

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

21 Número de solicitud: 200901727

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

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **30.07.2009**

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

Fecha de la concesión: **14.10.2010**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **27.10.2010**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**27.10.2010**

73 Titular/es: **Universidad de Oviedo**  
**Plaza de Riego, 4 - Edificio Histórico**  
**33003 Oviedo, Asturias, ES**

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

74 Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

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

57 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 estreptolidiginapara su aislamiento y utilización, entre otros, en el sector farmacéutico o químico.

ES 2 334 755 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

## 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, lidicamicina, altiomicina, oleficina,  $\alpha$ -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 genético para la biosíntesis  $\alpha$ -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<sup>+</sup>). 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<sup>+</sup> 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 procedentes 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<sup>+</sup>]) 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 B2

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 dienoiltetrámico 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 B2

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 B2

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.

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

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 intergénica 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

<b>Cepa, plásmido</b>	<b>Propiedades</b>	<b>Fuente o referencia</b>
<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]<sup>+</sup>, correspondiente al aglicón y 601 m/z [M+H]<sup>+</sup> 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  $\mu$ l y la mezcla de reacción contenía 0,1  $\mu$ g de ADN total de *S. lydicus* NRRL 2433, 2,5% de dimetilsulfóxido (DMSO), 200 pmoles de cada cebador, dNTPs (concentración final 200  $\mu$ 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-

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 SAV 1499-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

<i>slgO2</i>	14101-15342 compl	413	Citocromo P450	SeqID.NO:13
<i>slgC2</i>	15339-16192 compl	248	$\beta$ -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	$\beta$ -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 seleccionaron 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).

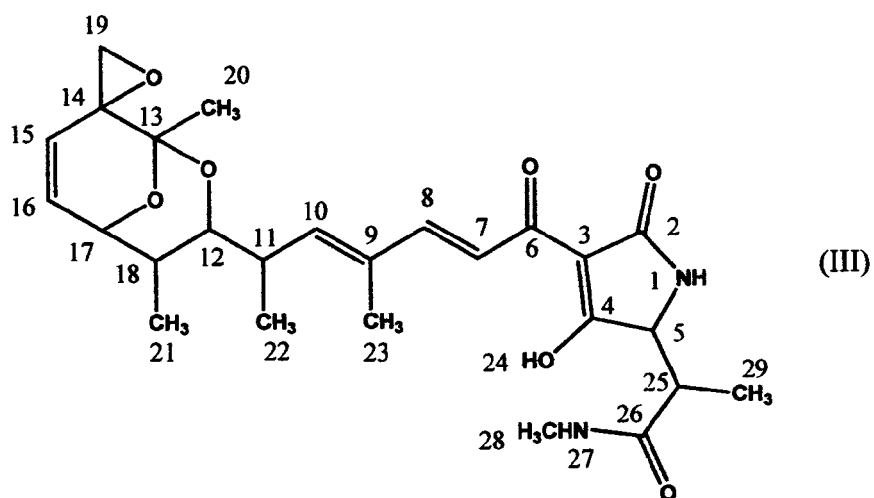
35 El análisis de cultivos de la cepa SLM7H13 por UPLC mostró dos picos con absorbancia característica de estreptolidiginina pero con movilidades de 5,68 min y 5,88 min que fueron denominados compuestos (II) y (III) (Fig. 7). El análisis posterior por HPLC/MS determinó que el compuesto (II) presenta una movilidad de 24,18 min y un ión de 473 m/z [M+H]<sup>+</sup>. El compuesto (III) presenta una movilidad de 24,96 min y un ión de 487 m/z [M+H]<sup>+</sup>. El compuesto (III), una vez caracterizada su estructura por NMR, se corresponde con un derivado de estreptolidiginina no glicosilado, de fórmula C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 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 C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (compuesto II), Fig. 8 y Tabla 4).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 334 755 B2

TABLA 3

Datos de espectros de RMN de estreptolidiginona (III) en DMSO-d<sub>6</sub> a 300 K (<sup>1</sup>H a 600 MHz, <sup>13</sup>C 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



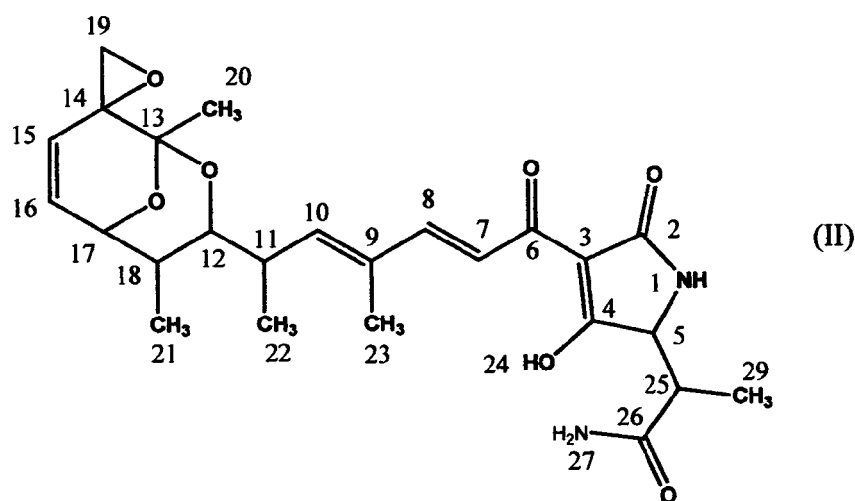
ES 2 334 755 B2

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-d<sub>6</sub> a 300 K (<sup>1</sup>H a 600 MHz, <sup>13</sup>C 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 B2

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 B2

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).

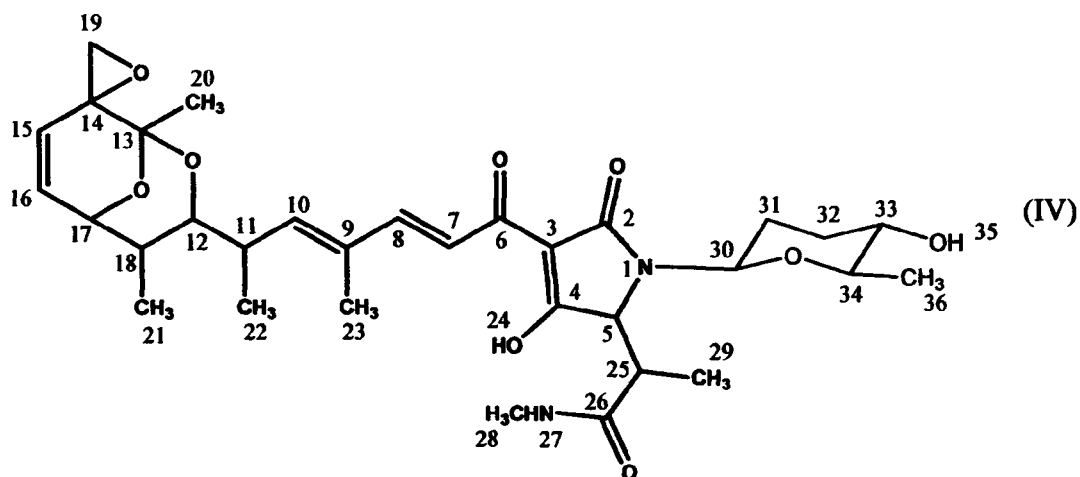
15

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)	$\delta^1H$ (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 B2

	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]<sup>+</sup>, correspondiente al aglicón y 601 m/z [M+H]<sup>+</sup> correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 10C). Este compuesto se presume corresponde a una estreptolidigina, de fórmula C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>, 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]<sup>+</sup>, correspondiente al aglicón y 617 m/z [M+H]<sup>+</sup> correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 10D). Este compuesto se presume corresponde a una estreptolidigina, de fórmula C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>, 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

## ES 2 334 755 B2

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]<sup>+</sup>, correspondiente al aglicón y 617 m/z [M+H]<sup>+</sup> correspondiente al compuesto sin fragmentar (Fig. 11C). El ion de 473 m/z [M+H]<sup>+</sup> corresponde al compuesto del pico (II) (Fig. 11C). El compuesto 7 (VII) se presume corresponde a una estreptolidigina, de fórmula y C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>, 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:

- a. obtención de una genoteca de ácido nucleico genómico del microorganismo productor de estreptolidigina *Streptomyces lydicus*;
- 10 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;
- 15 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 B2

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 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.

