	Gly	Pro	Trp	Thr	Arg	His	Ala	Thr	Gly
			2660						2665					2670		
45	Thr	Leu	Ala	Ser	Ala	Gly	Val	Ala	Glu	Thr	Ala	Asp	Val	Pro	Ala	Gly
		2675					2680						2685			
	Thr	Asp	Leu	Ala	Val	Trp	Pro	Pro	Val	Gly	Ala	Glu	Pro	Ile	Gly	Ile
	2690					2695						2700				
50	Glu	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Arg	Leu	Ala	Ala	Gln	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Pro
	2705				2710						2715					2720
55	Ala	Phe	His	Gly	Leu	Arg	Ala	Ala	Trp	Arg	Arg	Gly	Asp	Glu	Leu	Phe
				2725						2730					2735	
	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Pro	Glu	Ala	Val	Ala	Ala	Asp	Ala	Ala	Ala	Phe
60				2740					2745				2750			
	Gly	Leu	His	Pro	Ala	Leu	Leu	Asp	Ala	Ala	Leu	His	Thr	Leu	Gly	Leu
		2755					2760					2765				
65	Gly	Ala	Val	Pro	Asp	Val	Gly	Glu	Gly	Arg	Ala	Arg	Leu	Pro	Phe	Ser
	2770					2775						2780				

ES 2 334 755 A1

Trp Ser Gly Val Ser Leu His Arg Thr Gly Ala Ala Gly Leu Arg Val
 2785 2790 2795 2800
 5 Arg Val Thr Pro Leu Asp Gln Asp Thr Val Ala Val Thr Val Ala Asp
 2805 2810 2815
 10 Pro Thr Gly Ala Pro Val Ala Ser Ile Glu Ser Leu Val Thr Arg Pro
 2820 2825 2830
 Val Ser Thr Glu Ser Leu Arg Ala Ala Ser Ser Pro Val Arg Asp Ala
 2835 2840 2845
 15 Met Phe Ala Val Asp Trp His Gln Leu Pro Ala Ala Gly Ser Ala Ala
 2850 2855 2860
 20 Pro Val Arg His Trp Ala Val Leu Gly Ser Gly Glu Gly Ala Asp Val
 2865 2870 2875 2880
 Thr Asp Gly Ala Ala Ala Gly His Val Ala Gly Leu Val Ser Ala Leu
 2885 2890 2895
 25 Glu Arg Ser Gly Gly Thr Val Ser Cys His Ala Asp Leu Ala Ala Leu
 2900 2905 2910
 30 Ala Ala Ala Gln Ser Gln Ser Pro His Asp Val Pro Asp Val Val Val
 2915 2920 2925
 Leu Pro Cys Leu Ala Gly Asp Arg Glu Ala Ala Gly Leu Ala Glu Ala
 2930 2935 2940
 35 Thr His Asp Ala Leu Arg Arg Val Leu Gly Val Val Gln Ala Trp Leu
 2945 2950 2955 2960
 40 Asp Asp Glu Leu Phe Ala Ser Ser Arg Leu Val Val Leu Thr Arg Gly
 2965 2970 2975
 Ala Val Ala Thr Thr Pro Asp Glu Thr Glu Leu Asp Leu Pro His Ala
 2980 2985 2990
 45 Ala Val Trp Gly Leu Leu Arg Ser Ala Gln Ser Glu His Pro Asp Arg
 2995 3000 3005
 50 Phe Val Leu Val Asp Val Asp Thr Ala Met Asp Thr Asp Met Asp Thr
 3010 3015 3020
 Asp Met Asp Thr Asp Met Asp Thr Asp Met Asp Thr Ala Val Asp Ser
 3025 3030 3035 3040
 55 Gly Thr Asp Ser Gly Val Glu Ser Asp Ala Gly Met Gly Ser Val Arg
 3045 3050 3055
 60 Val Leu Gly Ser Val Val Ala Cys Gly Glu Pro Gln Val Ala Val Arg
 3060 3065 3070
 Gly Gly Val Leu Trp Val Pro Arg Val Val Arg Ala Arg Val Pro Val
 3075 3080 3085
 65

ES 2 334 755 A1

Val Gly Ala Gln Gly Gly Val Trp Gly Glu Gly Ala Val Leu Val Thr
 3090 3095 3100
 5 Gly Ala Ser Gly Val Leu Ala Gly Val Val Val Arg His Leu Val Ser
 3105 3110 3115 3120
 10 Ala Cys Gly Val Arg Arg Val Val Leu Val Ser Arg Arg Ala Ala Glu
 3125 3130 3135
 Gln Leu Ala Ala Glu Val Arg Glu Leu Gly Ala Asp Ala Ala Leu Val
 3140 3145 3150
 15 Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Gly Val Leu Ala Gly Val Phe Ala Ala
 3155 3160 3165
 20 His Arg Ile Ser Ala Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly
 3170 3175 3180
 Val Val Gly Ser Leu Ser Pro Glu Arg Val Gly Gly Val Leu Arg Pro
 3185 3190 3195 3200
 25 Lys Val Asp Gly Ala Val Val Leu Asp Glu Val Ser Arg Gly Val Asp
 3205 3210 3215
 30 Leu Lys Ala Phe Val Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Thr Leu Gly Gly
 3220 3225 3230
 Pro Gly Gln Gly Ser Tyr Ala Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu
 3235 3240 3245
 35 Ala Gln Arg Arg Arg Ala Leu Gly Leu Pro Ala Thr Ser Leu Gly Trp
 3250 3255 3260
 40 Gly Phe Trp Glu Glu Arg Ser Gly Leu Thr Gly His Leu Gly Arg Ala
 3265 3270 3275 3280
 Asp Leu Asn Arg Met Ser Arg Val Gly Ile Ala Pro Met Thr Ser Gln
 3285 3290 3295
 45 Glu Gly Leu Ala Leu Phe Asp Ala Ala Cys Ala Thr Asp Glu Pro Met
 3300 3305 3310
 50 Leu Leu Pro Met Arg Leu Glu Thr Ser Ala Leu Arg Ala Leu Ala Ala
 3315 3320 3325
 Ser Gly Thr Val Pro Pro Leu Leu Ser Ala Leu Val Arg Thr Pro Val
 3330 3335 3340
 55 Arg Arg Thr Ala Ala Asp Gly Gly Gly Ala Ala Asn Gly Ala Glu Ser
 3345 3350 3355 3360
 60 Leu Gln Glu Arg Leu Ser Lys Val Ser Ala Ala Glu Arg Ala Gly Ala
 3365 3370 3375
 Leu Glu Asp Leu Val Val Ala Gln Val Ala Ser Val Leu Gly His Ala
 3380 3385 3390
 65 Ser Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Arg Pro Phe Lys Glu Leu Gly Phe

ES 2 334 755 A1

5 3395 3400 3405
 Asp Ser Leu Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Arg Leu Lys Asn Ala Thr
 3410 3415 3420

 Gly Leu Arg Leu Pro Ala Thr Leu Val Phe Asp His Pro Thr Pro Glu
 3425 3430 3435 3440
 10
 Ala Val Ala Ala His Leu Gly Ala Lys Leu Phe Pro Glu Ala Ala Asn
 3445 3450 3455

 Thr Ala Pro Asp Ala Gly Ala Pro Gly Asp Pro Thr Pro Asp Asp Gly
 3460 3465 3470
 15
 Ser Arg Ala Val Thr Gly Gly Asp Arg Gly Gly Ser Gln Asp Leu Thr
 3475 3480 3485
 20
 Asp Ser Ile Asp Thr Met Asp Ile Asp His Leu Val Ser Leu Ala Leu
 3490 3495 3500

 25 Asp Gly Lys Asp Gly
 3505

<210> 32

30 <211> 6171

<212> PRT

<213> *Streptomyces lydicus*

35 <400> 32

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

ES 2 334 755 A1

Ala Thr Leu Leu His Arg Arg Gly Leu Ser Ala Val Thr Gln His Ser
 145 150 155 160

5 Val Thr Gly Leu His Arg Ser Ile Ile Ala Asn Arg Val Ser Tyr Ala
 165 170 175

10 Leu Gly Leu Arg Gly Pro Ser Leu Thr Val Asp Thr Ala Gln Ser Ser
 180 185 190

Gly Leu Thr Ala Val His Leu Ala Cys Glu Ser Leu Arg Ser Gly Ala
 195 200 205

15 Ser Glu Ile Ala Leu Ser Gly Gly Val Asn Leu Asn Ile Val Pro Glu
 210 215 220

20 Ser Ala Phe Gly Ala Glu Arg Phe Gly Gly Leu Ser Pro Asp Gly Arg
 225 230 235 240

Cys Tyr Thr Phe Asp Glu Arg Ala Asn Gly Tyr Val Arg Gly Glu Gly
 245 250 255

25 Gly Gly Val Val Leu Leu Lys Pro Leu Ala Arg Ala Leu Ala Asp Gly
 260 265 270

30 Asp Pro Val Tyr Cys Val Ile Arg Gly Ser Ala Met Asn Asn Asp Gly
 275 280 285

Ala Thr Asp Gly Leu Thr Val Pro Asn Pro Gln Ala Gln Gln Asp Val
 290 295 300

35 Leu Arg Leu Ala Tyr Glu Ala Ala Gly Val Asp Pro Ala Gln Val Gln
 305 310 315 320

40 Tyr Val Glu Leu His Gly Thr Gly Thr Lys Val Gly Asp Pro Val Glu
 325 330 335

Ala Ser Ala Leu Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Asp Gly Arg Glu Arg
 340 345 350

45 Pro Val Ala Val Gly Ser Ala Lys Thr Asn Val Gly His Leu Glu Gly
 355 360 365

50 Ala Ala Gly Ile Val Gly Leu Leu Lys Val Ala Leu Ser Leu Arg His
 370 375 380

Gly Gln Leu Pro Ala Ser Leu Asn Tyr Glu Gln Pro Asn Pro Arg Ile
 385 390 395 400

55 Ala Leu Asp Glu Trp Asn Leu Arg Val Gln Arg Ser Leu Thr Asp Trp
 405 410 415

60 Pro Ala Ala Gly Ala Gly Ala Leu Pro Leu Ala Gly Val Ser Ser Phe
 420 425 430

Gly Met Gly Gly Thr Asn Cys His Val Val Leu Glu Gly Ala Pro Glu
 435 440 445

65 Gly Val Arg Ala Gly Asp Asp Gly Glu Pro Gly Gly Pro Ala Ser Ala

ES 2 334 755 A1

	450					455						460				
5	Glu 465	Ala	Ala	Gly	Pro	Leu 470	Pro	Trp	Val	Leu	Ser 475	Ala	Thr	Asp	Thr	Ala 480
	Ala	Leu	Arg	Ala	Gln 485	Ala	Glu	Arg	Leu	Arg 490	Ser	Phe	Val	Ala	Ala	Arg 495
10	Pro	Glu	Thr	Pro 500	Pro	Ala	Asp	Val	Ala 505	Leu	Thr	Leu	Ala	Thr 510	Ser	Arg
15	Thr	Ala	Phe 515	Ala	His	Arg	Ala	Val 520	Val	Leu	Gly	Gln	Asp 525	Thr	Asp	Ala
	Leu	Leu 530	Asn	Asn	Leu	Thr	Ala 535	Val	Ser	Asn	Gly	Gln 540	Ala	Ser	Pro	Gly
20	Val 545	Val	Glu	Gly	Cys 550	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly 555	Arg	Val	Gly	Phe	Leu 560
25	Phe	Ser	Gly	Gln	Gly 565	Ser	Gln	Arg	Val	Gly 570	Met	Gly	Arg	Val	Leu	Tyr 575
	Gly	Ala	Phe 580	Pro	Val	Phe	Ala	Ala	Ala 585	Val	Asp	Glu	Val	Cys 590	Gly	Ala
30	Phe	Asp	Gly 595	Val	Leu	Gly	Gly	Ser 600	Leu	Arg	Glu	Val	Met 605	Phe	Ala	Glu
35	Gly 610	Val	Gly	Ala	Glu	Gly	Val 615	Leu	Glu	Arg	Thr	Glu 620	Phe	Ala	Gln	Pro
40	Ala 625	Leu	Phe	Ala	Val 630	Glu	Val	Gly	Leu	Phe	Arg 635	Leu	Val	Glu	Ser	Trp 640
	Gly	Val	Arg	Ala	Asp 645	Phe	Val	Ala	Gly	His 650	Ser	Val	Gly	Glu	Leu	Ala 655
45	Ala	Ala	Phe 660	Val	Ala	Gly	Val	Trp	Ser 665	Leu	Ala	Asp	Ala	Val	Arg	Val
	Val	Ala	Ala	Arg	Gly	Arg	Leu	Met 680	Gln	Ala	Leu	Pro	Gly 685	Gly	Gly	Ala
50	Met 690	Val	Ser	Leu	Val	Ala	Ser 695	Glu	Gly	Glu	Val	Ala 700	Pro	Leu	Val	Ala
55	Gly 705	Arg	Ala	Gly	Glu	Val 710	Gly	Val	Ala	Ala	Val 715	Asn	Gly	Pro	Ser	Ser 720
	Val	Val	Val	Ser	Gly 725	Val	Glu	Gly	Ala	Val 730	Gly	Glu	Val	Ala	Ala	His 735
60	Phe	Glu	Ala	Leu	Gly 740	Arg	Arg	Val	Arg 745	Arg	Leu	Arg	Val	Ser 750	His	Ala
65	Phe	His 755	Ser	Pro	Leu	Met	Asp 760	Pro	Met	Leu	Glu	Glu	Phe 765	Gly	Gly	Val

ES 2 334 755 A1

Val Arg Ser Val Glu Phe Ser Arg Pro Arg Leu Gly Met Val Ala Gly
770 775 780

5 Glu Gly Val Cys Asp Pro Glu Phe Trp Val Arg His Val Arg Asp Ala
785 790 795 800

10 Val Arg Phe Ala Asp Gln Ile Ser Trp Leu Glu Asn Ala Gly Val Ser
805 810 815

Thr Phe Val Glu Met Gly Pro Gly Gly Val Leu Thr Ala Met Thr Arg
820 825 830

15 Glu Cys Val Thr Arg Pro Asp Ala Leu Leu Val Pro Met Leu Arg Lys
835 840 845

20 Gly Phe Ala Glu Asp Arg Ala Val Ala Lys Ala Leu Ala Glu Leu His
850 855 860

Val Arg Gly Val Arg Val Asn Trp Glu Ala Phe Leu Glu Gly Asn Gly
865 870 875 880

25 His Arg Gly Arg Arg Thr Thr Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Glu
885 890 895

30 Arg His Trp Leu Pro Asp Leu Glu Lys Ser Ala Asn Thr Glu Lys Ala
900 905 910

Pro Glu Ser Asp Arg Ala Gly Glu Thr Pro Lys Ala Gln Asp Thr Gly
915 920 925

35 Lys Val Pro Asp Thr Glu Glu Ala Pro Arg Val Glu Arg Gln Glu Leu
930 935 940

40 Ser Leu Ala Glu Arg Val Ala Ala Ala Pro Arg Glu Asp Ala Glu Arg
945 950 955 960

Leu Leu Arg Glu Val Val Arg Val Gln Val Ala Val Val Leu Gly His
965 970 975

45 Asp Ser Ala Asp Thr Val Lys Met Glu Ser Arg Phe Lys Glu Leu Gly
980 985 990

50 Cys Asp Ser Leu Met Ala Val Glu Leu Cys Ser Arg Leu Gly Asp Ala
995 1000 1005

Thr Gly Gln Arg Leu Pro Ala Ser Leu Thr Phe Asp His Pro Thr Pro
1010 1015 1020

55 Asn Ala Val Val Ser His Leu Leu Ala Glu Met Arg Arg Gly Gln Asp
1025 1030 1035 1040

60 Leu Glu Pro Val Thr Glu Thr Ala Ala Gly Asp Thr Val Val Pro Gln
1045 1050 1055

Val Ser Ala Gly Ser Glu Ala Asp Pro Ala Glu Asp Asp Pro Ile Ala
1060 1065 1070

65

ES 2 334 755 A1

Ile Val Ser Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Ile Ala Ser Pro Glu
1075 1080 1085

5 Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Gly Asp Ala Ile Ser Val Phe
1090 1095 1100

10 Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asp Val Ala Ala Leu Tyr Asp Ala Asp Pro
1105 1110 1115 1120

Glu His Ser Gly Thr Ser Tyr Val Arg Glu Gly Gly Phe Leu His Glu
1125 1130 1135

15 Ala Ala Glu Phe Asp Pro Ala Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala
1140 1145 1150

20 Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu
1155 1160 1165

Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Val Pro Arg Ser Leu Arg Gly Ser Arg
1170 1175 1180

25 Thr Gly Val Phe Val Gly Ala Thr Ala Gln Asp Tyr Gly Pro Arg Leu
1185 1190 1195 1200

30 His Glu Ala Ala Asp Gly Ala Glu Gly Tyr Ala Leu Thr Gly Thr Thr
1205 1210 1215

Ala Ser Val Leu Ser Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly
1220 1225 1230

35 Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu
1235 1240 1245

40 His Leu Ala Val Arg Ala Leu Arg Gln Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu
1250 1255 1260

Ala Ser Gly Ala Thr Val Met Ser His Pro Gly Met Phe Val Glu Phe
1265 1270 1275 1280

45 Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala
1285 1290 1295

50 Ala Gly Ala Asp Gly Thr Gly Trp Ala Glu Gly Val Gly Val Leu Val
1300 1305 1310

Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Glu Val Leu Ala
1315 1320 1325

55 Val Val Arg Gly Thr Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu
1330 1335 1340

60 Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Gln Arg Val Ile Arg Gln Ala Leu
1345 1350 1355 1360

Ala Asp Ala Arg Leu Ser Pro Ser Glu Val Asp Val Val Glu Ala His
1365 1370 1375

65 Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala Leu Leu

ES 2 334 755 A1

	1380	1385	1390
5	Ala Thr Tyr Gly Gln Gly Arg 1395	Ala Glu Gly Arg 1400	Pro Leu Trp Leu Gly 1405
	Ser Leu Lys Ser Asn Val 1410	Gly His Thr Gln Ala 1415	Ala Ala Gly Val Gly 1420
10	Gly Val Ile Lys Met Val Met 1425	Ala Leu Arg Gln Gly Val 1430	Leu Pro Arg 1440
15	Thr Leu His Val Asp Ala Pro Ser 1445	Pro His Val Asp Trp Ser 1450	Ala Gly 1455
	Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Glu 1460	Arg Glu Trp Pro Ser 1465	Glu Ala Gly 1470
20	Arg Val Arg Arg Ala Gly Val Ser 1475	Ser Ser Phe Gly Val Ser 1480	Gly Thr Asn 1485
25	Ala His Ala Ile Ile Glu Gln Ala 1490	Pro Ala Ala Glu Ala Glu 1495	Glu Met 1500
	Pro Ala Val Asp Ala Pro His Ser 1505	Asp Glu Leu Ala Ala Ser 1510	Ala Ser 1520
30	Val Val Val Pro Trp Val Val Ser 1525	Gly Arg Gly Glu Gly Ala 1530	Leu Arg 1535
35	Ala Gln Ala Glu Arg Leu Arg Ser 1540	Phe Val Glu Ala Arg Pro 1545	Glu Leu 1550
	Gly Pro Val Glu Val Gly Arg Ser 1555	Leu Ala Val Ser Arg Ser 1560	Ala Phe 1565
40	Glu Arg Arg Ala Val Val Leu Gly 1570	Ala Asp Arg Gly Ala Leu 1575	Leu Gly 1580
45	Ala Leu Gly Ala Leu Ser Ala Gly 1585	Arg Glu Ala Ala Gly Val 1590	Val Glu 1600
	Gly Ala Val Arg Glu Val Gly Arg 1605	Thr Val Leu Val Phe Pro 1610	Gly Gln 1615
50	Gly Ser Gln Trp Val Gly Met Gly 1620	Ala Glu Leu Ile Ala Ser 1625	Ser Pro 1630
55	Ala Phe Ala Glu Ser Met Arg Arg 1635	Cys Ala Glu Ala Leu Ala Pro 1640	Phe 1645
	Val Asp Trp Asp Leu Leu Glu Val 1650	Val Ser Glu Gly Arg Gly 1655	Leu Asp 1660
60	Arg Val Asp Val Val Gln Pro Val 1665	Thr Trp Ala Val Met Val 1670	Ser Leu 1680
65	Ala Glu Leu Trp Arg Ser Val Gly 1685	Val Val Pro Asp Gly Val 1690	Val Gly 1695