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 B2

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

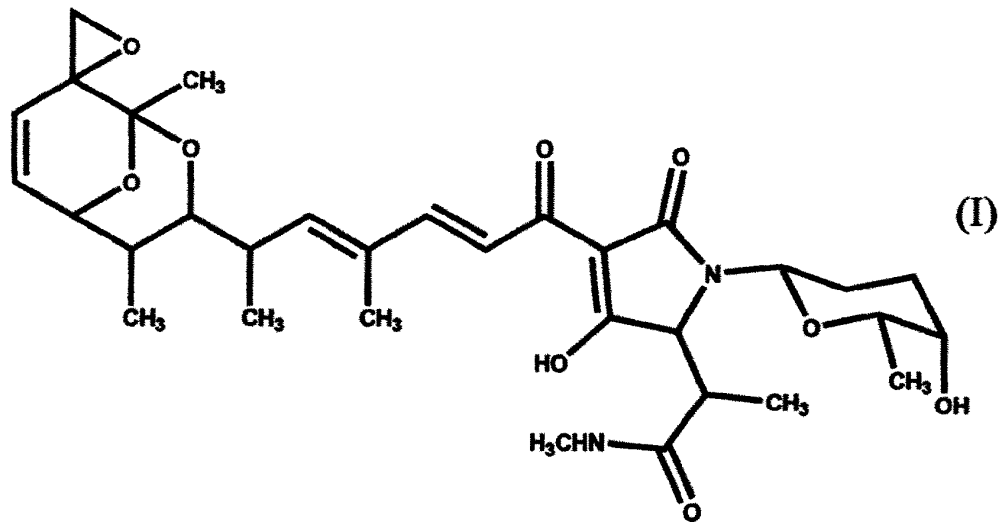


FIG. 2

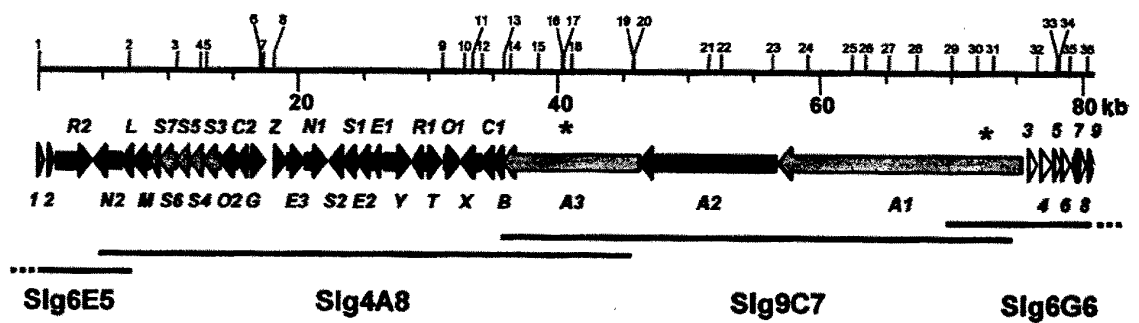


FIG. 3

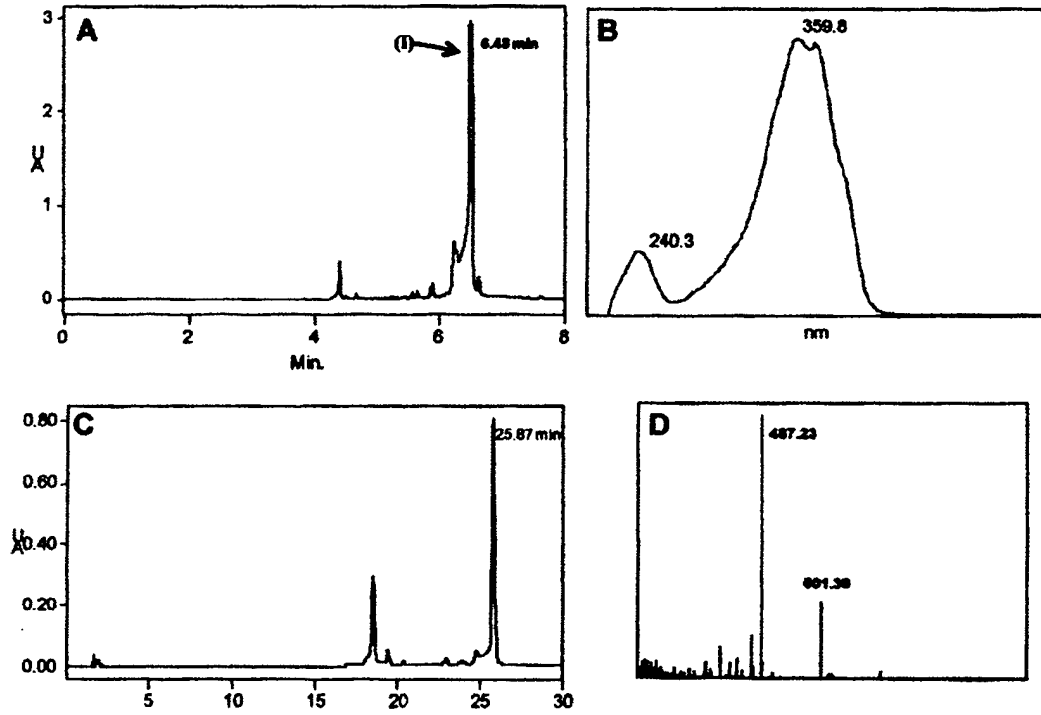


FIG. 4

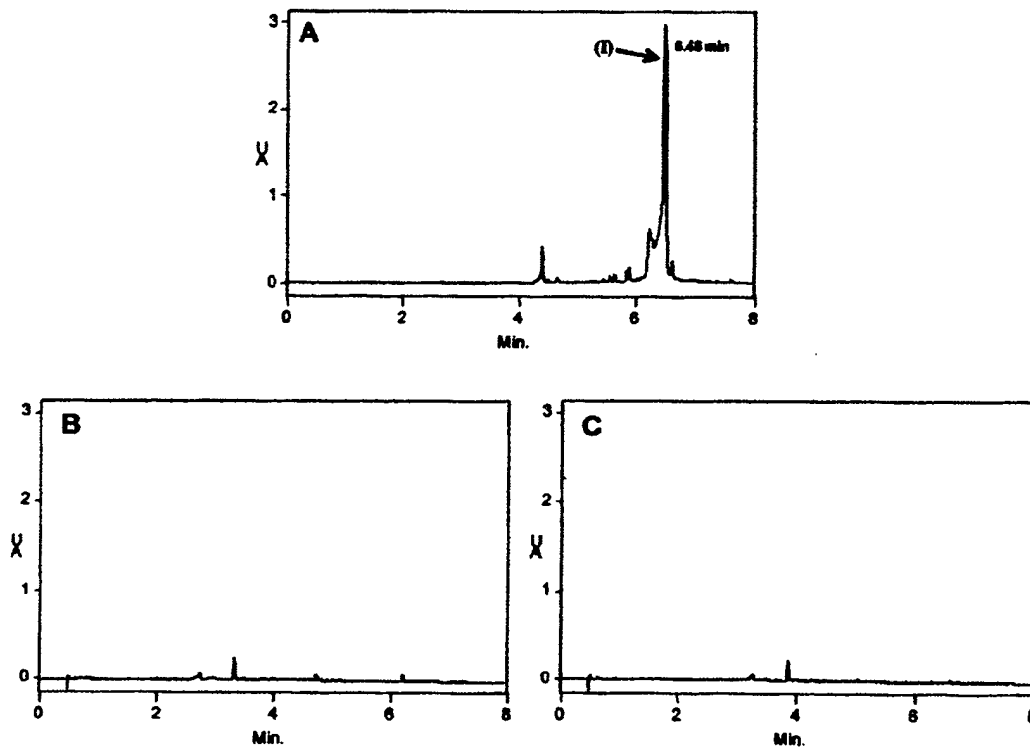


FIG. 5

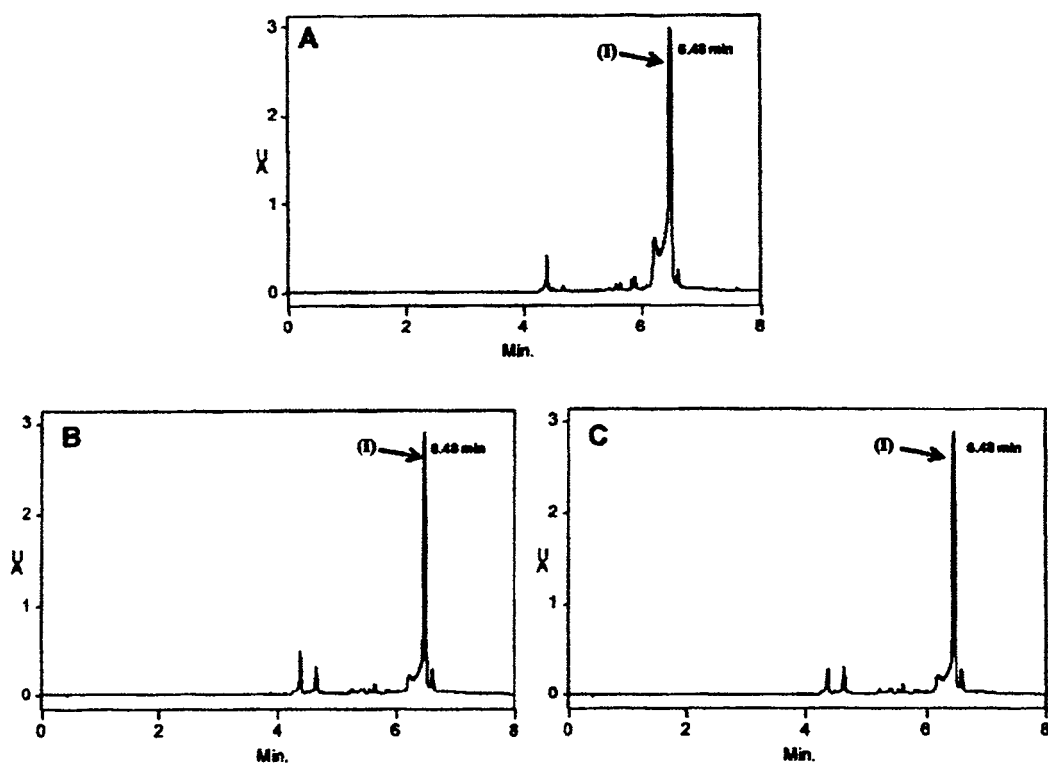


FIG. 6

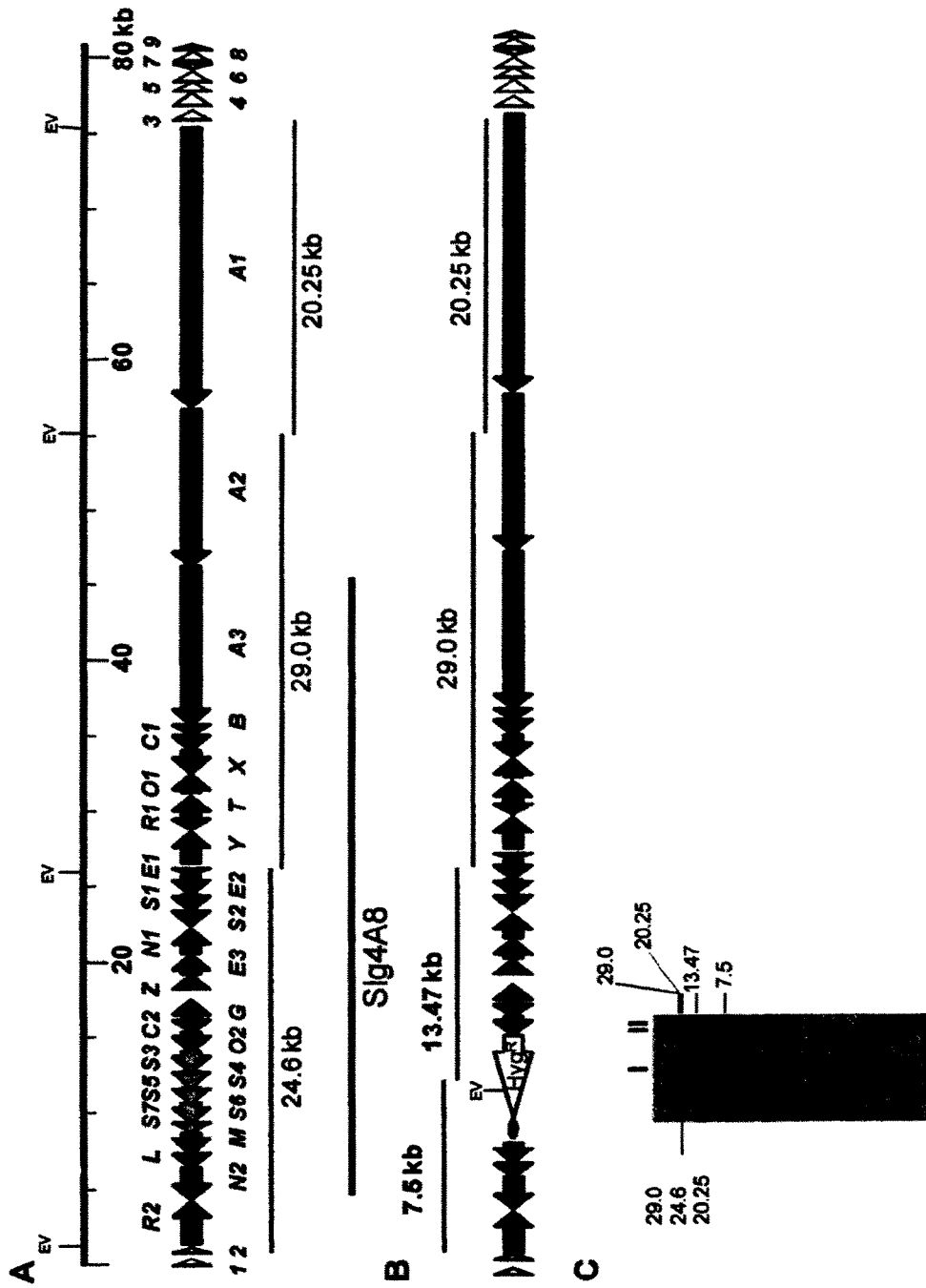


FIG. 7

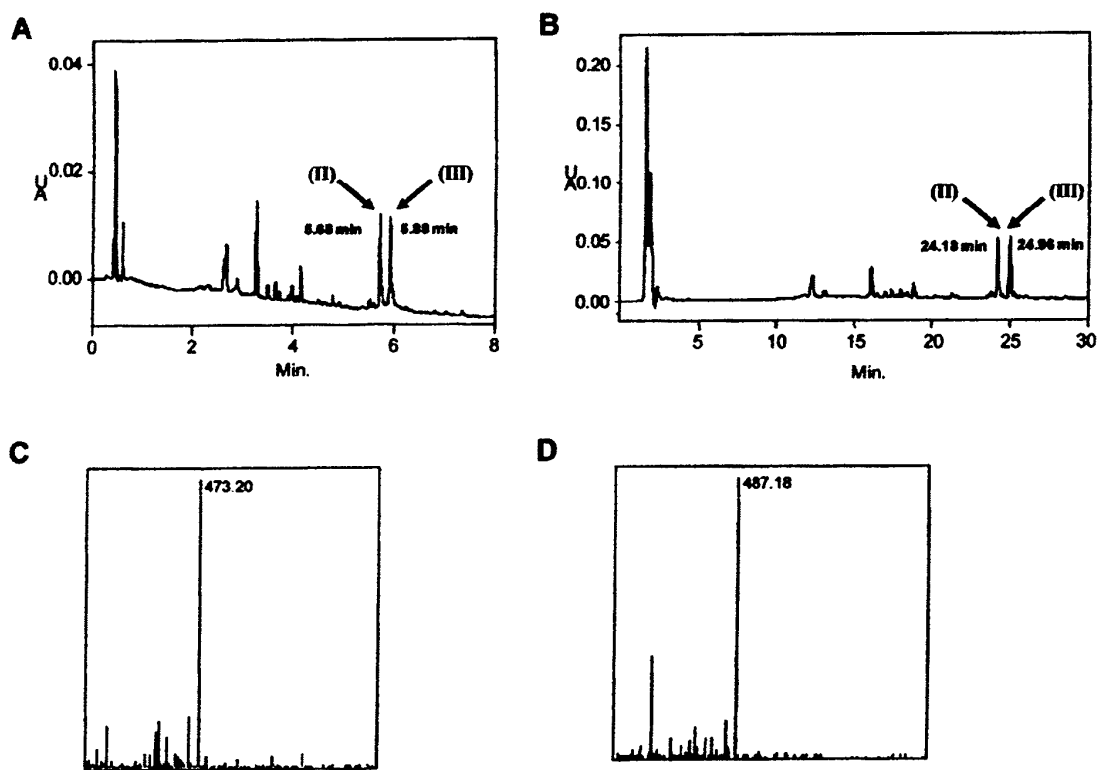


FIG. 8

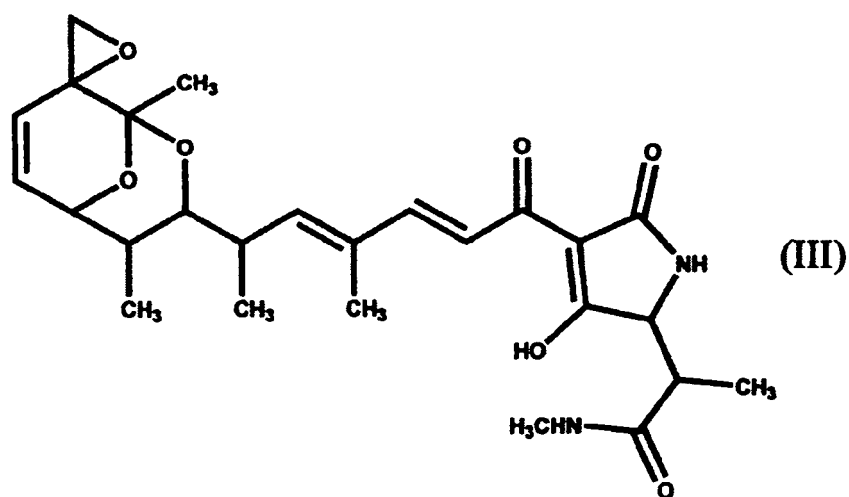
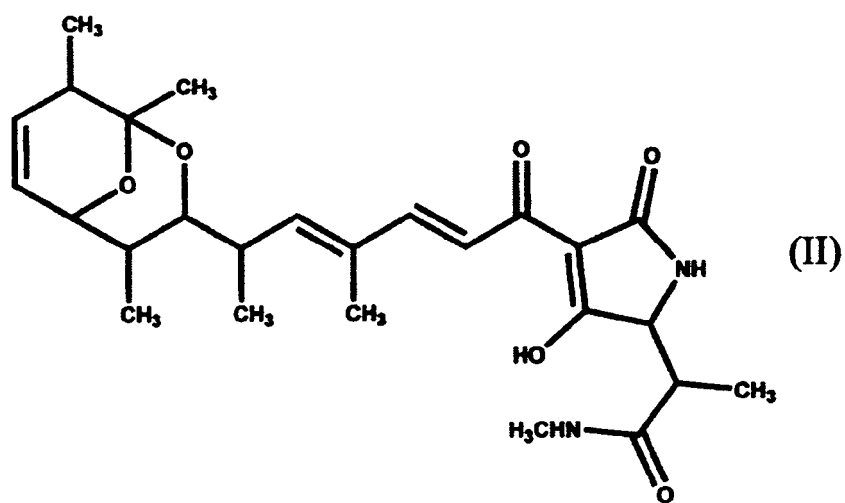




FIG. 10

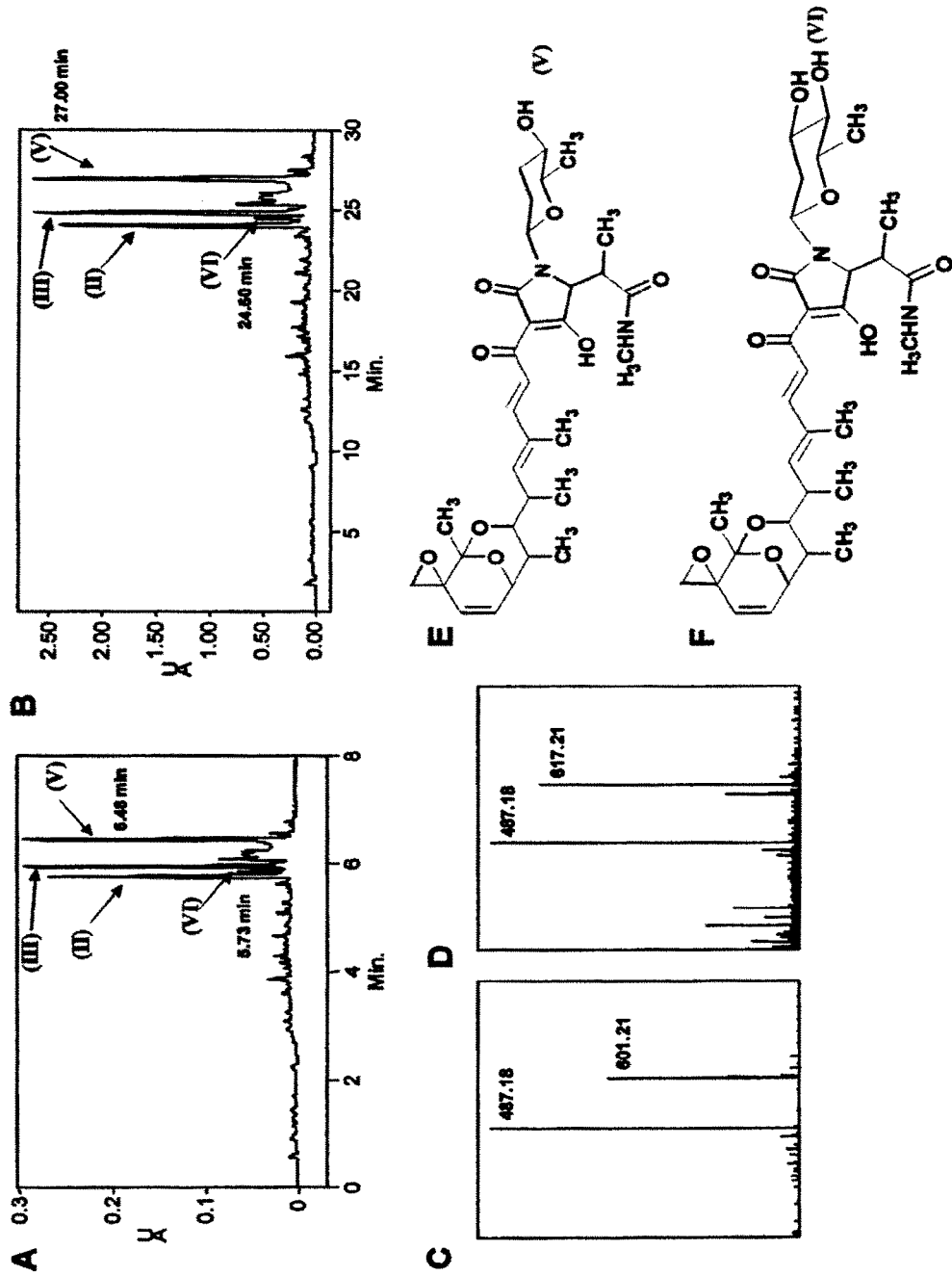
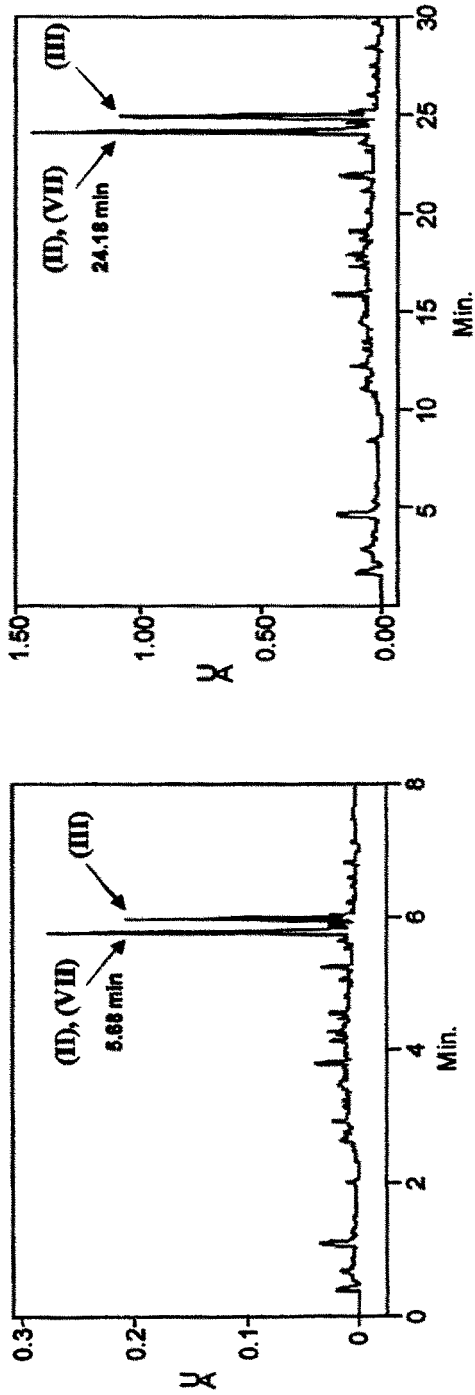
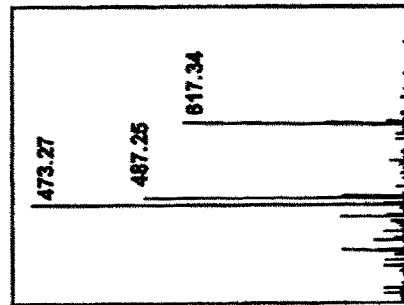