ES 2 334 755 A1

His Ser Gln Gly Glu Ile Ala Ala Ala Val Val Ala Gly Gly Leu Ser
 1700 1705 1710
 5 Leu Glu Asp Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser Gln Val Ile Gly
 1715 1720 1725
 Arg Glu Leu Ala Gly Arg Gly Gly Met Ala Ser Ile Ala Leu Pro Ala
 10 1730 1735 1740
 Ala Glu Val Arg Gln Arg Val Gly Asp Val Pro Glu Leu Gly Val Ala
 1745 1750 1755 1760
 15 Ala Val Asn Gly Pro Ser Ser Thr Val Val Ser Gly Asp Ala Asp Ala
 1765 1770 1775
 Val Glu Ala Phe Val Val Ala Cys Glu Ala Asp Gly Ile Arg Ala Arg
 20 1780 1785 1790
 Arg Ile Ala Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ala His Val Glu Ala Ile
 1795 1800 1805
 25 Glu Gln Glu Leu Leu Thr Val Leu Glu Asp Val Arg Pro Gln Ala Gly
 1810 1815 1820
 Arg Ile Pro Phe Tyr Ser Thr Val Glu Asn Ala Phe Leu Asp Thr Glu
 30 1825 1830 1835 1840
 Val Leu Asp Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg His Gln Val Gln
 1845 1850 1855
 35 Phe Glu Ala Gly Ile Arg Ala Leu Ala Ala Glu Gly Phe Thr Thr Phe
 1860 1865 1870
 Val Glu Ser Ser Ala His Pro Val Leu Thr Val Gly Ile Gln Glu Thr
 40 1875 1880 1885
 Leu Asp Asp Thr Asp Thr Glu Ala Val Val Thr Gly Ser Leu Arg Arg
 1890 1895 1900
 45 Asp Glu Gly Gly Leu Glu Arg Phe Leu Thr Ser Ala Ala Glu Leu Tyr
 1905 1910 1915 1920
 Val Ala Gly Val Pro Val Asp Trp Thr Pro Phe Leu Ala Asp Glu Gly
 50 1925 1930 1935
 Val Arg Arg Val Asp Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Glu Arg Phe
 1940 1945 1950
 55 Trp Leu Glu Ala Pro Val Pro Thr Ala Gly Glu Ala Thr Ala Val Asp
 1955 1960 1965
 Thr Arg Phe Trp Ala Ala Val Glu Ala Glu Asp Trp Glu Ala Leu Arg
 60 1970 1975 1980
 Gly Glu Leu Ala Leu Glu Gly Asp Ala Pro Leu Ser Ala Val Leu Pro
 1985 1990 1995 2000
 65

ES 2 334 755 A1

	Ala	Leu	Ala	Ser	Trp	Arg	Arg	Glu	Gln	Gln	Arg	Thr	Ser	Ala	Val	Asp
					2005				2010						2015	
5	Ser	Trp	Arg	Tyr	Arg	Val	Val	Trp	Lys	Pro	Val	Ala	Val	Glu	Gly	Ser
				2020					2025					2030		
10	Val	Pro	Val	Val	Ala	Gly	Arg	Trp	Leu	Val	Val	Val	Pro	Ala	Gly	Phe
			2035					2040					2045			
15	Glu	Ser	Asp	Ala	Ala	Val	Met	Gly	Val	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Glu	Arg
		2050					2055						2060			
20	Gly	Val	Glu	Val	Arg	Arg	Val	Val	Ile	Glu	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Arg
					2070					2075					2080	
25	Ser	Glu	Val	Ala	Asp	Gln	Leu	Arg	Ala	Val	Val	Thr	Asp	Asp	Val	Ser
					2085					2090					2095	
30	Gly	Val	Ala	Glu	Asp	Pro	Gly	Thr	Gly	Val	Gly	Val	Val	Gly	Val	Val
				2100					2105					2110		
35	Ser	Leu	Leu	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Gly	Ala	Val	Ser	Ala	Val	Val	Leu
			2115				2120						2125			
40	Val	Gln	Ala	Leu	Gly	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Ala	Pro	Leu	Trp	Val	Val
			2130				2135					2140				
45	Thr	Arg	Gly	Ala	Val	Gly	Val	Gly	Gly	Ser	Asp	Arg	Val	Leu	Ser	Ala
					2145			2150			2155				2160	
50	Val	Gln	Ser	Gln	Val	Trp	Gly	Val	Gly	Arg	Val	Ala	Ala	Leu	Glu	Leu
					2165					2170				2175		
55	Pro	Glu	Arg	Trp	Gly	Gly	Leu	Val	Asp	Val	Pro	Glu	Gly	Trp	Asp	Ser
				2180					2185					2190		
60	Arg	Ala	Gly	Ala	Gly	Leu	Cys	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	Ala	Leu	Ala	Gly
			2195				2200						2205			
65	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Leu	Arg	Ser	Ser	Gly	Val	Trp	Val	Arg	Arg	Val
		2210					2215					2220				
70	Ala	Arg	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gly	Val	Trp	Cys	Pro	Arg	Gly
					2225						2230		2235			2240
75	Thr	Val	Leu	Val	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Ala	Leu	Gly	Arg	Arg	Val	Ala
					2245					2250					2255	
80	Leu	Trp	Ala	Ala	Arg	Arg	Gly	Ala	Glu	Arg	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Arg
					2260				2265					2270		
85	Ser	Gly	Ala	Gly	Ala	Ser	Gly	Leu	Glu	Ser	Val	Glu	Ala	Glu	Phe	Ala
			2275					2280						2285		
90	Ala	Leu	Gly	Val	Glu	Leu	Glu	Val	Ala	Ala	Cys	Asp	Val	Ala	Asp	Arg
			2290				2295					2300				
95	Gly	Ala	Val	Ala	Glu	Leu	Leu	Gly	Ser	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser	Ala	Val

ES 2 334 755 A1

	2305				2310					2315				2320		
5	Val	His	Ala	Ala	Gly	Val	Leu	Asp	Asp	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Leu	Ser
					2325					2330					2335	
	Pro	Glu	Arg	Val	Ala	Gly	Val	Leu	Arg	Ala	Lys	Ala	Asp	Ala	Ala	Ala
					2340					2345					2350	
10	Val	Leu	Asp	Glu	Leu	Thr	Arg	Asp	Leu	Thr	Pro	Asp	Leu	Asp	Ala	Phe
				2355					2360					2365		
15	Ile	Leu	Phe	Ser	Ser	Val	Val	Gly	Thr	Leu	Gly	Arg	Ala	Gly	Gln	Ala
		2370						2375					2380			
	Asn	Phe	Ala	Ala	Ala	Asn	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Leu	Ala	Gln	Gln	Arg
	2385					2390					2395					2400
20	Gln	Asp	Leu	Gly	Leu	Pro	Ala	Thr	Ser	Val	Ala	Trp	Gly	Pro	Trp	Asn
					2405						2410					2415
25	Ala	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Glu	Glu	Leu	Arg	Lys	Arg
					2420					2425						2430
	Gly	Leu	Pro	Ala	Leu	Asp	Ala	Asp	Leu	Ala	Leu	Thr	Ala	Met	Ala	Gln
					2435				2440					2445		
30	Ala	Val	Gly	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	Val	Met	Val	Ala	Asp	Val	Asp	Trp
		2450						2455						2460		
35	Glu	Arg	Phe	Val	Pro	Ala	Phe	Thr	Ala	Thr	Arg	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu
	2465					2470					2475					2480
	Ala	Asp	Leu	Pro	Glu	Val	Arg	Thr	Ser	Ala	Thr	Ala	Ser	Ala	Ser	Ala
					2485						2490					2495
40	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Asp	Gly	Thr	Ala	Ser	Ser	Leu	Ala	Gln	Arg	Met
				2500						2505					2510	
45	Ala	Gly	Arg	Pro	Ala	Ala	Glu	Val	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Val
			2515						2520					2525		
	Arg	Thr	Gln	Ala	Ala	Ala	Val	Leu	Gly	His	Ala	Ser	Ala	Asp	Ala	Ile
			2530					2535						2540		
50	Gly	Glu	Thr	His	Ala	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Phe	Asp	Ser	Leu	Thr	Ala
	2545					2550					2555					2560
55	Val	Glu	Phe	Arg	Asn	Arg	Leu	Lys	Asn	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg	Leu	Ala
					2565						2570					2575
	Pro	Thr	Leu	Val	Phe	Asn	Tyr	Pro	Thr	Pro	Lys	Ala	Leu	Ala	Arg	His
					2580					2585					2590	
60	Leu	Tyr	Gly	Glu	Ile	Ala	Gly	Ala	Glu	Glu	Trp	Gln	Ser	Ala	Ser	Thr
			2595					2600							2605	
65	Ala	Val	Ala	Pro	Val	Ala	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Glu	Asp	Asp	Pro	Ile
		2610						2615					2620			

ES 2 334 755 A1

Val Ile Val Ser Met Ala Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Ser Ser Pro
 2625 2630 2635 2640
 5 Glu Asp Leu Trp Arg Leu Val Ala Glu Gly Gly Asp Ala Ile Ser Val
 2645 2650 2655
 Phe Pro Ala Asp Arg Gly Trp Asp Val Glu Ala Leu Tyr Asp Ala Asp
 10 2660 2665 2670
 Pro Asp His Ala Gly Thr Ser Tyr Val Arg Glu Gly Gly Phe Leu Tyr
 2675 2680 2685
 15 Gly Ala Ala Glu Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu
 2690 2695 2700
 Ala Leu Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp
 20 2705 2710 2715 2720
 Glu Ala Phe Glu Arg Ala Gly Ile Asn Pro Asp Gly Leu Arg Gly Ser
 2725 2730 2735
 25 Arg Ala Gly Val Phe Met Gly Val Val Ser Gln Asp Asp Tyr Gly Pro
 2740 2745 2750
 Arg Met Ser Glu Ala Pro Glu Glu Phe Glu Gly Tyr Leu Leu Thr Gly
 30 2755 2760 2765
 Thr Ala Ala Ser Val Val Ser Gly Arg Leu Ser Tyr Thr Phe Gly Leu
 2770 2775 2780
 35 Glu Gly Pro Ala Val Thr Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val
 2785 2790 2795 2800
 Ala Leu His Leu Ala Ala Gln Ser Leu Arg Gln Gly Glu Cys Ser Val
 40 2805 2810 2815
 Ala Leu Ala Gly Gly Ala Thr Val Met Ser Thr Pro Gly Thr Phe Val
 2820 2825 2830
 45 Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly Leu Ala Val Asp Gly Arg Cys Lys Ala
 2835 2840 2845
 Phe Ala Ala Gly Ala Asp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val
 50 2850 2855 2860
 Leu Val Leu Glu Arg Leu Ser Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Glu Val
 2865 2870 2875 2880
 55 Leu Ala Val Val Arg Gly Thr Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn
 2885 2890 2895
 Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly Pro Ser Gln Glu Arg Val Ile Arg Gln
 60 2900 2905 2910
 Ala Leu Ala Gln Ala Arg Leu Thr Pro Asp Gln Val Asp Val Val Glu
 2915 2920 2925
 65

ES 2 334 755 A1

Ala His Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gly Asp Pro Ile Glu Ala Gln Ala
 2930 2935 2940

5 Leu Leu Ala Thr Tyr Gly Gln Gly Arg Ala Glu Gly Arg Pro Leu Trp
 2945 2950 2955 2960

10 Leu Gly Ser Leu Lys Ser Asn Val Gly His Thr Gln Ala Ala Ala Gly
 2965 2970 2975

Val Gly Gly Val Ile Lys Met Val Met Ala Leu Arg Gln Gly Val Leu
 2980 2985 2990

15 Pro Arg Thr Leu His Val Asp Ala Pro Ser Pro His Val Asp Trp Ser
 2995 3000 3005

20 Ala Gly Ala Val Glu Leu Leu Thr Glu Glu Arg Ala Trp Pro Ala Glu
 3010 3015 3020

Ala Gly Arg Val Arg Arg Ala Gly Val Ser Ser Phe Gly Val Ser Gly
 3025 3030 3035 3040

25 Thr Asn Ala His Ala Ile Ile Glu Gln Ala Pro Gly His Glu Val Pro
 3045 3050 3055

30 Val Asp Glu Ala Pro Val Asp Glu Ala Ala Ala His Lys Thr Ser Ala
 3060 3065 3070

Val Glu Ala Pro Gln Pro Asp Glu Leu Gly Lys Ser Val Asp Val Ala
 3075 3080 3085

35 Glu Pro Val Asp Val Ala Glu Pro Ile Gly Val Gly Glu Ser Asp Glu
 3090 3095 3100

40 Leu Arg Gly Asn Gly Glu Gln Gly Ala Ser Asp Pro Ala Val Leu Pro
 3105 3110 3115 3120

45 Trp Leu Ile Ala Gly Arg Ser Ala Gly Ala Leu Arg Ala Gln Ala Glu
 3125 3130 3135

Arg Leu Arg Ser His Val Ala Ala Arg Pro Glu Leu Glu Pro Val Asp
 3140 3145 3150

50 Val Ala Phe Thr Leu Ala Thr Thr Arg Ala Ala Met Asp His Arg Ala
 3155 3160 3165

55 Val Val Leu Ala Ala Asp Arg Pro Arg Leu Leu Asp Ser Leu Thr Ala
 3170 3175 3180

Ile Thr Gln Gly Glu Thr Pro Ala Gly Val Val Glu Gly Cys Val Ser
 3185 3190 3195 3200

60 Gly Gly Ser Gly Arg Val Gly Phe Leu Phe Ser Gly Gln Gly Ser Gln
 3205 3210 3215

65 Arg Val Gly Met Gly Arg Val Leu Tyr Gly Ala Phe Pro Val Phe Ala
 3220 3225 3230

ES 2 334 755 A1

Ala Ala Val Asp Glu Val Cys Gly Ala Phe Asp Gly Val Leu Gly Gly
 3235 3240 3245

5 Ser Leu Arg Glu Val Met Phe Ala Glu Gly Val Gly Ala Glu Gly Val
 3250 3255 3260

10 Leu Glu Arg Thr Glu Phe Ala Gln Pro Ala Leu Phe Ala Val Glu Val
 3265 3270 3275 3280

Gly Leu Phe Arg Leu Val Glu Ser Trp Gly Val Arg Ala Asp Phe Val
 3285 3290 3295

15 Ala Gly His Ser Val Gly Glu Leu Ala Ala Ala Tyr Val Ala Gly Val
 3300 3305 3310

20 Trp Ser Leu Ala Asp Ala Val Arg Val Val Ala Ala Arg Gly Arg Leu
 3315 3320 3325

Met Gln Ala Leu Pro Gly Gly Gly Ala Met Val Ser Leu Val Ala Ser
 3330 3335 3340

25 Glu Gly Glu Val Ala Pro Leu Val Ala Gly Arg Ala Gly Glu Val Gly
 3345 3350 3355 3360

30 Val Ala Ala Val Asn Gly Pro Ser Ser Val Val Val Ser Gly Ala Glu
 3365 3370 3375

Gly Ala Val Gly Glu Ile Ala Ala His Phe Glu Ala Leu Gly Arg Arg
 3380 3385 3390

35 Val Arg Arg Leu Arg Val Ser His Ala Phe His Ser Pro Leu Met Asp
 3395 3400 3405

40 Pro Met Leu Glu Glu Phe Gly Arg Val Val Arg Ser Val Glu Phe Ser
 3410 3415 3420

Arg Pro Arg Leu Gly Met Val Ala Gly Glu Gly Val Cys Asp Pro Glu
 3425 3430 3435 3440

45 Phe Trp Val Arg His Val Arg Asp Ala Val Arg Phe Ala Asp Gln Ile
 3445 3450 3455

50 Ser Trp Leu Glu Asn Ala Gly Val Ser Thr Phe Val Glu Met Gly Pro
 3460 3465 3470

Gly Gly Val Leu Thr Ala Met Thr Gln Asp Cys Val Thr Arg Pro Asp
 3475 3480 3485

55 Ala Leu Leu Val Pro Met Leu Gln Lys Asn Leu Pro Gln Asp His Ala
 3490 3495 3500

60 Ile Leu Gln Ala Leu Ala Glu Leu His Val Gly Gly Val Ala Val Asp
 3505 3510 3515 3520

Trp Asp Ala Phe Phe Ala Glu Arg Gly Gly Arg Arg Val Glu Leu Pro
 3525 3530 3535

65 Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Gln His Tyr Trp Leu Asp Gly Ala Ser Gly

ES 2 334 755 A1

	3540		3545		3550
5	Arg Arg Glu Arg Glu Arg Asp Arg Asp Ala Gly Arg Gly Glu Gly Leu	3555	3560		3565
	Gly Gln Gly Glu Ser Gln Gly Arg Thr Ser Arg Ser Pro Ala Asp Ser	3570	3575		3580
10	Trp Arg Tyr Arg Val Met Trp Lys Pro Val Ala Val Glu Gly Ser Val	3585	3590	3595	3600
15	Pro Val Val Ala Gly Arg Trp Leu Val Val Val Pro Ala Gly Phe Glu	3605		3610	3615
	Ser Asp Ala Ala Val Met Gly Val Val Ala Ala Leu Glu Glu Arg Gly	3620	3625		3630
20	Val Glu Val Arg Arg Val Val Ile Glu Gly Ala Ala Ala Asp Arg Ser	3635	3640		3645
25	Glu Val Ala Asp Gln Leu Arg Ala Val Val Thr Asp Asp Val Ser Gly	3650	3655	3660	
	Val Ala Glu Asp Pro Gly Thr Gly Val Gly Val Val Gly Val Val Ser	3665	3670	3675	3680
30	Leu Leu Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ala Val Ser Ala Val Val Leu Val	3685		3690	3695
35	Gln Ala Leu Gly Glu Val Gly Val Glu Ala Pro Leu Trp Met Val Thr	3700	3705		3710
	Arg Gly Ala Val Gly Val Gly Gly Ser Asp Arg Val Leu Ser Ala Val	3715	3720		3725
40	Gln Ser Gln Val Trp Gly Val Gly Arg Val Ala Ala Leu Glu Leu Pro	3730	3735	3740	
45	Glu Arg Trp Gly Gly Leu Val Asp Val Ser Glu Gly Trp Asp Ser Arg	3745	3750	3755	3760
	Ala Gly Ala Gly Leu Cys Ala Val Leu Gly Gly Ala Leu Ala Gly Glu	3765		3770	3775
50	Asp Gln Val Ala Leu Arg Ser Ser Gly Val Trp Val Arg Arg Val Ala	3780	3785		3790
55	Arg Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Val Trp Cys Pro Arg Gly Thr	3795	3800		3805
60	Val Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Gly Arg Arg Val Ala Leu	3810	3815	3820	
	Trp Ala Ala Arg Arg Gly Ala Glu Arg Val Val Leu Ala Ser Arg Ser	3825	3830	3835	3840
65	Gly Ala Gly Ala Ser Gly Leu Glu Ser Val Glu Ala Glu Phe Ala Ala	3845		3850	3855