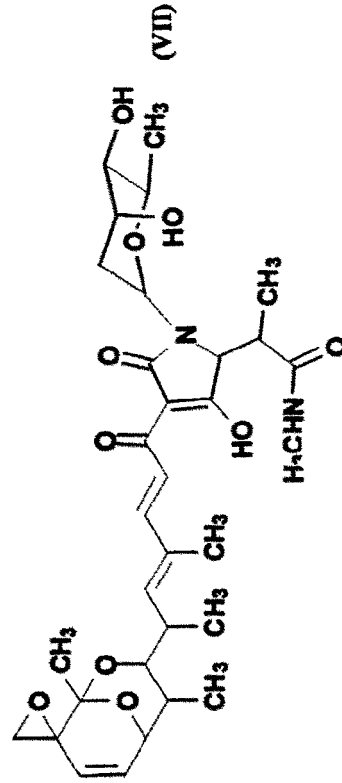
FIG. 11



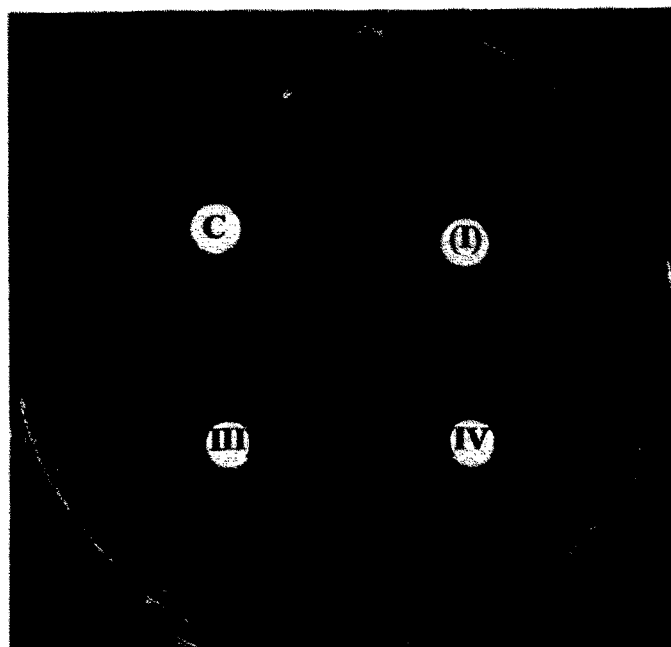
C



D



**FIG. 12**



# ES 2 334 755 B2

## 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 tggtagaccg cgcccaggcc      240
      gtgggcgcga cgatgctctc gctgaacatc cggcggctca ccctggaact ggtcgcgagg      300
35     ggcgcacgccg cccatctgaa ggtcgtcgcc tggacgggtca acaccacga ccagctgcga      360
      ctggcgcgcg gcctggggct ggacggtgtg gtgaccgacc tcccggagat ccggcggggcg      420
      gtgcgcttca ccgcgtaacg gcgcgcccgg tgggggaaaa cttcgcgccg 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 ccgccgggcc ggtgtccccg      720
50     cggtaggcag agccgcgggc gatgtcaggg ccgtacggcc gggctcttcc ccgggccggg      780
      cgggggcggc ggcgtagggt cgccggcatg gtgcacgtac tgagcagccg agtgctgttg      840
55     cggccgtccg atcccagagc ctcgcggggc ttctacggcg aggcgctggg gctggagatc      900
      taccgggagt tcggcaccgg gcccgagcgc ggcacggtgt acttcctcgg cggcggcttc      960
60     ctggaggtct ccggccgcgc cgcgcagccc gccaccgaca ccctcaagct gtggctccag      1020
      gtggcggacg cggcggcggc gcaccaggag ctgctggcac acggggtcga ggtgctgcgg      1080
```

65

ES 2 334 755 B2

ccgcccgtcc aggagccgtg gggcctgata gagatgtgga tcgcccgatcc ggacggccac 1140  
 cggatcgtgc tgaccaggt cccggcggac catccgctgc gctaccggcc ctgaggggca 1200  
 5 ttaccaaacc tgacgggcca agtgccgag 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 ggccgacggc 1740  
 25 ccggacgccc cggagggcag gtccgcgcgc atccaccagg gactgtgcca agtactgctg 1800  
 acgctcgcgg cggaaacccc cctcgtcatc acggtggacg acgtccacca ggccgacacg 1860  
 30 gcgtccatgc gctgtctgtc ccacctgacc cggcggcttc gctcggcccg catcatggtc 1920  
 gtgctgagca agcagctgga ggccgagccc gacctgacgc cgtacaccga catgtcccgg 1980  
 35 gaaccgcacg tcggacacct ggggetgccc ccgctgaccg agtccgatgt cgcgcactg 2040  
 ctcggccgtc gcttcgacga cgcggccgc 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 gaggcggccc ggctgctggt cgcggggcgc 2400  
 50 ttcaggcacc ccgcgatgc gtccgcgata ctgacggca tgccggcca ggaacggacc 2460  
 cggctgcacc ggcggtgccc acggctgctg catgacaccg ggggcccggc gctggacatc 2520  
 55 gccggcagc tgatcggcgc cggcggggcg cccgaccccg aggcgggtccc cgtcctgccc 2580  
 gaggcggccc agcaggcgt ggccggcgac gacgcggcaa ccgccatccg gtgcctggaa 2640  
 60 cttgcccacc gggcggccct ggacaaccga cagcacgtcg ccgtcatcgc ggacctggcc 2700  
 cgtgccgaac tgcgggtgaa cctccccgcc gccacccgcc acctgcggtc cctgctggcc 2760  
 65 ccggcgcggg acccgacca gcgctccgcc ggtgtgctgg ccgtgatccg gcgccatctg 2820

ES 2 334 755 B2

ctgtggtcgg tgcaggagcg gcaggccgtc gaggcgctgc gggcgccggg tccgtccggt 2880  
 gccggggagg accggcagct cgcggccgag cggcacctct cccgggtgtg gctgggctgc 2940  
 5 accttcccgt cctggtgaa ggagttaccg gcgtgcccggt cggagtcggc gcccgacggc 3000  
 agcaccocgg 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 ggcggtcgc 3240  
 cgcggggccc ccacctggca ggcggtgttc gccgcgctgc aggcgcagat cgcgctgcgg 3300  
 20 cagggagagc tgcggcggc cgaggagcac gccgcgccg cgtgcggct gatcccggc 3360  
 cggatctggg gaccgttcgg ctctctggcc tccagcgcca tggcgctcgc ctgcaccgcg 3420  
 25 atgggcaagg acacggaagc ggcggaccag ctgtcgggcc cctgcggga gaccgccttc 3480  
 gactcgtgt acggcctgta ccacctgca gccgcggac agcaccactt cgccaacaac 3540  
 cgtctgcagg cggccctggg cgacttctctg gcctgcggcg agctgatgac ggactggggg 3600  
 30 gtggacgtcc ccacgctcgt accgtggcgc tccgcggcgg cggaggtcct gatccagctc 3660  
 ggggaccggg cgcgggccc cgaactcctc gacgcgcagc tggcccggcc ccgcgcgaac 3720  
 35 ggcccgcgcc tccggggcac cacgctccgc ctgctcggc cgaccgtcga actccagcgg 3780  
 cgcccggcgc tgttgacgga ggcggtggag gagctccagt cggcgcaaca tccgtacgaa 3840  
 40 ctggcccggg cgtggtccga tctcggtgac gcgcaccgtg cgtcgggtgc cgcggggcgg 3900  
 gcgcggatgg tgcctccgca ggcgtggaac gccgcccggc actgccaggc cgagccgctg 3960  
 45 ctgcgccggc tcaaaccgac cggcgggtgc gaggaggttg accggccgct gcgtgtccag 4020  
 gccggccccg ccgacatcgc ctcgctgagc agcgcgcagc ggagggtggc caccctcgc 4080  
 acgtcggct acaccaaccg cgagatcagc cgcaagctgc acatcacggt cagcacggtg 4140  
 50 gagcagcatc tgacgcgggt gtaccgcaag ctcaatgtgc ggcaccgcac ggagatcccc 4200  
 tcggacctgg acctggtggt ggacagccgg cgggtgggg ccgaacggcc ggtgggctga 4260  
 55 caccctcggc 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 B2

5 ggtggtccct ccggcggcgg cccggogetc cagctcccg aggtccggcc gcccgtcggc 4620  
 ggccgtgggc agcgcgtcca ggaccacgaa ggagcccgg tggcggcgg ccggcagttc 4680  
 10 ggcgcccgatg cgcttgcgca gccggtccag gagctgcggg tcgtcggggg cggcgaggaa 4740  
 ggcgaccagt ccgcccgggt cgggtgctgc gcccttcgc agcaccacgg ccgcccggcg 4800  
 15 cacgcccgtcc tccgaggcca acagggcctc caggcggctc agttgaaccg ggacgcccgtg 4860  
 gacggtgacc cggcgggtccg cccggccgag gatctccagc gtgcccgtct agccgcggcg 4920  
 20 ggccagttcg ccggtgcggc ggtagggccc gtgctgcggg tgtgcgccgt cgtgcccgtc 4980  
 gtcggcccgcg gggcgggacg tggccacgag gcacagctcg ccgcgcacgc cgggcagcgc 5040  
 ctcccggccg ccggcggagg ccacgaaccc gcccgctccc ccggcggcga ccgcctctc 5100  
 25 gtaccgggtc cgcagcggcg tgcggtcggc gtcgggtgcc acctcgatct ccgccacggt 5160  
 ccggtccgcc gcctcaccca ggccggacag cagggcgtca tagcgcgta ccagcggccc 5220  
 ggcgtccgcc tcggcgagcg cctcgggtgcc gtggaccacg cgcagggaga gggctctccg 5280  
 30 cgtcgcgaga acgttcagtt ccaggtcgaa cttgcagtac ccggactcgg cgggctccgt 5340  
 gcgggcccggg gtgtcgcgca aggccaggcc ggcgtcggcc ggggcgggga cgtagttgaa 5400  
 cacatggcgg aagagcgagc cgcgccagga cgcgccgggc cgggcgacct ccgcgagcag 5460  
 35 ggcgtcgaac ggggcgtccg catgggacag ggcgccgaag aagacgttcc ggggtgcgggt 5520  
 gacgagcgcg cggaacgact cgcgggggtc caccgccgtc cgcagcggca ggggtgtgac 5580  
 40 gtggtagccg atggcgtccg ccgcgccgtc gccgcggacg ttgacgggcg tgcccagcagc 5640  
 gaggtcgggg ccggcggcgt gcgcggccag cagcaggtag taggcggcga gcagcaccac 5700  
 45 ggcctcgggg gcgcgcagtt ccttggccag cttgcgcacc gccgcggctc ccccgggct 5760  
 gaggggtgtg tccagcctgc cgcgggccag cgtgggcccg gcggggttgt ggcgggtgcc 5820  
 gcagtcogtc tccagcgcgc cggggtcgaa gccggccagc tggtcgcgcc agaagtcggt 5880  
 50 gctctcgggc cgagggggcg gtctcgtccag caccgggacc gggccggcgc cctcgtcggc 5940  
 cgggtacggc tgctcgcgc gcagcaccgc tgcgtacgcc cgggccaggg agcgggtgaa 6000  
 55 gacgcccgcg gagacggtgt cgaagaccag gtggtgcacg acgaagcaga gcacgtcgtc 6060  
 gtcgcccgtc gcgaggaggc ccacgcggat cagcgggccc ccgtcagagg cgaacggcgt 6120  
 60 ggcggcgaag gccgtcaggg cggcctgcgg cccgtccgcc gagggcgtga tctcctggac 6180  
 gtccaggtcc gtcccggcg gggcgagcac cgaggcggtg agggtgtcgt cggcggcgtg 6240  
 65 gaagacggtg cgcagggcgt cgtggcggcg taccaccgcg gtcagggccg tccgcagggc 6300

ES 2 334 755 B2

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

cgggcggtcc agccggccgc cgatccgcag ggccgcccgg acgttggttg cgcccgcgtc 6360  
 gggtagagc cggtagagca tccacagcga ccgttccttg ggggaggcgg tgcgcgctgt 6420  
 ggccccgctc gagagtgaca tcgcggttg tccttccttg ctgtgtgtga cgtgcggttg 6480  
 aggtgcgggg tgggtcagcg gggagcggtc agcagctcgg tcaccgcccg gccgacgccg 6540  
 gggtagcggga ggatgtcag gtggtcagtg tcgaactgga tctcgcggcc ggcgaggtcg 6600  
 gcggccgggg tcgagtcccg tgagctgacg gcggtgcccc gcgccagac gcggctgggg 6660  
 tccacctgcc gggcggcgac caggtagcgg acgaaggaga cgaaggtgtc cgacagttcg 6720  
 cggcccagct cgacgtccag ttcgctcgg acgaaggcgg tctccagac ctctcgaac 6780  
 atccgggagt accgcgcccc cagccggtcg aagtcgtcgt cctcggcga cagccggtgc 6840  
 gcctcggcct tgcagtggac gacctcgtc tcggtgagga tggtagcgtg gtggtcagtg 6900  
 acgttgacaga agtcatgccg gaggttgacc gagaccggca cggaggggtc gaacatcagc 6960  
 accgcggggc gctcggcctg gatecggccg atctcctcgg ccagcggcgg cgcgaagacg 7020  
 ctgcccacgc agtagcccat gacggcccgg acgtaccggc cggactccgt gaccgcgcgc 7080  
 atccagcggg ccacgtacgc ggcgcccgcc atctcggctc cctgcccag cgcgggctgg 7140  
 gtggtctccc agacggtccg gtccgcgggc aggttgggga cgatgtcga gaagctggac 7200  
 tcgcccggc cggtaggagc gtgtagcag gccagacca gttcggcgg gccgcccgtc 7260  
 tggagcacct tccagccgtc cggggcggcg ggggcccgg cacggggtgc gtccgacgog 7320  
 ttcagggatg tattcacgag ggcctcatct gtgggagttc gtcggcgtgc cgcgggatc 7380  
 ctgcccgggc gtcaccgggc ggcgaccag aacgggaatt gactgctcgt caattgcagc 7440  
 cgcgcgctgc gcaactcggc cggggtggg gtggcaccca ggtccgcgag cagctgccgg 7500  
 atcgtgcgct cgccgtcagc ggcgtcgtac agggggcggga ccgcccggg cggcttgggc 7560  
 gcggggaagg ccgtggtggc cgcgcctcc tggtagccgc cgtccggtg ccgggtccag 7620  
 cggcgtggc gggcggcgt gtggcgtgc acggtgtcca ggaacgcgc gtcgcgctc 7680  
 gcctcgggtc ggcgcggccg gccggcccgg cccaggtaga accacagcat cggcagcgg 7740  
 tccatcagca gcaggtgac cagctgccag cgcgtcgggt ccggcagcgc gtcatacgg 7800  
 gcgcgcagct cgccgtccg caccgggacg tcccactggg tgctgtcgt gacctggctc 7860  
 aaggcgttga cggtagggct ctccagggc aggccgcagc cgtccgccat cgccgccagc 7920  
 tctcagcgg agtagctgt ttcagggga ctcatccaac tgcggccca ggcccctc 7980  
 tcggtgtact cgaacatctc catcttgcgg ccgagcagcc cgtcggcgg tacggactcc 8040

ES 2 334 755 B2

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 cgcggccccg cggagccgct cgtagagcgc caggcagtcg ccgtagcggg gcagcagccc 8880  
 ggaccgcgcc gcctcggcga gcccgggcgc ccgcgggtcc ttctccgaga cgtgcaggtc 8940  
 35 cttcgccggg ccccagtcga tggcgaggtc cgggtcgaag gggtcgaggt cgatctgggt 9000  
 gcccggtagc aacgggggtg agcacaggta ccccacgcag gtgtcgtcgg tgagggcgag 9060  
 40 gaaggcgtgt cccagccct cggcgaggta cacggccgcg ccggactcgg cacgcagcac 9120  
 ctggctctgg tgccggccga aggtgggcga cccctggcgg aggtcgacga tcacgtccag 9180  
 45 tacggcgcgc cgggtggcagg tgacgatttt ggcctggccg ggcggggtga gcgtgccgtg 9240  
 gatgccgcgc agcaccctcgt gtgccgagac ggagaagttg gtctgggcga cgggtgaaggg 9300  
 gtggccccgc tggtcggcga gttaccggg ccggtacgcc tcgtagaagc agccgcggga 9360  
 50 gtcgggtgatc ttgtcggggg acagcagcag gccgccctcg atgctcagtt cgcggtaccg 9420  
 catacgaact cccggtcga ggcgctgac tagtccgtca tctcctcggg caggccccggg 9480  
 55 aagacgccga tccagaagg gctcccggtc accgtgtcgg agttggccag gtccccacg 9540  
 acccgggtgc gccggtcag gtaggcgggg tggcgggtga ggttgccgct gaagaagcgg 9600  
 60 cgggtgccga tcttgccggg ctccaggaag tcgggtgagct ccttgacctt gaacgagggc 9660  
 tcgggcagca cggtgagggc gaagccgaac cagctggggg cgtgcacctc ggtggccccg 9720  
 65 ggcagcagca gtccgggcac gccctccaac ccgtcccga ggcgctgcca gttgcggcgg 9780



ES 2 334 755 B2

5 cgggcctcgc cgaacgcggg gagcttggcg agctggctca gccccagggc ggccctggagg 9840  
 tcgggtggact tcaggttgta cccgacgtgg gagaagatgt acttgtggtc gtagccgtgc 9900  
 10 ggcagcgtgc ccatctggta gtcgaaccgc ttgaagcagg tgttgcctc gcccggttcg 9960  
 caccagcagt cccggccccca gtcccgcagt tgctcgacga tccgggagag cacgaggttc 10020  
 15 gacgtgagga cgctgccgcc ctccgccgtg gtgatgtggt gcgcggggta gaagctgacg 10080  
 gtcgccaggt ccccgaaagt cccggtgagc tgcccgcggt aggtcgagcc cagggcgctc 10140  
 20 cagttgtcct cgacgaggaa caggtcgtgc gcctcggcga gttcggccac ctccggccgc 10200  
 gcgaacgggt tgcccagcgc atgcgcaacc atgatcgcgc gggtgccggg cccgatcgc 10260  
 25 tcggcgatcc gctccggggg ggtgttgta gtcgccagct cgacgtcgac gaagaccggg 10320  
 accatgccgt tctggaggat ggggttgacg gtggtcggga agccggccgc cacggtgatc 10380  
 30 acctcgtcac cgggccgcag ccggcgggtc tccagctgcg gtgaggtcag gcccgacagg 10440  
 gccagcaggt tcgccgagga accggagtgc gtcaggtgcg ccttgccgag gccgagcgc 10500  
 35 ttggccagct cccgctcgaa ccggcgcgag ctgaccccgg ccgcgatccg catgtccagc 10560  
 gccgcctcga ccagcgcgac ccggtcgtcc tcgtcgagta cggcggccga cggccagatg 10620  
 ggggtgacct ccggtgtgaa tccccggcgt tcgttctcct ggtggtagcc gcgcacctgc 10680  
 40 tccaggatcc gcgccttgc gtcggtcate gcctcttct catttctcgc cccccggcc 10740  
 ggacgcgtac ggcgggtcgc cggccgcgag ccacagacac cgcagggagt cgtccagttc 10800  
 45 tctgctcggc gccagccca gtgcccggcg ggcgagggtg atgtcgagcc gctgtgcgta 10860  
 agcggtgccg cccggtgccg ccgggacggc cgcggctgc tgccgttcga cgagctcggc 10920  
 50 gggccggccg ctgaccgcca gcagccgccg gaccaggtcc ccggcggcga ccgaggtgcc 10980  
 ccggccgatg ttcacgacgg gtacggcggc cggcgcggcg gcggccgca ccacggcctc 11040  
 ggccacgtcg gtggcgtcga cgaagtccgc gcgggcggtc agcgggcca gccgcaggac 11100  
 55 ggcggggggc ccgtcgcgcc gtgcccgggc cagcgcggcg gcgaccccgc ccagcaggct 11160  
 ggccgggggc agtccggcgc ccacggcgtt ggagatgcgc agcacctcgc cctccagcgc 11220  
 60 gcctcccgc gccgcgccga gcacggcctc gctcgcctgt gccttggctc gtccttagcc 11280  