ES 2 334 755 A1

Leu Gly Val Glu Leu Glu Val Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg Gly
 3860 3865 3870
 5 Ala Val Ala Glu Leu Leu Gly Ser Leu Pro Gly Leu Ser Ala Val Val
 3875 3880 3885
 10 His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asp Gly Val Leu Glu Gly Leu Ser Pro
 3890 3895 3900
 Glu Arg Val Ala Gly Val Leu Arg Ala Lys Ala Asp Ala Ala Ala Val
 3905 3910 3915 3920
 15 Leu Asp Glu Leu Thr Arg Glu Leu Thr Pro Asp Leu Asp Ala Phe Ile
 3925 3930 3935
 20 Leu Phe Ser Ser Ala Ala Gly Val Leu Gly Asn Glu Gly Gln Ala Asn
 3940 3945 3950
 Tyr Ser Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Gln Gln Arg Gln
 3955 3960 3965
 25 Asp Leu Gly Leu Pro Ala Thr Ser Val Ala Trp Gly Ala Trp Ala His
 3970 3975 3980
 30 Ser Gly Met Ala Met Asp Asp Ala Ala Ser Gln Gln Leu His Arg Thr
 3985 3990 3995 4000
 Gly Phe Leu Glu Met Asp Pro Glu Gln Ala Leu Thr Glu Met Ala Gln
 4005 4010 4015
 35 Ala Val Gly Arg Gly Glu Ala Ala Val Met Val Ala Asp Val Asp Trp
 4020 4025 4030
 40 Glu Arg Phe Val Pro Ala Phe Thr Ala Ala Arg Pro Ser Pro Leu Leu
 4035 4040 4045
 Ala Asp Leu Pro Glu Val Arg Glu Val Ser Ala Ala Ser Ala Ala Leu
 4050 4055 4060
 45 Pro Gly Ala Ser Gly Ala Ala Glu Thr Arg His Asp Ala Gly Ser Leu
 4065 4070 4075 4080
 50 Ala Glu Arg Leu Ala Gly Leu Pro Arg Ala Glu Gln Arg Asp His Leu
 4085 4090 4095
 Leu Gln Val Val Arg Thr Gln Ala Ala Thr Val Leu Gly His Ala Gly
 4100 4105 4110
 55 Pro Gln Ala Ile Asp Pro Gly Arg Ala Phe Lys Asp Leu Gly Cys Asp
 4115 4120 4125
 60 Ser Leu Gly Ala Val Arg Leu Arg Asn Arg Leu Asn Ala Ala Thr Gly
 4130 4135 4140
 65 Leu Arg Leu Pro Ala Ser Val Val Tyr Asp Tyr Pro Thr Ala Gly Asp
 4145 4150 4155 4160

ES 2 334 755 A1

Leu Thr Gly Tyr Leu Leu Gly Val Tyr Ala Gly Ala Glu Thr Glu Thr
 4165 4170 4175
 5 Glu Glu Gly Ala Pro Thr Ala Asp Gly Ile Met Ala Gly Ala Leu Gly
 4180 4185 4190
 Thr Pro Ala Pro Ala Ala Asp Glu Pro Ile Ala Ile Val Ser Met Ser
 4195 4200 4205
 10 Cys Arg Phe Pro Gly Gly Val Gly Ser Pro Glu Asp Leu Trp Glu Leu
 4210 4215 4220
 15 Leu Ala Gly Gly Gly Asp Gly Leu Ser Ala Phe Pro Ala Glu Arg Gly
 4225 4230 4235 4240
 Trp Asp Leu Asp Ala Leu Tyr Asp Pro Asp Pro Asp Arg Ser Gly Thr
 4245 4250 4255
 20 Ser Tyr Val Arg Glu Gly Gly Phe Leu Asp Asp Val Asp Arg Phe Asp
 4260 4265 4270
 25 Ala Ala Phe Phe Gly Ile Asn Pro Arg Glu Ala Leu Ala Met Asp Pro
 4275 4280 4285
 Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala
 4290 4295 4300
 30 Gly Ile Asp Pro Arg Ser Leu Arg Gly Ser Lys Thr Gly Val Phe Val
 4305 4310 4315 4320
 35 Gly Ser Asn Gly Gln Asp Tyr Ala Thr Leu Leu Arg Gln Asp Pro Gly
 4325 4330 4335
 40 Ala Val Glu Gly Tyr Leu Gly Thr Gly Ile Ala Ala Ser Val Ala Ser
 4340 4345 4350
 Gly Arg Val Ser Tyr Thr Phe Gly Leu Glu Gly Pro Ala Val Thr Val
 4355 4360 4365
 45 Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Ala Gln
 4370 4375 4380
 50 Ser Leu Arg Gln Gly Glu Cys Thr Leu Ala Leu Ala Gly Gly Val Thr
 4385 4390 4395 4400
 Val Met Thr Thr Pro Glu Val Phe Val Glu Phe Ser Arg Gln Arg Gly
 4405 4410 4415
 55 Leu Ala Ala Asp Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ala Ala Gly Ala Asp Gly
 4420 4425 4430
 60 Thr Gly Trp Gly Glu Gly Val Gly Val Leu Val Leu Glu Arg Leu Ser
 4435 4440 4445
 Asp Ala Arg Arg Asn Gly His Glu Val Leu Ala Val Val Arg Gly Thr
 4450 4455 4460
 65 Ala Val Asn Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Leu Thr Ala Pro Asn Gly

ES 2 334 755 A1

	4465			4470				4475			4480					
5	Pro	Ser	Gln	Gln	Arg	Val	Ile	Arg	Gln	Ala	Leu	Ala	Gln	Ala	Arg	Leu
				4485					4490						4495	
	Thr	Pro	Asp	Gln	Val	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	His	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr
				4500					4505					4510		
10	Leu	Gly	Asp	Pro	Ile	Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Leu	Ala	Thr	Tyr	Gly	Gln
			4515					4520					4525			
15	Gly	Arg	Ala	Glu	Asp	Arg	Pro	Leu	Trp	Leu	Gly	Ser	Val	Lys	Ser	Asn
		4530					4535					4540				
	Ile	Gly	His	Thr	Gln	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Val	Ile	Lys	Met
20	4545					4550					4555					4560
	Val	Met	Ala	Leu	Arg	Gln	Gly	Val	Leu	Pro	Arg	Thr	Leu	His	Val	Asp
					4565					4570						4575
25	Ala	Pro	Ser	Pro	His	Val	Asp	Trp	Ser	Ala	Gly	Ala	Val	Glu	Leu	Leu
				4580					4585					4590		
	Thr	Glu	Glu	Arg	Ala	Trp	Pro	Ala	Glu	Ala	Gly	Arg	Val	Arg	Arg	Ala
			4595					4600					4605			
30	Gly	Val	Ser	Ser	Phe	Gly	Val	Ser	Gly	Thr	Asn	Ala	His	Ala	Ile	Ile
		4610					4615					4620				
	Glu	Gln	Ala	Pro	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Glu	Thr	Pro	Ser	Val	Asp	Ala
35	4625					4630					4635					4640
	Pro	His	Ser	Asp	Glu	Leu	Ala	Ala	Ser	Ala	Ser	Val	Val	Val	Pro	Trp
				4645						4650					4655	
40	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Gly	Glu	Gly	Ala	Leu	Arg	Ala	Gln	Thr	Glu	Arg
				4660					4665					4670		
	Leu	Arg	Ser	Phe	Val	Glu	Ala	Arg	Pro	Glu	Leu	Asn	Pro	Thr	Asp	Val
45			4675					4680					4685			
	Gly	Phe	Ser	Leu	Ala	Leu	Arg	Ala	Pro	Met	Glu	Asn	Arg	Ala	Val	Val
		4690					4695					4700				
50	Leu	Ala	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Leu	Leu	Glu	Gly	Leu	Gly	Ala	Val	Ser
	4705					4710					4715					4720
	Arg	Gly	Glu	Val	Pro	Ala	Ala	Gly	Val	Val	Gln	Gly	Ala	Gly	Ala	Val
55					4725					4730						4735
	Arg	Glu	Ala	Gly	Arg	Thr	Val	Leu	Val	Phe	Pro	Gly	Gln	Gly	Ser	Gln
				4740					4745					4750		
60	Trp	Val	Gly	Met	Gly	Ala	Glu	Leu	Ile	Ala	Ser	Ser	Pro	Val	Phe	Ala
			4755					4760					4765			
	Glu	Trp	Met	Arg	Arg	Cys	Ala	Glu	Ala	Leu	Ala	Pro	Phe	Val	Asp	Trp
65	4770						4775					4780				