 ggagaccggg cgcagcgcgc ccgcctcggg gaccgggccc tcgccaggg gcggtccgta 11340  
 65 ctctggacg gtgccgagct ggagcagccg cggcggccgg ggcagccgcg gcaggacggt 11400  
 cagcagggcg tcgacgagga ggacgttgc gcgggccatc tctcctcgg acgcggcccc 11460  
 caccgcgcc gcggcgttga cgaacgctg cggggcggtc cgggtcagga cctcggctcag 11520

ES 2 334 755 B2

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 gatctctctg atcagctccg cctggcgcgg catcgtccc 11820  
 tgcccggcgg ccgtttcacc ggtgcgtacg gcgcggacga aggcggcgag ggtgttgacg 11880  
 15 cactggtcgg cggcgggggt ggggaggggt tcggtgccgt cggcgcggtc cagccggatc 11940  
 tctccgacgt ggtcggcggg cggggtgaa ggcgcgtcga cggtgatccg gccggtgctg 12000  
 20 ccgagaatct cgtagcgact cacataggcg tggtcgaggc cgaacgtaag cgcggccacc 12060  
 gtgcccgcgc cggcgaccag caacgcgctg cccccgagt cgaactcggc cgccecgctg 12120  
 25 gtgcccaggg ccgcgccggc gacccgcagg tccgggccga ggaagtactg ggcggcgcgc 12180  
 agcggatagc cgcgatgct cagcagcgcg ccgccccca gctccgcgga gagccggatg 12240  
 30 tcgcccggcg gccgcggggg gacgggtaag gcggcgggta acgtctgcgg caccocgacg 12300  
 gcgccgctcg cgacgagccg gcgtaccctg tcgtgccgcg ggtgggtcac 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 cgcggggggg ccggagcagg 12660  
 45 gccggcagca cccggcgcgg ggcgatgctg gcacagccca ggacgccgaa gcggagcggg 12720  
 ggttcacggt gctgcggatc ggccacggtg ctcatcccag ggtgtgcagg cacgccagca 12780  
 ggctgcgggc ttcgacattg acgtggcccg cgcagcggac gaaccgggtg agttgttcca 12840  
 50 ccgtcatcca cacgtgggtg tccggcacgt cgcgctccgc gtcggggccc gctcggcga 12900  
 tcacatagcg ggtctcggcg tggtggaagc gtccgccctc ctccggaatgc acggcgtcga 12960  
 55 agcgcacggc ggacggcggg gcggtgcgga tccggtccag gtacgggggc cgttcggcgg 13020  
 ggtcgtcccg gtcgtcccgg ccggggaagc actgcacggt cgggcccac cccaccgct 13080  
 60 cgaagggtgcc gggctcggtg tgggccttga ccagcacatg cggcacgccc tcgagccgcc 13140  
 ggacgaggaa ggcggccagt ccacggcccg tgggggccac catgggctgg gtccagtgcg 13200  
 65 gcacctcacg gccgccggcc tcgacgtcga caccgatgac ggtgaacggg ccgccttgc 13260

ES 2 334 755 B2

5 ggtgcgcgag gcgcccgtcg cgg tactccc agtcggccag gtccgccagc ggaacccggc 13320  
 gctgcaccag ggggttcgcg gtccgggcct cgg tgaacca gctgcgcaga tacgcggtgt 13380  
 10 cgtgccgtgc gcggccgtcg ggcgcggggc ggaagaagcc gtcgg tcccg gccgttccgg 13440  
 cggccgggtg ggtcggcggc atgcggaca ggacgggtgc ggagtccatg ttgacgaggt 13500  
 15 tgtcgggtgtg cagcagggag cggagttcgg ccagttcgac ccaccggaag tcgtccagga 13560  
 cgggcacgtc ctctccggt tccacctcga cgatcatgtt gcggttgcc ttgccgagga 13620  
 accacgcgcc ctgttcggac tgcaggacgt ccagcaggac ccggccgcg cggggcgcgg 13680  
 tgaagtgctc caggtagggg acgcggttgc cctggtggac gcgggtgtag ttgctgcggg 13740  
 20 tggcctggac ggtcggcgag agctgcagcg tgttgatgtt gcccggtcc atcttcgct 13800  
 gcatcaggca gtacggcacc gtcccgaacc gcttgacgag gatgccgagg atgccggtct 13860  
 ccggctgcac gatgaccggc tggctccagc gggccggcc ctcttcgcc acgtacgtcc 13920  
 25 ggagcccctc gaccgtgaag aaccggccgc tgcggtggac gaggttcccg gtgtcctcgt 13980  
 ggaaccgcca gccgtcgagc cgg tccagcg cgaggggccc taccgggtgc tcgtgggccc 14040  
 30 ccttgccggc ctccaaccac tctggaagg cgggcgccc cggcgggacg gcggtggtgg 14100  
 tcatccgccg ccccccaggc ggacgggcag cgagtgcagg ccccgcatca ggggtgctggc 14160  
 35 ccgccagtac agctcggccg gctcggccgc cagctccatg tccgggtagc gttcaaggag 14220  
 ttggcggaa ggcgatctgc ctccgaggcg ggcgagggc gcgccgacgc agtagtgat 14280  
 40 gccgtggccc aaggccaggt tgcgccggg cgcgcgggtc aggtcgagcc ggtccgggtc 14340  
 ggtgaagcgc tcgccgtcg gattggcgg caccagtgaa acgaggacca gttccccggc 14400  
 45 ggggatgcgg acgcgtcca cctcgacctc gtcggtggtg taccggaacg tggcgtgctt 14460  
 gatgggccc tccaaccgca ggaactctc gaccgcgtt ggacgcagg ccggatcgtc 14520  
 gacgagggca cgcagcttg tgcggtcgcg cagcagatgg aggggtgccg tgcgatcag 14580  
 50 gttggtggtc gtctcgtg cgcggaccag cagcaggaac gccatcggga ccagttcgtc 14640  
 gtcggcgagg cggtcgccct cgtcgcgggc ctggaccagg gcgctgagga tgtcgtcctg 14700  
 55 cggctcggcg cgcttgccc cgg tcaactc ggtcaggtag ccgaccatcg acgcctgggc 14760  
 ggcggcgacc tctcggcgg aggggcccga gaccaggcgc tgggaccagc gcgtgaagtc 14820  
 60 ggcccggtcg gcctcgggga cgcggagcag ttcgcagatg acggtgaccg gcagcgggaa 14880  
 ggcgaactcc tccagcaggt cgacctgtc gcgcccctc atggcgtcca gcaggccgct 14940  
 65 ggtgatgtcc tcgatgcgc gccgcagcc gtccacggcg cccgggtga acgccttgtt 15000

ES 2 334 755 B2

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 cgtcgcgggt 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 ggccctgggca ttacggtcgg ccgggcacga ggttctgtac 16500  
 accggaaccg gtgaacggac ccgagtggtc gccgaatcgg ggctctccat ggccgatacg 16560  
 60 gccccggagt cggacgtgga agcggtcctt gtgaaccgcc ccggaactca gcaccaggcg 16620  
 cccggagaaa cccaagagga aagcgaccgc atagccatc tttcggggat gttcgacccc 16680  
 65 gcgaagatta tcgacgcgcg ggacgcggca cgtatcggc aaactttcgc gggttttgcc 16740

ES 2 334 755 B2

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

ES 2 334 755 B2

gcaggtcgac gtegactact acgggcaccg ctacaagctg atgaccagcg cgatcatgta 18540  
 5 caagcaggct gcgctgctgt ccttcgacaa gatcttctgc gtggcgccca acgtccgtct 18600  
 ggagccgccg gagacctgct cgacccaacg gcacctcgcc gaattccacc agttcgacgt 18660  
 10 ggagatcgcg ggcgcccggcg cgcaggacgc gatgggcgtc gccgaggacc tcgtccgtgc 18720  
 cgcggtgctg tcggtcaccg agcagctgcc cgcggacctc gacgtgctcg gccgggacc 18780  
 ggacgccttc gccgacctgc tcgcccagcc attcgaccgc ctcaccacag ccacggcggt 18840  
 15 cgccgagctg gccgtcctgg gacacgagca gaaccggac gccgagatcg actgggaggg 18900  
 cgaggcgatg ctgtcccga aggccaccgg cccgttcttc gtcaccagct acccgaaggg 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 gccaccgctg tcccgaagat 19260  
 30 ccccgcgctg gtgtcgttgt gaccggcggc agcgggctgt ctgcccggg gttccccgag 19320  
 gcagcggtgc gcgagcgggc acgttcgggc accgcgcgg ccttcccggc 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 cggcgttcgg ctcgaccgcg 19620  
 45 gccgcccggc acggcctcgg caccgcccgc gcccggcagg cgggcagcct cggctctgcc 19680  
 ctggtcatcg gggagaacgt gctgcccgc agcggctacg gacggcccgg caccgctcc 19740  
 50 gacggcggcg ggaacgcgc cggcctgctg cgcgcaccc gccgctacgc cgacgaactg 19800  
 cccgacggcg tcggcggcat cgcctgacg cagagcaccg aggacgccga cgcgaggtg 19860  
 55 tggaacctg tgacagoga cccgcacgtc cagecgetgc tggcgtccgg gcggctggcc 19920  
 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 cttcccgggc 20160  
 65 cgggacgtgg accgggccc gcgggtggcg tggcaggccg gtgccgacgc ggtgaccgct 20220

ES 2 334 755 B2

gacggcgccg agggcggtc cggtgggca ccgcacgct tcctcgacgg cgtcgggctg 20280  
 ccgctggcg agtgccctgc ccgcatcgt 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 cctgggcccg cacagcctgt ggcccggcg catcgccgta cccgcccgt 20700  
 20 ggtcgggtgc ccacggcacc gacagccggg agggctgcct ggcgcacatc gagcaccact 20760  
 ggaccgacct gcggcccacc gggcccggcg tggagcgggc gcccgccggg gcgtgcgtgc 20820  
 acgagctggt cgaggcgcag gccgcgcccg ctcccagcgc cgtcgcctg ctccacgaag 20880  
 25 ccgacgagct gacctacggc gcgctcaacg agcgggccc aa cgtctcgcg caccggctgg 20940  
 tggggctcgg cgtcgcaccg ggcacgctgg tcggcgtcca tctggagcgc ggcttcgaca 21000  
 30 tgggtggtgc gctgctggcg gtgctcaagg cgggcggcgg ctacaccatg ctcgaccgc 21060  
 agttcccggg ggaacggctg gccctgtccc tggaggacac cggcgccggc ctgctcgtca 21120  
 35 cctcgcggcc gctgagcggc cggctgacgg gcacgaccac cctgtacgtc gaggacgagg 21180  
 cggcgtccga cgcccccgcc gggaacttgg ccaccggggg cggcccggag gacgtcgcgt 21240  
 40 gcgtgatggt cacctccggc tccaccggcc ggcccagggt tgtgatgtcc ccgaccgcg 21300  
 ccctgaccgg cacgtatctc gggcaggact acgcggggtt cgggcccgac gaggtcttcc 21360  
 45 tccagtgetc cccgggtgtc tgggacgct tcggcctgga gctgttcggt gccctgctgt 21420  
 tcggcgcgcg ctgtgtgctc cagtccggcc agaaccggga cccgctggag atcggcgagc 21480  
 tgggtggcgc gcacggggtg accatgctcc agctctcggc gagcctgttc aacttcctgg 21540  
 50 tggacgaggt gccggaggcg ttcgaggggg tgcgctacgc gatcaccggc ggcgagccgg 21600  
 cgtccgtccc gcacgtcgc aaggcccgc gggaccacc ggcgctgct ctccgcaacg 21660  
 55 gctacggccc ggccgagagc atgggcttca ccaccacca cgcggtcgt gccggggacc 21720  
 tgtegggcac cgcctgcgg atcggcgtgc ccctcgcgg caagcggcc tacgtcctgg 21780  
 60 acgacgacct caaacccgc gcgaacggg cgtcgggcga gctgtacgt gcgggcggc 21840  
 ggctggccc cggctatgct agccgcccgg cgtgaccgc tgaacggttc gtcgcccgtc 21900  
 65 ccttcgcgg tccggggcgg gagcggatgt accgcaccgg cgatctggcc cggcggcgg 21960

ES 2 334 755 B2

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



## ES 2 334 755 B2

agccgcggat ctgggaccgc gectcgacca cgaccocggcc gatgatctcg ctgtgctcgt 23760  
 5 cgaccagccc gtccagcctg ggttcggcgc lctccaggac ggtgcgggtg acctccagca 23820  
 tgtccaccac gctaccggtg tccttcagat agtcctcgat gaggggtggag tccaccgcgc 23880  
 gcccggcgtc gatcagccat tgcagggcgt gggtagatctc cagctcgccc cgcggggagg 23940  
 10 gctcgatggc ccgcaccgct tcgtggacgg ccgggggtgaa caggtagacg ccgaccatgg 24000  
 cgaggtcgct gcgcggctgc tccggcttct cctccagccc cacgaccgc cgtccgggc 24060  
 15 cgagctcggc cacgccgaag gcgcgggggt cggccaccgc ggtcagcagg atgtgtgcgt 24120  
 cgggccgttt gacctggaag tccgccacga gtccgggtgat cccgccgcag atgaagtgt 24180  
 20 cgccgaggtg catgaggaag tcctctccc ccaggaagtc ccgggcgacc agcaccgcgt 24240  
 gggccaggcc gagcggcgcg tgctgcggga tgtaggtgac cttcaggccg aatctcgatc 24300  
 25 cgtccccgac cgcgcgcgcg atctccgcgc cggtagtcgc gacgacgatg ccgacgtcga 24360  
 tgatcccggc acgggcgatc gattccaggc cgtagaacag cacgggcttg ttggccaccg 24420  
 gcaccatclg cttggccgag gtgtgggtga gggacgcag tctggtcccg gtcccgcgcg 24480  
 30 ccagcagcag tctctctcgc ggtcttcgac cgccttccg cgcgggcgc cgcgcagctc 24540  
 gccgtacggg tcgccgtcga aggtgcggcg cacataggac agggcactca tcagctcgcc 24600  
 35 ggaggtgacc ggccggctgc ggccggcccc gaccagcggg gccagcggga gcgaaccgac 24660  
 gtcggccccg cgcagccggc cgtcgcggtc cagatagctc cggctgcggc cggcgttgtc 24720  
 40 cgggtggagg cagtagggga tgtccagcag cccgcgcttg aacgcctgca ccagggcccc 24780  
 gccgatgtcc ggccgcggct tgagcaccgc gtcgatgagg gcgtacgctt cggcgtgcac 24840  
 45 ctgggagtcg tcgtcggcgc cggccggggc ctccgcgcgg tggcggcggg cggtagcggc 24900  
 cgcgtgttcc agcgcggcga cgttctcggc gaccgtgggg atgcggtcgg cctcggcctc 24960  
 50 ggtcttgacg atgagccgtt cggtccgggt ggcccgggcc agccgcgtgg cctcggcggg 25020  
 cagcgcgccg gcgccgtccg cggctcgcgg gaacagacc atgtaggcgt agaccacgat 25080  
 55 gtgcacgtcc gcgtcgggca gcagccgcgc gcacaggacg cgcagcgcgc ggaccgcctc 25140  
 ccggctctgg ccgggggtgg tctgctgggc gtagctcacc gaaatgctgc gcagccgtg 25200  
 gcgggtggaag aacagcgcct ccaggacgct gagcgcacc agctggccgg gcgggcacag 25260  
 60 clgcccagac atgcagccgc cgaaggtctc caggtgcggc cgtacgcccg gccgcgcgg 25320  
 ttccggcgaag tcctcgcagc accgcgccc gctgtcgacg gacttctcca gcggcgtgcg 25380  
 65 gccgtagggc aggcagtagg agaccggctc gccctcggtc gccgagagcc cggcggcggg 25440

ES 2 334 755 B2

cagggcgggtg aagatgtggc cgggatcagc cgagccgtgc cggacctgta cggggaagtc 25500  
 5 gtcggcccgcg atgcccgcgga ggacctgcgc ggtggtctcc cgtgggtgcg tcgcgagggg 25560  
 gtagccgttg agcgcgatgc ccgcgcgag ggcgtcgcgg gccgcccga ggtcgcgcgac 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 gtcgatgacgc 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 cccgaaatag 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 cgcacaggac gcgtacaccc cggactcccg cgcggcgat 26700  
 gccaccgggc tgacgacga actcgcgag gagcgcggt acgtcgccct gtgcccggagc 26760  
 50 gcgatgacce ggcaggtgga ggacgcgggc ctgcaggtca ccgaggggca ggacgtctcg 26820  
 ggcgacggcg cgagcgcgga ggcgctgggc cgttatctgc gcaccgcgc accggacatg 26880  
 55 gcgcaggagc cggacagccc gctcttcttc ggcggctgg acttcgacga cgcgcggag 26940  
 accggggacc accgcccgca gcctactac 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 B2

gtgccggccg gggcgagccg gatcgtccg gcccagatcg agcgcgccg caccggcccc 27240  
 atgcgcgaca tcgccgccac catccagccg gagcaggacg acctggtgcg ccgcgaactg 27300  
 5 gccgattcgg tgtgcatcca gggggcaccg ggcagcggaa agaccgcggt cggctctgac 27360  
 cgtgcggcct acctgctgta cacctaccg cagcggctgc agcgcagcgg tctgctgac 27420  
 10 atcggccccca 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 cggtgggggc cgaacacgtc cgctcgcggg cggtgctcgt 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 cgggtgtccc cctcgacgtg ctgcacgcgc acccgctgcc ggagccgctg 28740  
 60 gccggctgac gcgacaggcg aaaggagcac gccccggccc cggggcgtgc tcctttatgt 28800  
 gacgcgcttg cgtgacgtgt atgtgacgcg cttgcgtgac gtgctcgtgt ggcgtgcggc 28860  
 65 ctcaggcgggt gcgggctgcc gaggggccgg cgagtccccca ctccagcagc gcgaaggcat 28920

ES 2 334 755 B2

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

ES 2 334 755 B2

cccggctcat gccgagggtg ccgggtgcggc tgctggtggc gccgggectg ctgctggccg 30720  
 5 cggccggact gttcaacctc ggccggctga ccccggagag ccggtacgcg tcgacgctgc 30780  
 tgcccaccca gatcctgetc ggcgcccggac tgggcctggt gatgacgccg tgcgtcaaca 30840  
 tcgagacgaa caaggtgccg cccgcccagc tcgggtgctg ctcggcgctc gtcagcacct 30900  
 10 cgcagcagat cggcggctcc atcgggacgg cgctgctcaa caccatcgcg acgagcgtga 30960  
 cggccaccgc cctggcctcc cgggcccggc gagcccggc caccgaggag gcgaccgtgc 31020  
 15 acggctacgc ggtggcgagc ctgtggggcg ggggatcct gctggtcacc gcggtcgtcg 31080  
 cggcggctct gatcaaggtc gacctgcgga cggcggctcc ggccaaggcg ccggcccgcg 31140  
 20 ccgccaagga ggaagtgcc cggggcacct gaccgcaggt caccacgagc cagcagtcgc 31200  
 cgggttcccc cggcccagcg gctgcccggc gccgcccac cgttctttg ccccgggtgg 31260  
 25 gggccacat tctttccgtg gaggaagtgc cacatgtcag agaaccgggt ccgctcacgc 31320  
 ctccggcagc tcgacggcg cttcatgcag gaccgcatt ccctctacgc cgaactgcac 31380  
 ggcgacggcc cggcccacca ggtcgtctc cgcgggacc tcccggctcg cggcggcctg 31440  
 30 ccggtgtggg tcgtgaccgg ctacgacgcg gtgcgcgcg cgctcacgga cccccgctc 31500  
 agcacogate tgcgcaggac ggaccgctc ttgcgcgaga acgcaccgga cagcgacaag 31560  
 35 cgcggcgctt tctccgctc cctcggcacg cacatgctgc acagcgacc accggaccac 31620  
 accaggtcc gccggctcgt caacagcgtg ttcaccacc gcgcccgtcg ggggttccgc 31680  
 40 cccgacatcg agcgctcac ccatcaactg ctggacggtc tgcccgacga gggcgctcgtg 31740  
 gacctcctgg accgcttcgc gtttccgctg ccgatcgcgg tgatctgct gctgctgggg 31800  
 45 ataccgcccg gggaggaggc agccttcagt acctggtcca gggcgctggt cggcgggtggc 31860  
 acctcggaag cggcccggc cgcacggcc gaactgaccg gctatctgc cgacctcctc 31920  
 50 gagcgcaagc gccgcgacc gtccggcgat gtgctgtcca cgctgggtggc cggcccgcgac 31980  
 gacgaggacc ggctgagcga gaccgagctg ctgtcgatga cgtttctgct gctggctccc 32040  
 ggccacgaga ccaccgtcaa caccctgggc aacggggtgt tccatctgat ggggaccgc 32100  
 55 gaccagtggg agaagctget cggcggaccg tcgctgctgc ccaccgggt ggaggaattc 32160  
 ctgcgaatcg aggggcccgt gaagcacgcc acgttccgct gcgccacgga gtgcgtacgc 32220  
 60 atcggtgacg tggacatccc cggcggggac ttcgtgctgc tgctcgtggc ctccgccaac 32280  
 cgcgaccggc ggcggttcac cggcccgcac gacctggacg tctcccgcgc gaccggcggc 32340  
 65 cacctggcgt tcgggcacgg catocaccac tgctggggc cggcgtggc ccggtggag 32400

ES 2 334 755 B2

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 atgtgggagg ggggttagag 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 ccacttgctc gaccagctgc cgtccggctg ctgccgctcc 33000  
 cccagccagc gggcgatccg ggtgaccgcg tcgcggtagc gggcggcgtc ggcgggggtc 33060  
 25 tgctcggcgt agccgccgag cgcttcgagg acgtggcgtt tgggtgtgtt cgagggctgg 33120  
 tgttccggga ggggtgacat gaagtggctg cccgcgtcgt actgccacag gtagtggggt 33180  
 30 tcttccgggg cgtccaggta ggcgagcgcc gtcaggacga tggcgtggt ctcggcctcg 33240  
 taggcgaacc ccggtgcggt gggcgcgcgc gagcgtccga cgtcgggagg cagtccctcc 33300  
 35 gccagcggcg cgagcagctc gacggggggc cccgcggtgg cgaggttgcc caggatccag 33360  
 gcccgttcgt agtacgtcag cgaggtcatg gcggggaccg gtccgccgag ccgggcctgg 33420  
 40 gtggcgggta ggaagcgcac cgaggggtgg tccgggtcgg tgggttcgtc ggggccgagc 33480  
 caggccgcgg tcgccgcggc cgagcagccc acggccccgt cgacgggctg catttcgcgg 33540  
 45 gcgttgaccg cgaccggccc gacgatctcc aggtagtggc cggccagcgg gttgcgccag 33600  
 gcgtccgtcc gcaggtcgcg cagtacggcg tcggtcatgc cgtgcggcag cggcagcggg 33660  
 cgcagggcgg tgccggggag gccgggcggc ggggcccga accgtgcggt gatgtcctcc 33720  
 50 accagggccc gaatgatcat gaagtaaacg accgtgggcg gcaccgcgca ctgctcgtc 33780  
 ttggcgagta ccgcggccgc ggcggtcagt ccccgtaggg cggcggaggc gacggcctcc 33840  
 55 ctcgggacgg gcaacgcgcg ggagccgtcc cggccgagga gggccagcag ggccctgcacc 33900  
 gcgctcaggg tggggaccag cgcatagccc tccgggcccg cccaactgcc gtccgggttc 33960  
 60 tgctcgtcga ggaggaaggc gatccgcgcc gcgtggcccg ggagccaggg ggcagcgcg 34020  
 gtcagccggg ccgtctcgtg gacggagggg cccagcgcgc ccgtcggatc ccggcggacg 34080  
 65 tcgtgcacca gcgcggtgat cagcggatgg aggtcctgtg cgggtgggctg gttcacgccc 34140

ES 2 334 755 B2

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 tegtccccac ggtggcgcag ctgggtgcc caggcccaca 34620  
 tcgcgcagtc gaggccgctg ccggggggcg tgcggaccgc gccctcgatg cgcagcgcgc 34680  
 20 cgcggggcg ggaacgaag tctccccgc ggtctcgat ccacgccgc cggtagccgc 34740  
 cctcgggtgc gtcgggtccg gtccccgect cgtacgtggc ggtcaggcgc aggtgcccg 34800  
 25 cgcgctcgag cgcaggtgc ccggggtcgt cgggtgtctc ctccacgccg gcgccgaagg 34860  
 ggctgccggt gacggcccgc cagcgtccg ggtccggggg cgcgccgcg tccccgtcga 34920  
 30 aggtgtcctg ccagatgacc cgcagcgggt ccggggcagg tgggggcccg tgcgcggtgc 34980  
 gctcgtcat gaagtcttt ccgggtgccg gacgggggcc gtcgacggtc gtcagtccgt 35040  
 35 cgcgcgagc 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  
 gcgcagcgc ggcaggatca tctcgacgat ctcggggtcg tccagcatcg cggggtcgg 35340  
 45 gccgcgcagc agccggagtt cccgtatcag cgcgcgctcg ccgccgtcgc tgaccggtc 35400  
 gccgcggcg caggagggcg cccggcggcc cgagaggaac agcgcgagg ggcccgcgc 35460  
 50 ggcgtcccgc tccatccgc gggccacctc gaaggcgacg atcgcgccca tgcgtgtggc 35520  
 gaacagtgc agcggacggc cggccagcgg cgcgagcgc tcgtgggcgc ggtcggcgag 35580  
 55 ttccgcgagg ttgtcgatc cgggttcgcc gtaccgctc tgacgtccc ggtactgcac 35640  
 ggccaccacc tccacctgc gggacagcgc gcgggagacc ggtggtaga aggtggccga 35700  
 60 gccccggcg tgcgggaagc agaccaggt cagcgcgccg tccggagccg ggtggtagcg 35760  
 atggatccag ggttggcgc ggtggatcgc ggatgccgtc gcggaggtgg tcatgaaacg 35820  
 65 ggctccttca gctgttcac ttcttcgagc aggtacgtgg cgagggtgc cgggtgtggg 35880

ES 2 334 755 B2

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 gccgcagetc ctccggcgtc 36120  
 10 cagtcgcccg gcccggtggc ctgccccggc gcgtccccgt cccggccgta cgggtcggcg 36180  
 tgtgcccga acgcggcctg taccggcggg agttcgcgga acagcgggct gatgcggccg 36240  
 15 gcggggcagc cggcgacgta ccgctcccag tccacgtccg ccacgatccg gtcgggtccg 36300  
 ccgcccgcgt cgaggatccg gtgcagcgcg cggacggccg cggccggggg cagcggggtg 36360  
 20 agtccgtcgc ccgtggccgc cccgtccgtg 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 cgggtgctgc accgggcgac ggtgacctcg 36780  
 35 gctgtcaact cggccagttc gtcggcgagt tgttcggggc tgcgggtgcc 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 cgggcccgg 37140  
 gcccgcacgt cgagggtccac aggcaggtcg accagaccgc cccagcggtc ggccgcctcc 37200  
 50 cgggcccggg cccggcccag ccccaggtc tgcgcctggg cagggtcggc cggccggtcg 37260  
 gagcggccga ccgatacggc gccgcgggtg gccaccagca ccggtgccct gccaccggc 37320  
 55 acgtccccgg cgtcgagggc gcgcagcagt tccagggtga gggccgggcc agggcggtg 37380  
 ccggggtgtc cgggcccctc cccctcggcg agccccagca gcgagagcac gccctcgatc 37440  
 60 tgccgtccgc cggccgcacg gtgcagccgg tccgcgagcg aggcagcgc gcccgcgcg 37500  
 cggtccccgt cgggtgctgc cgctcgttg cccgcctccc ccgcccgtc gaccaggacc 37560  
 65 acctcggcgc cgcccctc cagcgcgcg accgtggccg ccaccagggc gtcgtccggg 37620



ES 2 334 755 B2

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 agtagcggc ccgctggaac gcgtacgtcg gcagctccac ccgtcgcgca 38040  
 ccggtgtccg cgaatacgc ctgccagtc acgcgcacgc cggcgacgtg gagttcggcg 38100  
 20 agggcggtag ccaccgcccg gcactccggc cggtcctcgc gcaggctcgc cacggccacc 38160  
 gcgtccgcbc tccggtctc 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 gctcaccgcb 38460  
 agccggcggg tctgcccgc cagcgcctcg aagtgcgcgg cgcgctcggc gacggcgcgc 38520  
 35 tcggtgccgg agacgaccac cgcgcgggg ccggtcaccg ccgcgacggc cacctctcgt 38580  
 tcgctccgg ccagcagcgg cagcacctcg tctcggcgg cctggaggga caccatggcc 38640  
 40 ccgccaccgg gcagcgcctg catcaccocg ccccggcgg tcaccagccg ggccgcgtcg 38700  
 gccaggtcga acaccocggc gacatgggccc gccgcgagct cggcgatcga gtgcccggcc 38760  
 45 acccgcctcg gcgcagggc ccagctctcc cacagccgga acagcgcgac ctgcagggcg 38820  
 aacagggccc gctgcgcgta ctccgtacgg tccagcagc cggcgtccgg cgactcgggc 38880  
 50 gccgcgaaca ccacctcgc cagcggccgt gccagccgc ggtcgagggt ggcgcagacc 38940  
 tcgtcaaagg cccgtgcgta gacggggaag gaggcgtaca gctccgtccc catgcccgcg 39000  
 cgctgactgc cctgaccgga gaagaggacc gcggtcctgg ccgcccggc cgcgggtccc 39060  
 55 cgcagggcgc cgggcgcgct ctccccccgg gccagggagg ccagcgcgc cagggcaccg 39120  
 gcccggtccc cggcgacgac cgcggcgcgg tgctcgaagg ccgtacgggt ggtggcgagc 39180  
 60 gagaacccca ggtccgcggc ggcggtctcc ggccgctcgg tgagcaactc cccagcgcgc 39240  
 gcagcctggt cgcgcagcgc cgcgggcgct ctggcggaga gcaccacgg cagcacgggc 39300  
 65 gccggtccgc cgggtggtt ggggacgtcg gacgtgtcgg agcctgcgccc catggccacg 39360

ES 2 334 755 B2

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

ggggcccggc gctccaggat cacgtgcgcg ttggtgccgc tgatcccga gaggagaca 39420  
 cggcccggc gcccctgcc ggtctccggc cagggaacct gctcggtcag cagcgacacc 39480  
 gcgcccggc accagtccac gtgcccgcac gcccggcca catgcagcgt ccggggcaac 39540  
 acccctgcc gcaacgccag caccatcttc atcacaccac ccaccccggc cggggcctgg 39600  
 gtgtgtccca tgttgactt caacgagccc agccacagcg ggtgttggtc ctcaggccgc 39660  
 tgcccgtagg tggcgagcag tgccctgcgc tcgatggggc cggcgagcgt ggtgccggtg 39720  
 ccgtgccct cgaccgcgc gacatccgcc ggcccgggc gcgctggtc gagggcctgc 39780  
 cgaatgacgc gttgctggc ggggccgtt ggggcggca ggccttgct ggcaccgtcc 39840  
 tggttgacgg cgctgccac gaccacggcg agcaccggat gcccgttgc cctgctgcc 39900  
 gacagccgct ccagcagcag cccccccac cctcgcgcc agccggtgcc gtccgcgcg 39960  
 tcggcgaacg cctgcaccg cccgtccggc gcgaggcccc gctgccggct gaaccgcag 40020  
 aaggccccg gggtgccat cacggtgcc cgcgggga gtgcgagggt gcactgcgc 40080  
 ctgcgcagc cctgtgccg cagatgcag gccaccagc agcagagca cgcggtgtcc 40140  
 accgtcaccg cggggccctc cagcccggg gcgtacgaca cccggccgga ggcgatgctg 40200  
 ccgcgctgc cgttgccgag gaacgcctcg acgtcctcg gtacgtcgc cagtccgctg 40260  
 ccgtagtct ggtacatcac gccggggaag acaccggtac ggctgcccc cagggcacgg 40320  
 ggatccagc cgcggcctc gaccgcctc cacgacgtt ccagcagca ccgctgctgc 40380  
 ggatccatc ccaacgcctc acgcggcga atcccgaaga acccgcctc gaagtgcgc 40440  
 gcgtcgtaga ggaatccgc ctcgcaggag taggtcgtgc cggggtggc cgggtccggg 40500  
 tggtagagc cctcgggtg ccagccgcg tcggcggga agtcggagat cacgtcgtg 40560  
 ccggaggcga cgagctgcca cagctgttc ggggtgcgga cgcggcccg gtagcggcag 40620  
 gccatggaga cgatgacgac cgggtcgtc tcggcctcgg agagcagca cgcgggcggg 40680  
 accgtggcg tgggcaccg cgcgctcgc gttccgccg ccccggtgac ctcaccggtg 40740  
 aggtgacgg ccagcgcctc gggcgtggg tggtcgaaga ccagcgtgc gggcagctgg 40800  
 agcccggtc acgcggtgag acggttacg agctccagg cggtcagcga gtcgaagccc 40860  
 agctcgttga agcccgcctc ggcgggcacc tcgtcaggcc ccgcatagc caggatctc 40920  
 gcggtctgct cacagaccg gcgcaggcc gcctcttggc gctcgtcctc gggcagcgcg 40980  
 cgcaggcgt gggcgaagga ctgcgccgga tccgcgtcc gggcctccg cgcagcgcga 41040  
 cgcaaggct tcggcaccg cccgcgcagc atggccggta cgtcaccgga cccgtcggc 41100

ES 2 334 755 B2

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 cgcacggcga 41640  
 cccaactcac gtacctcagc ggctagttgc tcagcagcac gacgcgacac caacaccaca 41700  
 cgacgcaccc cacaggcact caccaagtgc cgcaccacca caccgcccag cacaccactg 41760  
 25 gcacccgtca ccagcaccgc accctcgcgc cacacaccac cctgcgcacc caccaccggc 41820  
 acccgcgccc gaacaacacg aggcacccac aacactcccc cacgcaccgc aacctgcggc 41880  
 30 tccccacacg ccaccaccgc acccaacacc cgcaaagacg cggccacacc accagcgcca 41940  
 ccgcccgtgc gcgagtccac gcccggtcc gtggctgtat ccacgtccac cagcacgaac 42000  
 35 cggtcccgat gctccgactg cgcgcaccgc aacaaacccc acaccggggc gtgcgccagt 42060  
 ccgggcagct cttcgttcgg tccggccgcg acggcccccc gggtgaggac gaccagccgc 42120  
 40 gacgaggcga agcgtcctc gcccaggtac tgctgcacca gcgccagcac ccggtgcagg 42180  
 gccgggtgca gctctcccga gcagggcacg accaccacgt cgggtacgga ggcagcgag 42240  
 45 gcgagatcgg cgtcgcgtac ggcgcggggc agtgcgggcg cgacctcggc gcaccagccg 42300  
 tccgaccggt cgcctcgcgc agcgcctggg ccgtggccgg tgcccgggtc gtcgccgate 42360  
 accgcgtaac tcgtcgctg ccgatcgagg ttctcgggtc caccggtgct ctcgatcctc 42420  