ES 2 334 755 A1

Asp Leu Leu Glu Val Val Thr Glu Gly Arg Gly Leu Asp Arg Val Asp
 4785 4790 4795 4800
 5 Val Val Gln Pro Val Thr Trp Ala Val Met Val Ser Leu Ala Glu Leu
 4805 4810 4815
 10 Trp Arg Ser Val Gly Val Val Pro Asp Ala Val Leu Gly His Ser Gln
 4820 4825 4830
 Gly Glu Ile Ala Ala Ala Val Val Ala Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp
 4835 4840 4845
 15 Gly Ala Arg Val Val Ala Leu Arg Ser Gln Val Ile Gly Arg Glu Leu
 4850 4855 4860
 20 Ala Gly Arg Gly Gly Met Ala Ser Leu Ala Leu Pro Glu Ala Glu Val
 4865 4870 4875 4880
 Arg Asp Arg Leu Lys Thr Gln Thr Gly Leu Gly Ile Ala Ala Val Asn
 4885 4890 4895
 25 Gly Pro Arg Ser Thr Val Ile Ser Gly Asp Ala Glu Ala Val Glu Ser
 4900 4905 4910
 30 Phe Val Ser Ser Cys Glu Thr Glu Gly Ile Arg Ala Arg Arg Ile Ala
 4915 4920 4925
 Val Asp Tyr Ala Ser His Ser Ala His Val Glu Ala Ile Glu Gln Glu
 4930 4935 4940
 35 Leu Leu Thr Val Leu Glu Gly Val Arg Pro Gln Ala Gly Ser Val Pro
 4945 4950 4955 4960
 40 Phe Tyr Ser Thr Val Glu Asp Ala Phe Leu Asp Thr Glu Val Leu Asp
 4965 4970 4975
 Ala Ala Tyr Trp Tyr Arg Asn Leu Arg Arg Gln Val Gln Phe Glu Ala
 4980 4985 4990
 45 Gly Ile Arg Ala Leu Ala Ala Asp Gly Phe Thr Thr Phe Val Glu Ser
 4995 5000 5005
 50 Ser Ala His Pro Val Leu Thr Val Gly Ile Gln Glu Thr Leu Asp Asp
 5010 5015 5020
 Thr Asp Ala Glu Ala Asp Thr Glu Ala Val Val Ala Gly Ser Leu Arg
 5025 5030 5035 5040
 55 Arg Asp Glu Gly Gly Leu Glu Arg Phe Leu Thr Ser Ala Ala Glu Leu
 5045 5050 5055
 60 Tyr Val Ala Gly Val Pro Val Asp Trp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Glu
 5060 5065 5070
 Gly Ala Arg Arg Val Glu Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Gly Arg Arg
 5075 5080 5085
 65 Tyr Trp Pro Arg Thr Ala Pro Ala Lys Ser Ala Asp Ala Leu Ser Phe

ES 2 334 755 A1

	5090	5095	5100
5	Gly Leu Gly Ser Thr Arg His Pro Leu Leu Gly Ala Ala Val Glu Val 5105	5110	5115 5120
10	Ala Gly Ser Asp Glu Val Leu Phe Thr Gly Arg Leu Ser Leu Glu Ser 5125	5130	5135
15	His Pro Trp Leu Ala Asp His Ala Val Ala Gly Thr Val Leu Leu Pro 5140	5145	5150
20	Gly Thr Ala Phe Val Glu Leu Ala Val Arg Ala Gly Asp Glu Val Gly 5155	5160	5165
25	Cys Gly Gln Val Glu Glu Leu Ala Leu Glu Ala Pro Leu Ile Val Pro 5170	5175	5180
30	Glu Arg Gly Gly Ile Ala Leu Gln Leu Gly Leu Gly Ala Ala Asp Asp 5185	5190	5195 5200
35	Ser Gly Arg Arg Thr Leu Thr Leu His Ser Arg Ala Ala Glu Asp Gly 5205	5210	5215
40	Asp Gly Pro Trp Thr Arg His Ala Thr Gly Thr Met Ala Pro Ala Gly 5220	5225	5230
45	Ala Pro Ala Ser Gly Glu Ala Pro Asp Pro Ala Asp Ser Ala Ser Pro 5235	5240	5245
50	Val Ala Ala Thr Glu Thr Ala Leu Thr Asp Gln Thr Ala Leu Thr Asp 5250	5255	5260
55	Lys Thr Asp Leu Thr Val Trp Pro Pro Ala Glu Ala Val Pro Val Pro 5265	5270	5275 5280
60	Val Asp Asp Ala Tyr Glu Arg Leu Ala Ala Leu Gly Val Asp Tyr Gly 5285	5290	5295
65	Pro Ala Phe His Gly Leu Arg Ala Ala Trp Arg Arg Gly Asp Glu Leu 5300	5305	5310
70	Phe Ala Glu Val Gln Leu Pro Glu Ala Val Ala Ala Asp Ala Ala Ala 5315	5320	5325
75	Phe Gly Leu His Pro Ala Leu Leu Asp Ala Ala Leu Gln Pro Leu Gly 5330	5335	5340
80	Leu Gly Thr Leu Phe Pro Glu Pro Glu Pro Gly Tyr Ser Arg Arg Pro 5345	5350	5355 5360
85	Phe Val Trp Ser Gly Val Arg Leu His Ala Thr Gly Ala Asp Ala Leu 5365	5370	5375
90	Arg Val Arg Val Ile Arg Thr Gly Glu Glu Ala Val Ser Val Val Val 5380	5385	5390
95	Ala Asp Ala Lys Gly Glu Thr Val Ala Thr Val Asp Thr Leu Thr Phe 5395	5400	5405

ES 2 334 755 A1

Arg Gln Val Ser Asp Glu Gly Pro Ser Pro Ala Thr Gly Thr His His
 5410 5415 5420
 5 Asp Ser Leu Phe Arg Tyr Glu Trp Val Pro Val Ala Val Pro Arg Ala
 5425 5430 5435 5440
 10 Glu Phe Arg Pro Ala Pro Ala Gly Ala Arg Trp Val Val Leu Ser Thr
 5445 5450 5455
 15 Gly Pro Asp Gly Tyr Ala Asp Pro Thr Ala Leu Gly Asp Val Leu Gly
 5460 5465 5470
 20 Gly Gly Asp Asp Val Pro Glu Leu Val Phe Ala Pro Met Thr Arg Ala
 5475 5480 5485
 25 Arg Ala Gly Ile Glu Glu Val Ala Gly Leu Gln Glu Thr Asp Gly Leu
 5490 5495 5500
 30 Gln Glu Ala Asp Gly Leu Arg Glu Thr Asp Gly Leu Gln Gly Thr Asp
 5505 5510 5515 5520
 35 Glu Asn Val Ala Glu Ala Val Arg Ala Ala Ala His Arg Ala Leu Glu
 5525 5530 5535
 40 Leu Val Gln Ala Trp Leu Ala Asp Glu Arg Ser Glu Ala Ser Arg Leu
 5540 5545 5550
 45 Val Ile Val Ala Arg Gln Asp Leu Val Gly Ala Pro Val Trp Gly Leu
 5555 5560 5565
 50 Val Arg Ser Ala Gln Val Glu Asn Pro Gly Arg Phe Val Leu Leu Glu
 5570 5575 5580
 55 Thr Asp Gly Ala His Ala Glu Glu Arg Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 5585 5590 5595 5600
 60 Pro Trp Glu Ala Met Ala Ala Ala Val Ala Thr Gly Glu Pro Gln Leu
 5605 5610 5615
 65 Arg Leu Cys Ala Gly Glu Val Thr Ala Ala Arg Leu Val Arg Ala Ala
 5620 5625 5630
 70 Ala Pro Pro Ala Gly Thr Arg Ala Asp Val Ile Pro Asp Thr Ala Ser
 5635 5640 5645
 75 Asp Ala Thr Val Asp Ala Thr Ala Thr Thr His Val Thr Val Asp Thr
 5650 5655 5660
 80 Ser Pro Asp Ala Ala Pro Asp Ala Ala Ser Asp Val Ser Pro Asp Gly
 5665 5670 5675 5680
 85 Thr Ser Ala Ala Val Gly Ala Ala Phe Asp Pro Asn Gly Thr Val Leu
 5685 5690 5695
 90 Val Thr Gly Ala Ser Gly Gly Leu Ala Arg Leu Leu Ala Arg His Leu
 5700 5705 5710

ES 2 334 755 A1

Val Val Glu Arg Gly Val Arg His Leu Leu Leu Thr Ser Arg Arg Gly
 5715 5720 5725
 5 Pro Ala Ala Asp Gly Met Pro Glu Leu Ala Ala Glu Leu Thr Glu Leu
 5730 5735 5740
 10 Ala Arg Ala Ala Glu Arg Ala Arg Ala Ala Gly Pro Ala Gly Ala Ala
 5745 5750 5755 5760
 Leu Ser Asp Pro Ser Val Glu Val Val Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg
 5765 5770 5775
 15 Ala Gln Leu Ala Lys Val Leu Ala Ala Val Pro Ala Asp Arg Pro Leu
 5780 5785 5790
 20 Thr Ala Val Val His Thr Ala Ala Glu Leu Asp Asp Gly Val Val His
 5795 5800 5805
 Ala Leu Asn Pro Glu Arg Ile Asp Arg Val Leu Arg Pro Lys Val Asp
 5810 5815 5820
 25 Gly Ala Leu Asn Leu His Ala Leu Thr Ala His Leu Asp Leu Ser Ala
 5825 5830 5835 5840
 30 Phe Val Leu Phe Ser Ser Leu Ser Gly Thr Leu Gly Gly Ala Gly Leu
 5845 5850 5855
 Ala Asn Tyr Ser Ala Ala Asn Ala Phe Leu Asp Ala Leu Ala Arg His
 5860 5865 5870
 35 Arg Arg Ala His Gly Leu Pro Ala Val Ser Leu Ala Trp Gly Leu Trp
 5875 5880 5885
 40 Glu Gln Arg Ser Gly Met Ala Gly Arg Leu Ser Asp Val Asp Leu Ala
 5890 5895 5900
 Arg Met Ser Arg Val Gly Ala Ala Pro Met Pro Ala Glu Glu Gly Leu
 5905 5910 5915 5920
 45 Ala Leu Phe Asp Ala Ala Thr Ala Tyr Gly Ala Ala Tyr Gly Glu Pro
 5925 5930 5935
 Val Val Val Pro Ala Arg Leu Asp Thr Ala Glu Leu Arg Ser Gln Ala
 5940 5945 5950
 Ala Ala Gly Val Leu Pro Pro Leu Phe Arg Ser Val Val Arg Thr Val
 5955 5960 5965
 55 Pro Val Arg Arg Ser Leu Ala Ala Ser Gly Ala Gln Gly Thr Glu Gly
 5970 5975 5980
 60 Ala Asp Gly Ala Ala Gly Ala Glu Glu Pro Gly Ser Ala Leu Ala Ala
 5985 5990 5995 6000
 Arg Leu Ala Gly Val Ala Arg Ser Glu Gln Asp Arg Leu Leu Leu Glu
 6005 6010 6015
 65 Leu Val Arg Glu Gln Ala Ala Ser Val Leu Gly His Pro Ser Thr Asp