 50 ctggtggcgc cggtggtccc ggtgctccc gtggtcagcg gctgccaggt caccgggtac 42480  
 aacgcctccc gtacggcgtt ccgtacgccc tccacctggc ccgcggtgac cggccgcagc 42540  
 55 gccagcgagt ggaccgtggc gaccggcgcg cccgcggtgt cggcgacgtc cagggcgatc 42600  
 ccggtaccgg cggagccgtc gccctcggcg gtgtcctcgg tcaggacggg cagccggacg 42660  
 60 cgcaggggtc gcgcgcccgt ggcgtacagc cgtacgccac gccaggcga cggcatgcgg 42720  
 gggcgccct cctcgtccgc cgcgcccggg gccaggccga cggctcggag ggcggcgtcg 42780  
 65 agcagcggcg ggtgcaggcc gtaccggctc gcatccccgg cgggtgctggc ctcggaaggc 42840

ES 2 334 755 B2

5 agggccacct cggcgaacac ctcgtcgccg cgcgccagg ccgccgcag ccctggaag 42900  
 gccgggcccgt aggcgacacc ggcctcgctg cctcgccggt accagccggc cacctccage 42960  
 10 ggttcggcgc ccggcggcgg ccaggccgtc gcctcgaacg gccgcgacgg gagggcatgg 43020  
 gccgcccgtg ccaccagggt gccgccggcg tgcccgctcc agggcgtgcc cgcggggtcg 43080  
 ccgtcccggc gggagtgcac agtgagcgtg cggcgcccgg cctcgccggg gggcccgatg 43140  
 agcagcctga gctgcagccc accgtcgggt ggcagcacga ccggggtctc 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 gggccgcgtc ctccagcccc agggacgccg cgtcaccact gtgggtgagc 43440  
 25 gggttcctcg gccagtaacg ctgccgctgg aacgcgtacg tgggcaggtc caccgcgccg 43500  
 cggcgcccgt caccgcgccg gagatacgcg gcccagtcga cgtccgtgcc gcgcacgaag 43560  
 gccgcggcga cggcctccag caccgactcc ggttcggggc ggccgcggcg cagcgtcccg 43620  
 30 gcgaacggcg agtcgcccgc cgacgccgcc ggcccgtcac cgagggttc ctgcccctatg 43680  
 gcgcacagca cccgcgccgg tccgagctcc aggtacgtac cgacgccgag atcgcgcagc 43740  
 35 gcgcgggatgc cgtcgcgaa gcgcaccgcc tgccggatgt gctgcacca gtactcgggt 43800  
 gcgcacaact cctccgccgt ggccgtacgc ccggtcacgt tggagatgac ggggatgcgc 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 ccgccggtgg gaaggtcctg catcagccgc 44160  
 ccgcgggcag cgaccagccg gcaggcgtcg gccaggtcga agacccccgc gacatgcgcg 44220  
 55 gcggccagct ccccgatgga gtgcccagc agcgcgtcgg ggccagccc ccagcccctcc 44280  
 accagccgga acagcgcgac ctcgacggcg aagagcccgg cctgggtgta gcgggtccgg 44340  
 tcgatgcgcg ccgcgtcggg tgagtcgggt tcggcgaaca ggacgtcgag caggggcccgt 44400  
 60 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 B2

gcgagggcgt cgagggccgc ggacagtccg ccgggaccac cggagtgcag caccgcccgg 44640  
 tgctcgaagg cgggtgcgggt ggtggcgagg gcgagggcgg tcacgcgcgg gctgtcggtc 44700  
 5 tcgtgggccg ccgccaggtg ggcgcgcaac cgcgccgctt gggcacacag cgcggccccg 44760  
 gagcgggcag agagcaccca ggggacggga agcggacggg cgacgtcggc gtcgggtgtcg 44820  
 10 gagagaggag cctccggttc cgcgcagccc gcccgttccg ccggctcctg gtcgtccggg 44880  
 gcctgttcga cgatgacgtg cgcgttggtg ccgctgacgc cgaaggagga gacgccggcc 44940  
 15 cggcgtggcc tgccggcttc cggccagggg 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 cgcctcagtg gggtcgccga gcgcgggtgc ggtgccgtgc 45240  
 25 gcctccacgg cgtcgacgtc ggcgcaggtc agccgggcct gggcaaccac ggcgagcacc 45300  
 ggatgcccg tgcgccgtgc gtcgcacaac cgtccagca gcagcaccct cagccctcgc 45360  
 30 gagaggttcg taccgtccgc gctgtccgcg aacgccttgc agcggccgtc ggacgccagc 45420  
 ccgatgccct gccgcgcgc gaactcgtcg aacagcaccg gcgtggacat caccgcggcg 45480  
 35 ccgccggcga gtgcgagggt gactcgcgcg ctgcgcagcg cctgtgccgc cagatgcagg 45540  
 gcgaccagcg acgacgagca cgcggtgtcc accgtcaccg ccgggccctc caatccgagc 45600  
 40 acgtacgaca ccgggcccgga cgcgatgctg cccgcactgc cgttgtaac atagccctcg 45660  
 accgcgtccg gagagcggag tacgaggtcg gcgtagtcgt ggtacatcac gccgggtgaag 45720  
 acaccggtac ggctgccccg cagggcacgg ggatccagcc ccgcccgtc gaccgcctcc 45780  
 45 cacgacgtct ccagcagcaa ccgctgctgc ggatccatcg ccaacgcctc acgcggcgaa 45840  
 atcccgaaga accccgcctc gaaatccgcc gcgtcgtgga cgaaccgcct tccaccgcgc 45900  
 50 aggacgtcgg tgttccagcc gcggtcggcg gggaaactcc agaccgcgtc ctgccccccg 45960  
 gccaccagtc gccacaggtc ctccggagtc cggacgccac cggggaagcg gcagctcatc 46020  
 55 ccgacgatcg cgaggggctc atgggaacgg tcgacgagtt cacggttgtg ctgccgcagc 46080  
 cgcctcggctt ccttgagggg ggcgccaggg gcggcgacga ccttctcgtc agggttggtc 46140  
 60 atctggttct ccacgttccg cgttccgctt gcgctcaggc gtcgaagagg ggtccggagg 46200  
 ggttggtgag gttggagggg gagggctctgc ccctggcgag gtcgctgtag gggccgggga 46260  
 65 tcggggccgg cgcgggttgc gagtcggcgc cggcgccggt gtcgggccgg ccggcccgtc 46320

ES 2 334 755 B2

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 ccgccgggtt acggcggacc ggagtccgta 46740  
 ccagcgcgct gagcagcggc ggcacgggtg cggacgcggc cagcgcacgc agcgcggagg 46800  
 20 tetccagccg catcggcagc agcatcgggt cgtccgctgc gcaggcccgcg tcgaacaggg 46860  
 ccagcccttc ctgagaggtc 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 acacccgcca gcacaccact ggcacccgtc accagcaccg 47460  
 45 caccctgcc ccacacacca cccctgcgcac 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 agaacccggc ggagcgcgtc atgggtggcc tcggcgagcc 47940  
 cggcggcctc gcggtcccc gcgaggcacg ggaggaccac gacgtcggga acgtcgtgcg 48000  
 65 gcgactgcga ctgggaggca gcgagagcgg ccaggtcggc gtggcaggac acggtccccg 48060

ES 2 334 755 B2

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 cgtaccgcc 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 cgtcctcctc 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 cggcaggctc acgggcccgg 49200  
 45 tgccttcacc tgcaaggaac ggcgctcagt cgaccggtac accggtgacg tacagctcgg 49260  
 cggccgaggt caggaaacgc tcagcccac ctccgtcacg gcgaagtgat cctgtgacga 49320  
 50 cggttcggt gtcggtatcg tcgagcgtct cctgaatgcc gacggtcagc accgggtgtg 49380  
 cgctggaetc cacgaacgtg gtgaaaccgt ccgccgccag cgcgccgaata ccggcctcga 49440  
 actgcaactg atgccgcagg ttccgggtacc agtagggcgc atccaggatc tcggtgtcga 49500  
 55 ggaaggcgtt ctccaccggt gagtagaagg ggacactgcc ccgctgcggc cgtacgtcct 49560  
 tcaggacggt cagcagctcc tgctcgatgg cctccacatg cgcgcaatgc gacgogtaat 49620  
 60 ccaccgcaat acgacgcgcc cgaacccccat cagcctcaca ggccaccacg aacgcctcga 49680  
 cggcagccgc atcgcgccga atgacgggtg acagggggcc gttgacggca gcgagaccga 49740  
 65 gaccctctg cgaactcagt cggctccgta cctcgggttc aggcaaagcg atggacgcca 49800

ES 2 334 755 B2

5      tgccaccccg ccccgccagc tcgcgggcga tgacctgcca ccgcagcgcc accacccgcg 49860  
 ccccgctctc caacgacaga ccacccgcc aaccgcagc agcgatctcg ccttgagagt 49920  
 10      ggcccaaac cgcattctggc acaacgccca ccgaccgcc caactccgca agcgacacca 49980  
 tcaccgcca cgtcaccggc tgcaccacat ccacccggtc caaccacgg ccctcggaca 50040  
 caacctccag caaatcccag tcaacgaacg gagccagcgc ctccgcgcac cgccgcatcg 50100  
 actcggcgaa agcgggagac gacgcatca actccgcgcc catcccgacc cactgcgacc 50160  
 15      cctgaccagg gaaaaccaga accgtccggc ccacctcag gaccgaccc tccaccacac 50220  
 ccgcccggc cacctaccg cgagacacc caccagcgc cccaacaac gcaccccggt 50280  
 20      cgggtgccag caccaccgca cgccgctcga accccgacc cgacaccgcc aacgaccgcc 50340  
 ccacctcaac cgggtcccag tccggcctgg caccgacgaa cgaccgcaac cgccccgctt 50400  
 25      gcccggcaa cgcctccag ccacgcccc agaccacca cggcaccaca accgccccag 50460  
 aagccccggg ggcattccac acaggcagct cctcgacctc cgcggccggg ggtcctcca 50520  
 gtacgagatg tgcgttggtg ccgctgatcc cgaacgacga gacaccggcc cgccgcaccc 50580  
 30      gctccgggga cgacggccac tccgctctc ccgtcagtag ctccacggct cccgcccacc 50640  
 agtccacctg gggcgccggc tcggcggcat gcagggttcg aggcaactgc ccttgttcca 50700  
 35      gggccttgac catcttgatg accccggccg cgccggccgc ggccctgggtg tggccgatgt 50760  
 tcgacttcac cgaaccgagc cacagcggcc ggtcctccgc ccggccctgc ccgtacgtcg 50820  
 40      ccagcaacgc ctgcgcctcg atcggatcgc ccagccgggt ccccgtagcg tggcctcca 50880  
 ccgctgccac ctccgacggc gacagacggg cgttggccag cgccctggcg atcaacgcct 50940  
 45      gctgcgaggg accgttcggc gcggtgaggc cgttgctcgc accgtcctgg ttcattcggg 51000  
 tgccgcgtac cacggccagg accgggtggc cgttgcccg cgcgccgac agccgctcca 51060  
 50      gcagcagcat ggcggctcct tcggccatgc ccatgccgtc cgcgccgcc gagaacgccc 51120  
 ggcaccggcc gtcgacggac agcccgcct gtcggctgaa ctccgtgaag gaggtgggta 51180  
 cggccatgac ggacgcgccc ccggcgagcg ccagcgagga ttctccctgg cgcagcgact 51240  
 55      gcgcccggc atgcacggc accagcagc acgagcaacc ggtgtccagc gtgacggcgg 51300  
 ggccctccag ccccaggagg taggagacc ggcccggagg gatgctcgc gtgtttcccg 51360  
 60      tgcccaagta gccctcgac ccctcgggcg cctcctgaag acgcgagccg taatcgtggt 51420  
 agctgacccc ggcgaagacc gcggtgctgc tgccgcgcag cgtctgcggg tcgatgccgg 51480  
 65      cccgtctgaa cgcctccac gacgtctcca gcagcaacc ctgctgcgga tccatcgcca 51540



ES 2 334 755 B2

acgcctcacg cggcgaaate ccgaagaacc ccgcatcgaa atccgcccgc tegtacagga 51600  
 agccgcccgtg acgggtgtac gtcttgcccc gtctgtccgg gtcggggtcg tagagcgact 51660  
 5 ccacgtccca 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 ccaggccccg gaaggccccg gtgggtgcga 52020  
 20 cggcctcggg cgaggcatgg ccgaggaccg aggcggcctg ggccccgacc agatcgagca 52080  
 gtacggcgtg gcgttcggcc ggcgccagtc cggacaggcg gtcgcgcagc ggcgacgggg 52140  
 aggtgtcggc cggtagcccg gtggcgccac cgcaccgcc cgcgcccacg gaaccgccgc 52200  
 25 ccgtgtcgag tgctgttgt gettcgggca cgcctcgag cagcggacgc ggtcccgccg 52260  
 aggtgaagac cggaacgaag cggccccagt ccacatcggc gacggtgacg cacgcctegt 52320  
 30 tgtgcgcgag gacctgacgc agggcggaga aggcagtgtc cgggtcgagg aacggcagcc 52380  
 cgcgggcctg gagttgctcg ggcttgacgc cctccggcag ccgctcggga tcccatacgt 52440  
 35 cccacacgcc ccaagcgatg gagctggccg gcaggccccg tgcgtggcgc 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 gagccccgcc aggagcgcgg cgaaccgctc gcggtccgcg acatcgagg 52800  
 cggacgcggt caaccggacg cctccggcgg cgagttcgtc ccgagctcg 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 gtcccgccgg cccgctgccg 53100  
 60 cgagcggagc ccggacgaga cgacgggcca agaccctga gccccgacc gcgagctggt 53160  
 cctcgtcgtc cagcgcctcc gccagcaccg cgcacagccg cgcgccggcc ctgccgtccc 53220  
 65 acgcctcggg caggtccacc agaccgcccc agcgtccgg cagctccagg gcgaccacc 53280

ES 2 334 755 B2

gaccagggcc ccacacctgc gcctggaccg cgctcagcac ctggtccgtg cccccgacgg 53340  
 acaccggccc 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 cagcgcctagt gtcccgcctc gcgactccca gtcctccgcc tccaccgccg 53880  
 ccagaaaacg gctatccacc acgtcgcgcc cggcgagggg ggccgtccgc accggtgccg 53940  
 25 tcgacgccgg gacctccagc cagaaaacgt cccgctggaa ggcgtacgtc ggcaggtcga 54000  
 cgcgacgaat accctgcct gcgaggaacg gtgtccagtc caccggcacg ccggcgacat 54060  
 30 acagctcggc ggccgaggtc aggaaaacgt ccagaccacc ctcgtcacgg cgaagcgatc 54120  
 ctgcgacgac ggcttcggcg tccgtatcgt cgagcgtctc ctgaatgccg accggtcagca 54180  
 35 ccgggtgtgc gctggactcc acaaagggtg tgaaaccctc cgtggccagc gcccgaaatac 54240  
 cggcctcgaa ctgcacctga tgccgcagat tccggtacca ataccggca 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 cgcctcggca tccccggaca ccaccgtcga ggacaaaacca 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 B2

cccctgcac cacaccagcc gccggcacct caccgcgaga caccgcaccc agcccctcca 55080  
 gcaggcccga ccggtcgggtg cccagcacca ccgcacgggt ctccaccgcg gccgggctcg 55140  
 5 tcaccagggg gtaccgcgata tcggccgggt ccagctccgg cctcgccctcg acgaacgacc 55200  
 gcagccgctc cgctcgccc cgcaacgcc cctaccacg ccccagagacc acccacggca 55260  
 10 ccacgaccga cgcggaagcc cccggggcat ccaccaccgg cagctcctcg acctccgggg 55320  
 ccggtggctc ctccagtacg agatgtgctg tgggtgccgt gatcccgaac gacgagacac 55380  
 15 cggcccgcg caccgcctcc ggggacgac gccactccc ctcctccgtc 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 ggtcgccagc aacgcctgtg cctcgatcgg atcgcccagc gtcgtaccgg 55680  
 25 tgccgtgcgc ctccaccacg tccacctggt ccggggctag gcgggcgtgc gccagtgcct 55740  
 gggaatgac gcgctcctgg gacgggcccgt tgggggcccgt caggcccgtg ctgcaccgt 55800  
 30 cctggttgat ggcgctgcca cgaatgacgg cgagcaccgg gtggccgttg cgctgggctg 55860  
 ccgacagccg ttcacgacg aacaggccca cgccctcggg cagcgcctg 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 gaccggccc gagaccacac 56160  
 45 tcggcgtatt gccgatgccg atatggccct ccgcctcttc gggcacctcg ggcagacggg 56220  
 tggcgtagtc ctggttaattg 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 B2

gtggtcacgt cctcgtacag ccgaaagtca aggggcaggg cagcaggctc ggaatgcggg 56820  
 ccaggcttcc agggcgggga aaggccggat gttcccggcg gtcgtcagag gtctccgaac 56880  
 5 tcttcgtoga tcagcgcgaa catctcctcg tccgagctgg ggtcgaactc ctgcttttct 56940  
 tccgtgcttt gctgctcget cccggcgetg cggctgtcct cccagcgcga gaggcagggt 57000  