ES 2 334 755 A1

Met Gly Gly Thr Gly Pro Met Asp Gln Val Ser Gln Leu Asp Gln Ala
 115 120 125

5 His Gln Val Gly Gln Leu Gly Gln Ala Gly Ala Leu Gly Ser Val Ala
 130 135 140

10 His Ser Ala Pro Gly Gly Leu Pro Leu Leu Thr Gly Leu Leu Leu Ala
 145 150 155 160

Tyr Tyr Thr Val Tyr Val Ile Gly Ala Gly Val Arg Leu Val Pro Gly
 165 170 175

15 Ala Ala Ser Ala Val Ala Glu Pro Ala Leu Pro Glu Gly Pro Val Thr
 180 185 190

20 Gly Gly Pro Val Thr Gly Gly Pro Val Arg His Gly Pro Val Thr Gly
 195 200 205

Gly Ser Ala Thr Arg Gly Gly Pro Val Pro Ala Ala Gly Ala Trp Pro
 210 215 220

25 Ala Gly Val Leu Arg Ala Cys Arg Val Ala Met Gly Ile Gly Met Leu
 225 230 235 240

30 Ala Met Leu Leu Ala Val
 245

<210> 34

35 <211> 311

<212> PRT

<213> *Streptomyces lydicus*

40 <400> 34

Met Met Val Pro Ile Ala Leu Met Ile Leu Gly Val Leu Ala Ala Ala
 1 5 10 15

45 Met Ala Pro Arg Leu Met Ala Arg Ser Asp Trp Pro Asp Arg Glu Pro
 20 25 30

50 Val Leu Ala Leu Trp Val Trp Gln Cys Val Val Ala Gly Val Leu Leu
 35 40 45

55 Cys Cys Val Leu Ala Met Ser Leu Ser Ala Ala Ala Trp Glu Ala
 50 55 60

Val Arg Ser Pro Val Phe Gly Phe Ala Pro Arg Val Val Val Glu Ala
 65 70 75 80

60 Tyr Ala Leu Asn Ala Tyr Gly Pro Trp Ala Gly Val Leu Ala Leu Leu
 85 90 95

Leu Ala Gly Gly Gly Ala Trp Thr Ala Val Ala Leu Thr Arg Glu Val
 100 105 110

65 Arg Ala Ala Arg Ala Arg Arg Arg Gln Cys Arg Ala Asp Leu Leu Arg

ES 2 334 755 A1

	115		120		125											
5	Arg	Ala	Pro	Leu	Met	Pro	Gly	Glu	Glu	Pro	Ala	Gly	Glu	Arg	Leu	Val
	130						135					140				
	Val	Leu	Glu	Ser	Glu	Arg	Pro	Glu	Ala	Trp	Trp	Leu	Gln	Arg	Ala	Ser
	145					150					155					160
10	Ala	Gln	Leu	Val	Ile	Thr	Thr	Ser	Ala	Leu	Arg	Arg	Leu	Lys	Asp	Arg
					165					170					175	
	Gln	Leu	Asp	Ala	Leu	Ile	Ala	His	Glu	Gln	Gly	His	Val	Arg	Ala	Arg
15				180					185					190		
	His	Asp	Leu	Leu	Leu	Tyr	Cys	Ser	Ser	Ala	Leu	Ala	Ser	Gly	His	Pro
20			195					200					205			
	Gln	Ile	Arg	Val	Phe	Ala	Ala	Phe	Arg	Asp	Gln	Val	His	Arg	Leu	Val
	210						215					220				
	Glu	Leu	Ala	Ala	Asp	Asp	Ala	Ala	Ser	Arg	Arg	Phe	Gly	Arg	Leu	Ala
25	225					230					235					240
	Ile	Ala	Leu	Ala	Leu	Ile	Glu	Leu	Asn	Glu	Asp	Arg	Gly	Val	Phe	Gly
					245					250					255	
30	Pro	Cys	Pro	Pro	Gln	Leu	Ala	Glu	Val	Pro	Ala	Arg	Val	Asp	Arg	Leu
				260					265					270		
	Leu	Ala	Pro	Ala	Pro	Arg	Phe	Thr	Ala	Gly	Arg	Arg	Leu	Arg	Met	Thr
35			275					280					285			
	Ala	Ile	Ala	Ala	Leu	Val	Pro	Ala	Val	Pro	Leu	Leu	Val	Thr	Phe	Ile
40		290					295					300				
	Pro	Gly	Leu	Thr	Ala	Leu	Thr									
	305					310										
45	<210> 35															
	<211> 220															
	<212> PRT															
50	<213> <i>Streptomyces lydicus</i>															
	<400> 35															
55	Met	Ser	His	Gly	Val	Arg	Arg	Ala	Leu	Pro	Cys	Ala	Ala	Leu	Phe	Leu
	1				5					10				15		
	Met	Leu	Leu	Ala	Leu	Val	Val	Leu	Arg	Trp	Gly	Pro	Leu	Leu	Ser	Leu
60				20					25					30		
	Asp	Ala	Ala	Val	Ser	Gly	Ala	Leu	His	Arg	Thr	Ala	Val	Ala	Ser	Pro
		35						40					45			
65	Gly	Trp	Thr	Arg	Val	Ser	Arg	Val	Leu	Ser	Asp	Trp	Val	Trp	Asp	Pro
	50						55					60				

ES 2 334 755 A1

Trp Ala Met Arg Ala Leu Leu Ala Val Ala Ile Gly Leu Leu Val Arg
 65 70 75 80
 5 Arg Gly Ala Pro Leu Leu Ala Val Trp Val Gly Ala Thr Ala Leu Ala
 85 90 95
 Gly Thr Ala Leu Gln Gln Leu Val Lys Ala Leu Val Gly Arg Ala Arg
 10 100 105 110
 Pro Val Trp Pro Asp Pro Val Asp Ser Ala His Tyr Ala Ala Phe Pro
 115 120 125
 15 Ser Gly His Ala Met Ser Ala Leu Val Ala Gly Val Leu Leu Leu Trp
 130 135 140
 Leu Leu Arg Leu Tyr Gly Ala Arg Pro Gly Trp Arg Trp Thr Ala Arg
 20 145 150 155 160
 Val Leu Val Val Leu Ser Val Val Gly Val Gly Cys Thr Arg Val Phe
 165 170 175
 25 Leu Gly Val His Trp Pro Ser Asp Val Leu Gly Gly Trp Leu Leu Gly
 180 185 190
 Gly Ala Val Val Ala Gly Ser Ala Gly Ala Tyr Ala Val Cys Ala Arg
 30 195 200 205
 Arg Trp Ala Pro Arg Thr Val Pro Ala His Gly Ala
 210 215 220
 35 <210> 36
 <211> 242
 <212> PRT
 <213> *Streptomyces lydicus*
 40
 <400> 36
 45 Met Met Asp Gly Met Thr Thr Thr Ser Arg Met Thr Thr Ile Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Phe Asp Phe Ser Gly Thr Leu Leu Arg Ile Glu Ser Pro Glu
 20 25 30
 50 Ser Trp Leu Arg Ala Ala Leu Thr Ala Thr Gly Thr Glu Met Asp Glu
 35 40 45
 55 Ala Glu Ile Ala Val Arg Ala Ala Glu Leu Asp Arg Ala Gly Ala Leu
 50 55 60
 Pro Gly Gly Thr Ser Pro Ala Arg Leu Pro Ala Glu Leu Ala Ala Leu
 60 65 70 75 80
 Trp Glu Ile Arg Asp Arg Asp Ala Arg His His Arg Ala Val Tyr Thr
 85 90 95
 65 Gly Leu Ala Arg Gln Val Ala Leu Pro Gln Pro Glu Leu Tyr Asp Val
 100 105 110