 10 tgcagccggc ccgcgacctt gtcgcgtacg gagtcgctcg aagcgacgtc ggacagcgcc 57060  
 gcttcgagcc gctccaggtc cgccaagacg gcgggttcgt tttccggccc gtccgggtacc 57120  
 15 agctcgggtc gcagtcgctg ggcgagcgcg acgggggtcg gatagtcgaa gaccagggtc 57180  
 ggggcgagtc gcaggccggg cgcgcgcttg agccggttgc gtagctcgac ggcggtcagc 57240  
 20 gagtcgaggc cgaggctcct gaaggcgcgg ttcctctgga cctcgtcggg ggagggggtc 57300  
 cccaggaccg acgcggcctg ctcccgtacc agttcgagca gcagccggtc ctgctccgac 57360  
 cgggccacac ctgccagccg tgcggccagg gcgctgcccg gttcctcggc cccggcagcc 57420  
 25 ccgtcggccc cttcgggtccc ctgcgcgccc gacgccgca gggaccggcg caccggcacc 57480  
 gtacggacga cgtccggaa 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 ggcgggtgcc ggccagcgcg 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 ccggctccgcg 58020  
 gggacggcgg ccagcacctt cgcgagctgc gcccgatcgg cgacatcga gcccacgacc 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 ggccccgggtg ccggcaggtg gtgctgccgc gcggaccaga 58500

ES 2 334 755 B2

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

egggccgcgg 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 gacggcccct 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 cgaacagttc gtcgccgcgc 59460  
 cgccaggccg ccgcagccc gtggaaggcc ggaccgtaqt cgacaccgag cgcggccagc 59520  
 cgctcgtacg cgtcgtcgcac gggtagggg acggcttcag cgggaggcca gacggtcagg 59580  
 tcggctctgt cggtcagggc ggtctggctg gtcaaggcgg tctcggtgge ggccacgggg 59640  
 ctccgaggat 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 B2

tccagacccc cctcgtcacg gcggagggag cctgctacga cggcctcggg atcggcctcg 60300  
 5 gcgtccgtat cgtcaagcgt ctctgaatg ccgacgggtca gcaccggatg cgcactggac 60360  
 tccacgaagg tggtgaaacc gtccqccgcc agcgcgccga taccgcttc gaactgcacc 60420  
 10 tggcggcgca gattccggta ccagtacggc gcatccaaga cctcgggtgc caggaaggcg 60480  
 tcttccaccg tcgagtagaa ggggacactg cccgcctcgc gccgtacgcc ctccaaaacg 60540  
 gtcagcagct cctgctcgat ggcctccaca tgcgccgaat gcgacgcgta atccaccgca 60600  
 15 atacgacggc cccggatgcc ctccgtttcg caagaggaaa caaaggactc gaccgcctcc 60660  
 gcatcaccgg aatcaccgt ggaacgcggc ccgttgacgg cagctatgcc aaggcccgtc 60720  
 20 tgcgtcttca gtcgggtccg cacctcggcc tcgggaagcg caagggatgc catgccaccg 60780  
 cgtccggcca gctcgcggcc gatgacctgc gaccgcagcg ccaccaccgg ggcgccgtcc 60840  
 25 tccaacgaca gagcgcggc caccaccgca gcagcgatct cgccttgoga gtggcccaaa 60900  
 accgcatctg gcacaacgcc caccgacggc cacaactcgg caagcgacac catcaccgcc 60960  
 cacgtcaccg gctgcaccac atccaccgg tccaaccac ggccttcggg cacaacctcc 61020  
 30 agcagatccc agtcaacgaa cggagccagc gcctccggc accgcccgat ccactcagcg 61080  
 aacaccggcg acgacgcgat caactccggc ccataaccga cccactgaga accctgacca 61140  
 35 gggaaaacca agaccgtccg gcccgcctcg cggaccggc ctgccccctg caccacacca 61200  
 gccgcccggca cctcaccggc agacaccgca cccagcccct ccagcaggcc cgaccggcct 61260  
 40 gcggcgagga ccacggcacg gttctccatc ggggcccgca gcgcgagcga gaaccccacg 61320  
 tcggtcggat tcagctccgg cctcgcctcg acgaacgacc gcaaccgctc cgtctgcgcc 61380  
 45 cgcaacggc 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 cgctggcgg 61920  
 65 atcaccgct gctgcgaagg accgttcggg gccgtcaggc cgttgctcgc accgtcctgg 61980

ES 2 334 755 B2

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 gcgcctcacg cgggttgatg ccgaagaagg cggcgtcgaa gcggtccacg 62580  
 25 tcgtcgagga atccgcctc cctgacgtag gagggtccgg aacggtcggg gtccgggtcg 62640  
 tagaggcgt cgaggtecca gccgcgttcg gcggggaagg cggagagtcc gtcgccgccc 62700  
 ccggccagca gctcccacag gtccctccggc gagcccacgc cgcgggggaa gcggcagctc 62760  
 30 atcgagacga tcgcatcgg ctcgctggcg gcgggggccc gggtcccgag cgctcccgcc 62820  
 atgatcccgt ccgcggtcgg cgcgccttc tccgtctccg tctccgcgcc ggcgtatacg 62880  
 35 ccgaggaggt agccggtgag atcgccctgcg gtcgggtagt cgtagaccac gctcgcgggc 62940  
 agtcgcaggc cgggtggccc gttcagcccga ttacgcagcc gtacggcgcc gagcgagtcg 63000  
 40 cagcccaggt ccttgaaggc ccggccgggg tcgatcgcc tgggcccggc gtggcccgagc 63060  
 accgtcggcg cctgcgtgcg gacgacctga agcaggtggt cccgctgttc ggcgcgcggc 63120  
 45 agtccggcga gtcgctccgc aaggagaccg gcgtcgtgcc gggctctccg cgcgccactc 63180  
 gcgcccggga gggcggcaga ggcggcgat acctcccgta cctcgggcaa gtcggcgagg 63240  
 50 agggggctgg gccgggcccgc ggtgaaggcc gggacgaagc gctcccagtc cacgtcggcc 63300  
 accatcacgg cggcctcgcc gcgcccgaag gctgcgcca tctccgtcag tgccgtctcg 63360  
 55 ggatccatct ccaggaaccc ggtgcgggtgc aactggtgag aggcggcgtc atccatggcc 63420  
 attccggagt gggcccaggc tcccaggcc accgaggtgg cggggaggcc gaggtcctgg 63480  
 cgctgctggg ccaacgcgtc caagaaggca ttggcggcgc tgtagttggc ctggccctcg 63540  
 60 ttgccgagga caccggcccgc ggaggagaag aggatgaagg cgtcgaggtc gggggtcagt 63600  
 tcacgcgta actcgtccag gacggcccgc gcatcggcct tcgcccgcaa cacaccgccc 63660  
 65 acccgtcccg gcgacaaccc ctccaacaca ccgtcatcca acacaccgccc cgcattgcacc 63720

ES 2 334 755 B2

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 cgcgcccac cgcagcacc 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 cccccgcc aagccaacag cgacaccaca cccaccacac ccacaccgt gcccggtct 64380  
 tcagccacc cactcacgtc atcggtgacc accgcacgca actgatcggc aacctcagac 64440  
 cgatctgccg cagccccctc aatcaccacc cgtcgcacct caacgccgcy ctctccaac 64500  
 30 gcagccacga cgcocatcac cgcggcgtca ctctcaaacc cagccggcac caccaccagc 64560  
 caccgacccg ccaccaccgg caccgaaccc tcaaccgcc aacgcttcca catcaccga 64620  
 35 taacgccagg agtccgcagg tgacctgat gtcgggccc ggtctcgc 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 gagggcgtcg 64920  
 gggcgggtga cacagtcctg tgtcatggcg gtcagtaacg cgcgccgtcc catctccaca 64980  
 aacgtcgaga caccgcggtt ctccaaccag gaaatctgat ccgcaaaccg caccgcatcc 65040  
 50 cgcacatgcc gcacccaaaa ctccggatca cacaccccct cgcagccac catcccaaac 65100  
 cgcggccgag aaaactccac cgaccgaact acccgacca atctctcaa catcggatcc 65160  
 55 atcaacggcg aatggaacgc atgactcacc cgcaaacgac gcaccgcgc cccaacgcc 65220  
 tcaaaatgcy cggcaatctc cccaccgca cctcagcac ccgacaccac caccgacgac 65280  
 60 ggaccattca ccgcccac acccacctca cccgcaacgac cagcaaccag cggcgcacc 65340  
 tcaccctccg acgccaccaa cgacaccatt gcccaccac caggcaacgc ctgcatcaac 65400  
 65 cgacccgcg cagccaccac ccgcaccgca tcagccaacg accacacacc cgcacatac 65460



ES 2 334 755 B2

gcagccgcca gctccccac cgaatgcccc gcaacaaaat cagccccgac cccccacgac 65520  
 tccaccaacc gaaacagccc cacctcaacc gcaaacaacg ccggctgagc 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 ccgctacatg tgaccgcagc cgctccgctt gcgccctcaa tgccccggca 66000  
 ctgctccggc cgatcagcca cggcaggaca gccgggtcgg atgccccctg ctctccattc 66060  
 ccccgagct cgtccgactc cccaocgcca atcggtccg ccacgtcaac cggctccgcc 66120  
 25 acgtcaaccg acttcccag ctcatccggc tgtggagctt caacggccga tgtcttgtgg 66180  
 gccgctgctt catcgaccgg tgctcgtcg acgggcacct cgtgaccgg tgcttctcg 66240  
 30 atgatcgcgt gggcattcgt cccgctcagc ccgaaggacg aactccggc acgacgcacc 66300  
 cggccggctt ccgcaggcca ggcocgctcc tccgtcagca gctccaccgc acccgccgac 66360  
 35 cagtccacat gggcgagcgg cgcgtccaca tgcaacgtcc ggggcaacac accctgccc 66420  
 aacgccatca ccatcttgat gacaccaccg acaccgcag cagcctgcgt atgccccaca 66480  
 40 ttcgacttca acgaccccaa ccacagaggc cgccccctcg cccgccccctg cccgtaggtc 66540  
 gccaaacaacg cctgcgcctc gatcggatca cccaaccgg 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 actcgcctt cgcagggac 66960  
 tgcgcccga gatgcagggc gaccagcgac gacgagcag ccggtgtccac cgtcactgcc 67020  
 60 ggcccccca gcccgaaagt gtacgacaac cgaccggaga ccacgctcgc ggcggtgccg 67080  
 gtgagcaggt agccctcgaa ctctccggg gcctcactca tccgcggccc gtagtcgtcc 67140  
 65 tgcgacacca cgcccatgaa gaccccggt ccgctgcgc gcagaccgtc cggattgatg 67200

ES 2 334 755 B2

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 gcggccgtc 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 atcacagcc gcgacctcca actccacacc cagcgcggcg 68520  
 50 aactcagcct caaccgattc caaacccgaa gcgccggcac cactccggct ggccaacacc 68580  
 acccgtcag ccccgcccg tgcagcccac aacgccacc gacggcccaa 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 B2

cccccgctca ccaccacag cggagcctca acaccacct caccacacgc ctgcaccaac 69000  
 accaccgccg aaaccgcacc accccccgcc aacgccaaaca gcgacaccac acccaccaca 69060  
 5 cccacacccg tgccccgggc ttcagccacc ccactcacgt catcgggtgac caccgcacgc 69120  
 aactgatcgg caacctcaga ccgcctgcc gcageccct caatcaccac ccgtgcacc 69180  
 10 tcaacgccgc gctcctcaa cgcagccacg acgcccata ccgcggcgtc actctcaaac 69240  
 ccagccggca ccaccacaa ccaccgacc 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 cctcgccgc ggtgggaacg ggggcttcca gccagaagcg ctcccgttg 69540  
 aaggcgtacg tcggcagatc gacacggcg acgcctcat ctgcaaggaa cggcgtccag 69600  
 25 tccaccggca cgcggcgac gtacagctcg gcggccgagg tcaggaaacg ctccagcca 69660  
 ccttcgtcac ggcaagcga tctgtgacg acggcttcgg tgtccgtatc gtcgagcgtc 69720  
 30 tctgaatgc cgacggtcag caccggatgt gcactggact ccacgaacgt ggtgaaacc 69780  
 tccgcggcca gcgccgaat accggcctcg aactgcacct gatgccgcag attccggtac 69840  
 35 caatacgcgg catccaggac ctcggtgtcg aggaaggcgt tctcgaccgt tgagtagaag 69900  
 gggatcctgc ccgctgcgg ccgtaactcc tccaggacgg tcagcagctc ctgctcqtg 69960  
 40 gcctccacat gcgccgaatg cgacgcgtaa tccaccgcga tacgacgcgc ccgaatcca 70020  
 tcagcctcac aagccaccac gaacgcctca accgcatcgg catccccgga caccaccgtc 70080  
 45 gacgacggac cattaaccgc cgcaacacc aactccggta catgcctac acgttgacgc 70140  
 acttctgccg caggcaaagc gatggacgcc atgccacccc gccccgccag ctcgcgccg 70200  
 atgacctgcy atcgcagcgc caccacccgg gccccgtcct ccagcgacag accaccgcc 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 cccgccct caagccccc actcagcgcg 70620  
 65 cccaacgcgc ccagcaacgc accccggtca gcgccagca ccaccgcag ccgctcgaaa 70680

ES 2 334 755 B2

gccgaccgcg acaccgcaa cgaccgcccc acctcaaccg gtcccagctc cggcctcgcc 70740  
 tcgacgaacg accgcaaccg ctccgcctgc gcccgcaacg cgcctcacc acgccccgag 70800  
 5 accaccacag gcaccacaac cgacgcggaa gccgcgagct catcggagtg aggggctca 70860  
 acggccggca tctcctcggc ctccgcggcc ggcgcctgct cgatgatcgc gtgggcatte 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 cgcctgcgcc 71220  
 tcgatcggat caccagccg ggtcccgtta ccgtgcgct ccaccacatc cacctcggac 71280  
 25 ggcgacagac gggcgtcggc cagcgcctgc cggatcacc cctgctgca gggaccgttc 71340  
 ggggcccgtca ggcggttget 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 caggtgcagg 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 ctgcgclaca 72000  
 50 tacgaggtgc ccgagtgctc cgggtcccg tcgtacagcg ccgccacatc ccaaccacgg 72060  
 tccgcggga acaccgaaat cgcgtccccg ccctccgcga cgagccgcca caggtcctcc 72120  
 55 ggcgacgcaa tccccccgg aaagcggcag gccatcgaca cgatggcgat cgggtcgtcc 72180  
 teggccgat cggcctcggg gccagcactc acctgcggca cgaccgtgtc cccggctgcg 72240  
 60 gtttccgtca ccggttccag gtccctggccg cggcgcattt ccgccagcag gtgactgacc 72300  
 acggcattcg gggtcgggtg gtccgaaggtg aggcctcgcgg gcagacgctg tcccgtggca 72360  
 65 tcgccgagtc ggctgcagag ctccaccgcc atcaaggagt cacaccgag ttccttgaac 72420

ES 2 334 755 B2

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  
 gcagactttt cgaggtccgg cagccagtgg cgctcgcgct ggaatgcgta ggtcggcagg 72720  
 gtcgtgogac gaccacggtg cccgtttccc tcaaggaacg cttcccagtt caccgcacg 72780  
 15 cctcggacgt gcaattcggc cagcgccttg gccactgccc ggtcctcggc aaaaccttta 72840  
 cgcagcatcg gcacgaggag agcgtcaggc cgggtgacgc actcccgtgt catggcggtc 72900  
 20 agtacgccgc ccgggccccat ctccacaaac gtogagacac ccgcttctc caaccaggaa 72960  
 atctgatccg caaacgcac cgcctcccgc acatgccga cccaaaactc cggatcacac 73020  
 accccctcac cagccaccat cccaaccgc ggccgagaaa actccaccga ccgcaccacc 73080  
 25 ccacaaaact cctccaacat cggatccatc aacggcgaat ggaacgcag actcaccgc 73140  
 aaacgacgca ccgcccgcc caacgcctca aaatgcgcgg caacctcccc caccgcacc 73200  
 30 tcaacacccg acaccaccac cgcgcgagga ccattcaccg ccgccacacc cacctcacc 73260  
 gcacgaccag caaccagcgg cgcacacctca ccctccgacg ccaccaacga caccatcgcc 73320  
 35 ccaccaccag gcaacgcctg catcaaccga ccccgcgag ccaccaccg caccgcatca 73380  
 gccaacgacc acacaccgc cacaaaacgca gccgccaact cccccaccga atgaccgcga 73440  
 40 aaaaaatcag cccgcacccc ccaogactcc accaaccgaa acaaccccac ctcaaccgca 73500  
 aacaacgccg gctgagcaaa ctccgtacgc tccaaaacc cctcagcacc caccctctc 73560  
 45 gcaaacatca cctcagcag cgcaccacc aacacaccgt caaaagcccc acacacctca 73620  
 tccaccgccg cagcaaaaac cgggaacgcc ccataaagaa cagcaccat ccccaccgc 73680  
 tgcgaccctt gaccagaaaa caaaaacccc acacgccag aaccaccoga cacacacccc 73740  
 50 tcaacaacac cgggtgacgc ctggccgttg gacaccgcgg tgaggttgtt cagcagggcg 73800  
 tccgtgtcct ggccgagcac cactgcccgg tgcgcgaagg cgttacggga cgtggccagc 73860  
 55 gtcagccca cgtcggctgg gggcgtctcg ggccgggccc ccacgaacga gcgcagccgt 73920  
 tccgctggg cccgcaacgc ggcggtgtcc gtcgcccaca gcaccacgg cagcggctcg 73980  
 60 gcggcctcgg cggaggcggg gccgcccggc tcgcccgtgt cggcggctcg tacgcttcg 74040  
 ggtgccccct ccagcagac atggcagttg gtgccacca tgccgaacga gctgacgccg 74100  
 65 gccagcggca gcgcgccggc gccggccgcg ggccagtccg tcagggaccg ctggaccgcg 74160

ES 2 334 755 B2

aggttccact cgtccagggc aatgcggggg ttgggctgct cgtagttgag gctggccggg 74220  
 agctgtccgt gccggagcga cagggcgacc ttcagcagcc cgacgatccc ggcggcgccc 74280  
 5 tccaggtggc cgacgttggc cttcgcggag ccgacggcga cgggcccgtc ccggccgtcg 74340  
 gcggtgccc aaccgcgcc gagcgcggag 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 accccgccc agagggcgat ctcgctggcg 74760  
 25 ccgctgcgca ggctttcgca cgcaggtga acggcggtga ggccgatga ctgggcggtg 74820  
 tcgacggtaa ggctggggcc gcgcagccc agtgcgtagg agacgcggtt ggcgatgatg 74880  
 ctgcggtgca ggccggtcac ggaatgctgg gtgacggcgg aaagtccgcg ccggtgcagc 74940  
 30 agcgttgctt aatcgtccca catcgcgccg aagaacactc cggtaggggt gccgcgcaca 75000  
 ctctccgga ggattcccgc gtcctcaagg gcctcccagg cgagttcgag caccagtcgc 75060  
 35 tgctgcgggt ccatcatcgc cgcttcacgc ggggagatgc cgaagaatgc ggcgtcgaac 75120  
 ccgctgacct ggtcgagaaa agcaccgtgc cgggcccggc ccgtcaaagt atccgcgtcc 75180  
 40 caccggtcgt ggggcacctc gccgaccgcg ctacggcctt ccttgagcaa ctgccagaaa 75240  
 gcctgcgggt ccgggcctg ggaagtccg cacgccaatc cgacgacggc gatggcccc 75300  
 45 tcggaaatcg gaccgcttc ggtgatgcca ccggggacaa tcgacatgat tcccaacct 75360  
 cgctcttcgc aggcctcac agcacacgaa gggatatcga ggggatgggt caagagcgg 75420  
 gcccccgaa aatcccatac cgcacatgca ccactcgtcg tcaacactag gcgaggggtc 75480  
 50 ccccctccc acaccctat cgaccctgc tccccctac gtcagagagg ggttccgcgc 75540  
 ccggcccgc cccttccat cagccccgca aaggcattgc cgcagcgcg aaatagggga 75600  
 55 agcggcacag agacgtccc ccccgattgg ggtggcgcg ccggttcctt tttcccgcg 75660  
 gccggggagg gcgggaccgc accgccacgc cgcggcgga cgcacggccg ccccccgac 75720  
 60 aagggtccac gcgggcccgc cgcaccttc gcgtcccgc tgtgcgtccg tgcgtcccg 75780  
 tgtgccggga gccggccggg aatcaagagg ccgacgcctc cgggtgccc ggacctctgt 75840  
 65 gttcgggcac cggggacctg tgcgtacgga taccaggccc cagggggagg cgttcgtgc 75900

ES 2 334 755 B2

acggaccgcc gttggteagc tggetgetgg tgetgetgtg tacggggccc ggtgtgtact 75960  
 5 gcttggcgct ggcgcacagg gcgccgtccg gacagcgggc ggagaccgpc ggcgaggggc 76020  
 tgatggcgct cgggatggca gcgatggcgc tggcggcgtc cgcgggtggcc ccgccggcgt 76080  
 ggtggccgtg gctgttcacc gcggccttcg gggccgcggg cctgtgggca ctggtgcgac 76140  
 10 ggcactctga tcacgcggtg gggcggggg cgatggtgta catggcgctc 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 ggtgacggcc tccgcggtg 76440  
 ccgagccggc gctgcccag gggccggtga cgggcgggcc ggtgacggc gggccggtga 76500  
 ggcacgggcc ggtgacggc ggatccgca cgcgcggcg gccggtaacc gccgcgggtg 76560  
 25 cctggccggc cggcgtaactg cgcgcgtgcc ggtggtgat gggcatcggc atgctggcga 76620  
 tgetgetggc cgtgtgaget gcggcgaatg ccctccaagg ccgcaccgg ccgctcccc 76680  
 30 gctgcacccg accccctccg ggctgcacc ccgaccacc gggcctcacc cgggcaagat 76740  
 cgcgcgcctt gctttgttca catgtgtcac cgaggtggcg tgcgtcactt ccgatgcgtg 76800  
 35 cccgtaccaa ggagtagccg ccgctcata aggtaccgac atgatggtcc cgatcgcgt 76860  
 gatgattctc ggctgctgg ccgcggcgat ggcgccacgg ctgatggccc gttcggactg 76920  
 40 gcccgaccgc gagccggtgc tcgccctgtg ggtgtggcag tgcgtggtcg ccggtgtcct 76980  
 gctgtgctgc gtccctcgcga tgtcgtgag cgcggcccgc gcctgggagg ccgtccgcag 77040  
 45 cccggtgttc ggcttcgcgc cccgggtggt cgtcagggcg tacgcgtca accggtacgg 77100  
 gccgtgggcc ggagtgtgg ccctcctcct cgcgggcggt ggcgcctgga cggccgtcgc 77160  
 50 gctgaccgpc gaggtacgc cggcccgggc gcgccgccgg cagtgcggg ccgatctgct 77220  
 gcgccgggcc ccgcttatgc cgggcgagga gcccgccggg gagcggctgg tgggtgtgga 77280  
 gagtgagcgc ccggaggcat ggtggtgca gcgtgcctcg gcccaactgg tcatcaccac 77340  
 55 ctccggcttg cgacggctga aggatcgtca gctcgtatgc ttgatcgcct atgagcaggg 77400  
 ccacgtgcgg gcccggcacg atctcctgct ctactgctcc tcggcgctgg 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 B2

tcgcgtggac cgcttgctgg cccccgcgcc gcgcttcacc gccggccgcc ggetgcggat 77700  
 5 gaccgcgac gcgggcgctgg tccccgcggc accgctgctg gtgacgttca tcctggcct 77760  
 gaccgcgctg acgtaacacg ccggcgctcg cggggccacc tggcgtaggg tcgcgccatg 77820  
 10 tcgcacggcg tccgcgcgc ccttcctgc gcggccctgt tcctgatgct gctcgccctg 77880  
 gtcgtcctgc gctggggccc gtgctgtcg ctggacgcgg cggtcagcgg cgcgctgcac 77940  
 cggacggccg tcgcctcgcc gggctggacc cgggtgagcc gggtgctcag 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 cgtggtggc gggcgctctg 78240  
 25 ctgctgtggc tgetcgcggt gtacggggca cggcccggtt ggcggtggac ggcgcgggtg 78300  
 ctggtegtgc tctcctcgt cggcgtcggc tgcaccggg tgtttctggg ggtgcactgg 78360  
 ccgtcggacg tcctcggcgg gtggtgctg ggccglccc tgggtggccg gtcggccggg 78420  
 30 gcatacgccg tctgcgcgc cgggtggcg cgcgggaccg ttccggcgca cggcgcatga 78480  
 tggacgggat gacgacgacc agccgtatga ccacgatcaa ggggtgtctc ttcgacttct 78540  
 35 ccgggaccct gctgcgcac gagtccccgg agtccctggt 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 gccgccgagg tgetggcgga actgcaccgg cgcggcctcc 78900  
 50 ggatcggcgt gctcagcaat atcggctggg atctgcggcc ggtactgccc gccccaggcc 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 ggcgcccct gcggtgagcc gcgcgcagta 79380



ES 2 334 755 B2

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 cgaccaggtg 79920  
 20 accgtctcgg cgctcgccag gcggttcgag gtcaaggctc cgagtctgta ctgcacgtg 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 cctggaggtg 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 B2

<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 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 B2

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  
 35 Glu Gln Ala Leu Pro Leu Gly Val Met Ser Gln Leu Leu Arg Ser Ala  
 65 70 75 80  
 40 Pro Leu Asp Glu Pro Ala Thr Arg Arg Ala Glu Gln Leu Leu Arg Glu  
 85 90 95  
 45 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  
 50 Glu Thr Pro Leu Val Ile Thr Val Asp Asp Val His Gln Ala Asp Thr  
 130 135 140  
 55 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  
 60 Thr Pro Tyr Thr Asp Met Ser Arg Glu Pro His Val Gly His Leu Gly  
 180 185 190  
 65 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

ES 2 334 755 B2

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 B2

	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	Ala 580	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 610	Gln	Ala	Val	Phe	Ala 615	Ala	Leu	Gln	Ala	Gln 620	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 650	Gly	Phe	Leu	Ala	Ser 655	Ser			
	Ala	Met	Ala	Leu	Ala 660	Cys	Thr	Ala	Met 665	Gly	Lys	Asp	Thr	Glu 670	Ala	Ala			
30	Asp	Gln	Leu	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	Gly 710	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 735	Ala			
45	Ala	Ala	Glu	Val 740	Leu	Ile	Gln	Leu	Gly 745	Asp	Arg	Ala	Arg 750	Ala	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 825	Ala	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 B2

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  
 25 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*  
 30 <400> 5  
 35 Met Ser Leu Ser Thr Gly Ala Thr Ala Arg Thr Ala Ser Pro Lys Glu  
 1 5 10 15  
 40 Arg Ser Leu Trp Met Leu Asp Arg Leu Val Pro Asp Ala Gly Ala Asn  
 20 25 30  
 45 Asn Val Pro Ala Ala Leu Arg Ile Gly Gly Arg Leu Asp Arg Pro Ala  
 35 40 45  
 50 Leu Arg Thr Ala Leu Thr Ala Val Val Arg Arg His Asp Ala Leu Arg  
 50 55 60  
 55 Thr Val Phe His Ala Ala Asp Asp Thr Leu Thr Ala Ser Val Leu Ala  
 65 70 75 80  
 60 Pro Gly Gly Thr Asp Leu Asp Val Gln Glu Ile Thr Pro Ser Ala Asp  
 85 90 95  
 65 Gly Pro Gln Ala Ala Leu Thr Ala Phe Ala Ala Thr Pro Phe Ala Leu  
 100 105 110  
 70 Asp Gly Arg Pro Leu Ile Arg Val Gly Leu Leu Ala Asp Gly Asp Asp  
 115 120 125  
 75 Asp Val Leu Cys Phe Val Val His His Leu Val Phe Asp Thr Val Ser  
 130 135 140  
 80 Ala Gly Val Phe Thr Arg Ser Leu Ala Arg Ala Tyr Ala Arg Val Leu  
 145 150 155 160  
 85

ES 2 334 755 B2

	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					240
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 B2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 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 B2

<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 B2

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 B2

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 B2

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

ES 2 334 755 B2

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 B2

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  
 Asn Pro Leu Val Gln Arg Arg Val Pro Leu Ala Asp Leu Ala Asp Trp  
 260 265 270  
 25 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  
 Thr Gln Pro Met Val Ala Pro Thr Gly Arg Gly Leu Ala Ala Phe Leu  
 305 310 315 320  
 35 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  
 Phe Pro Gly Arg Asp Asp Arg Asp Asp Pro Ala Glu Arg Pro Pro Tyr  
 355 360 365  
 45 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 B2

<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 B2

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 B2

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  
 10 Val Phe Glu Val Leu Gly Ser Gln Pro Asp Arg Val His Gly Ser Leu  
 145 150 155 160  
 His Ser Pro Ala Cys Asp Gln Leu Pro Ser Cys Gly Ile Gly Gly His  
 165 170 175  
 15 Gly Ala Thr Val Asp Gly Ala Pro Leu Ser Asp Gly Phe His Thr Tyr  
 180 185 190  
 20 Ser Met Val Trp Thr Arg Asp Pro Asp Thr Val Thr Trp His Ile Asp  
 195 200 205  
 Ala Arg Pro Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Asp Thr Thr Pro Glu Gly  
 210 215 220  
 25 Trp Leu Phe Asn Gln Pro Ala His Leu Cys Leu Ala Ile Ile Ile Gly  
 225 230 235 240  
 30 Ser Pro Gly Gly Pro Val Pro Pro Gly Thr Pro Asp Pro Ala Ala Phe  
 245 250 255  
 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 B2

	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
60			355					360					365			
	Val	Arg	Thr	Glu	Ile	Glu	Ala	Met	Pro	Ala	Pro	Ala	Asp	Thr	Val	Pro
		370					375					380				
65	Ser	Leu	Val	Arg	Leu	Leu	Ser									
						385		390								

ES 2 334 755 B2

<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 B2

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 B2

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  
 10 Ala His Ile Glu His His Trp Thr Asp Leu Arg Pro Thr Gly Pro Ala  
 50 55 60  
 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  
 Gln Leu Ser Ala Ser Leu Phe Asn Phe Leu Val Asp Glu Val Pro Glu  
 305 310 315 320  
 65

ES 2 334 755 B2

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 B2

	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
						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
							215					220				
	Val	Gln	Gly	Ile	Glu	Leu	Val	Arg	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Gly	Glu	Val
						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
							295					300				
65	Leu	Ala	Glu	Thr	Ile	Asp	Trp	Tyr	Arg	Thr	His	Arg	Glu	Trp	Trp	Glu
						310					315					320

ES 2 334 755 B2

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 B2

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 B2

	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 B2

<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

20 Val Tyr Leu Gln Leu Leu Leu Glu Glu His Gly