ES 2 334 755 A1

Leu Tyr Asp Arg His Met Thr Ala Glu Ala Trp His Pro Tyr Pro Asp
 115 120 125
 5 Ala Ala Glu Val Leu Ala Glu Leu His Arg Arg Gly Leu Arg Ile Gly
 130 135 140
 Val Leu Ser Asn Ile Gly Trp Asp Leu Arg Pro Val Leu Arg Ala His
 10 145 150 155 160
 Gly Leu Asp Arg His Leu Asp Ser Cys Val Leu Ser Tyr Glu His Gly
 165 170 175
 15 Ile Gln Lys Pro Asp Pro Gln Leu Phe Ala Leu Ala Cys Arg Glu Leu
 180 185 190
 Gly Leu Pro Pro Ser Ala Val Leu Met Val Gly Asp Asp Arg Arg Ala
 20 195 200 205
 Asp Gly Gly Ala Thr Ala Leu Gly Cys Ala Phe Leu Pro Val Asp His
 210 215 220
 25 Leu Pro Val Asp Leu Arg Pro Asp Gly Leu Arg Pro Val Leu Asp Val
 225 230 235 240
 Val Gly
 30 <210> 37
 <211> 132
 <212> PRT
 35 <213> *Streptomyces lydicus*
 <400> 37
 40 Met Glu Leu Ala Gln Ile Arg Leu Leu Val Thr Asp Phe Arg Gly Cys
 1 5 10 15
 Tyr Arg Phe Tyr Arg Asp Val Leu Gly Leu Ala Pro Gln Phe Pro Ala
 20 25 30
 45 Glu Asp Gly Pro Tyr Ala Lys Phe Ser Cys Asp Glu Gly Ser Ala Gly
 35 40 45
 50 Leu Ala Leu Gln Asp Arg Gly Gln Met Ala Arg Val Leu Gly Glu Leu
 50 55 60
 Ala Ala Pro Pro Ala Gly Tyr Arg Ser Leu Val Val Leu Arg Val Asp
 65 70 75 80
 55 Asp Leu Asp Gly Tyr Cys Ala Arg Leu Thr Ala Arg Gly Ala Val Leu
 85 90 95
 60 Ala His Gly Pro Ala Pro Met Thr Asp Arg Met Arg Val Ala His Leu
 100 105 110
 Gln Asp Pro Glu Gly Asn Leu Val Glu Leu Gln Glu Trp Leu Ala Pro
 115 120 125
 65 Arg Pro Ala His
 130

ES 2 334 755 A1

<210> 38

<211> 205

<212> PRT

5 <213> *Streptomyces lydicus*

<400> 38

10 Met Val Arg Val Gly Leu Thr Thr Glu Arg Leu Val Arg Ala Gly Ala
1 5 10 15

15 Glu Leu Ala Asp Glu Val Gly Phe Asp Gln Val Thr Val Ser Ala Leu
20 25 30

20 Ala Arg Arg Phe Glu Val Lys Val Ala Ser Leu Tyr Ser His Val Lys
35 40 45

25 Asn Ser Gln Asp Leu Lys Thr Lys Ile Ala Leu Leu Ala Leu Glu Glu
50 55 60

30 Leu Ala Asp Arg Gly Ala Ala Ala Leu Ala Gly Arg Ala Gly Lys Asp
65 70 75 80

35 Ala Leu Thr Ala Leu Ala Asn Val Tyr Arg Asp Tyr Ala Arg Glu His
85 90 95

40 Pro Gly Arg Tyr Ala Ala Ala Gln Leu Arg Leu Thr Pro Ala Glu Ala
100 105 110

45 Ala Ala Ser Ala Gly Gly Arg His Ala Gln Met Thr Arg Ala Ile Leu
115 120 125

50 Arg Gly Tyr Glu Leu Ser Glu Pro Asp Gln Thr His Ala Val Arg Leu
130 135 140

55 Leu Gly Ser Val Phe His Gly Tyr Val Ser Leu Glu Leu Gly Gly Gly
145 150 155 160

60 Phe Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Gln Glu Thr Trp Glu Arg Ile Leu
165 170 175

65 Asp Gly Leu Asp Ala Leu Leu Arg Asn Trp Pro Ala Gln Ala Ala Pro
180 185 190

70 Ser Pro Gly Pro Ala Asp Ser Gly His Arg Thr Thr Arg
195 200 205

55 <210> 39

<211> 142

<212> PRT

60 <213> *Streptomyces lydicus*

65

ES 2 334 755 A1

<400> 39

```

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

```

35

<210> 40

<211> 26

<212> DNA

40

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic oligonucleotide SLTEIII

45

<400> 40

AGAATTCGGACGTCAGGAGCGGTACG

50

<210> 41

<211> 27

<212> DNA

55

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic oligonucleotide SLTEII2

60

<400> 41

AAAAAGCTTGTGTGGTCGGACCAGGCC

65

<210> 42

<211> 26

ES 2 334 755 A1

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

5 <220>
<223> synthetic oligonucleotide CRIS13

<400> 42

10 AAGGATCCGGCTCCGCGATGAGCGAG

<210> 43
15 <211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

20 <220>
<223> synthetic oligonucleotide CRIS14

<400> 43

25 AGAATTCATGCATGGTGGTCATCCGCCGCC

<210> 44
30 <211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

35 <220>
<223> synthetic oligonucleotide CRIS17

<400> 44

40 AAGGATCCACCGAACCCGGAGGGTCG

<210> 45
45 <211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

50 <220>
<223> synthetic oligonucleotide CRIS18

<400> 45

55 AGAATTCACTAGTTCCTCGCCGGGCGTCAC

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 334 755

② N° de solicitud: 200901727

③ Fecha de presentación de la solicitud: 30.07.2009

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 3160560 A (UPJOHN COMPANY) 08.12.1964, todo el documento. Citado en la solicitud.	1-36
A	HAO C. et al., "Biosynthesis of streptolydigin: origin of the oxygen atoms." Organic letters (2006), vol. 8, pág. 5329-5332. Todo el documento.	1-36
A	HAO C. et al., "Investigation of the origin of C2 units in biosynthesis of streptolydigin." Organic letters (2004), vol. 6, pág. 4033-4036. Todo el documento.	1-36
A	ZHAO GR. et al., "fabC of Streptomyces lydicus involvement in the biosynthesis of streptolydigin." Applied Microbiology and Biotechnology (2009), vol. 83, pág.305-313. Todo el documento.	1-36
A	BIHLMAIER C. et al., "Biosynthetic gene cluster for the polyenoyltetramic acid [alpha]-lipomycin." Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2006), vol. 50, pág. 2113-2121. Todo el documento. Citado en la solicitud.	1-36
A	YU FM., et al., "Functional analysis of type II thioesterase of Streptomyces lydicus AS 4.2501." Applied Biochemistry and Biotechnology (2006), vol. 135, pág. 145-158. Todo el documento. Citado en la solicitud.	1-36

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

24.02.2010

Examinador

M. Hernández Cuéllar

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C12N 15/52 (2006.01)

C12N 9/00 (2006.01)

C12P 19/28 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C12N, C12P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC,WPI,MEDLINE,BIOSIS,EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.02.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-36	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-36	SÍ
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 3160560 A	08-12-1964
D02	HAO C. ET AL., "Biosynthesis of streptolydigin: origin of the oxygen atoms." <i>Organic letters</i> (2006), vol.8, pág. 5329-5332	2006
D03	HAO C. ET AL., "Investigation of the origin of C2 units in biosynthesis of streptolydigin." <i>Organic letters</i> (2004), vol. 6, pág. 4033-4036.	2004
D04	ZHAO GR. ET AL., "fabC of <i>Streptomyces lydicus</i> involvement in the biosynthesis of streptolydigin." <i>Applied Microbiology and Biotechnology</i> (2009), vol.83, pág.305-313.	2009
D05	BIHLMAIER C. ET AL., "Biosynthetic gene cluster for the polyenoyl-tetramic acid [alpha]-lipomycin." <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> (2006), vol. 50, pág. 2113-2121.	2006
D06	YU FM., ET AL, "Functional analysis of type II thioesterase of <i>Streptomyces lydicus</i> AS 4.2501." <i>Applied Biochemistry and Biotechnology</i> (2006), vol. 135, pág. 145-158.	2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1.- NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

La invención de la presente solicitud proporciona en su primera reivindicación un procedimiento de aislamiento de un fragmento de ácido nucleico (SEQ ID N° 1) que contiene la agrupación de genes de la ruta de biosíntesis de la estreptolidigina. Esta reivindicación se encuentra redactada de una forma general y poco concisa ya que no especifica las sondas concretas utilizadas en el procedimiento. No obstante a la luz de la descripción la búsqueda se ha efectuado considerando las sondas homólogas SLTII1 (SEQ ID N° 40) y SLTII2 (SEQ ID N° 41) y las sondas heterólogas que contienen los genes que codifican el enzima PCS de *S. parvulus*, y los enzimas UrdZ3 y UrdQ de *S. fradiae*.

El objeto de protección de la segunda reivindicación es la molécula de ácido nucleico que contiene la secuencia de nucleótidos correspondiente al agrupamiento génico de la ruta de biosíntesis de la estreptolidigina (reivindicación 2, SEQ ID N° 1). así como secuencias complementarias, degeneradas..etc. En cuanto a las reivindicaciones 3-6 que especifican fragmentos con parte de la secuencia, o que incluyen uno o más genes ..etc y las reivindicaciones 7 y 9 que se refieren a las secuencias SEQ ID N° 2-39 es importante recalcar que dichas reivindicaciones dependen de la reivindicación dos. En este sentido se interpreta que los fragmentos o secuencias se encuentran asociados con el resto de fragmentos o secuencias que forman parte del agrupamiento génico con el objeto de participar en la biosíntesis de estreptolidigina

En cuanto al estado de la técnica relativa a la solicitud, el documento D01, citado por el solicitante, describe la identificación de la estreptolidigina como un nuevo antibiótico así como su producción a partir de la fermentación de *S. lydicus*. Los documentos D02 y D03 se refieren a l origen de los átomos de oxígeno y de las unidades C2 en la biosíntesis de la estreptolidigina. El documento D04 describe la clonación del agrupamiento génico de la ácido graso sintasa tipo II (FAS II) a partir de *S. lydicus* y su implicación en la biosíntesis de la estreptolidigina. El documento D05 describe el aislamiento y clonación del agrupamiento génico responsable de la biosíntesis del ácido tetrámico alfa-lipomicina. Finalmente el documento D06 describe la identificación del gen leuTE que codifica para una tioesterasa tipo II y su implicación en la biosíntesis de la estreptolidigina.

A la vista del estado de la técnica definido por los documentos D01-D06 esta Oficina considera que las reivindicaciones 1-36, bajo las consideraciones antes mencionadas, cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva.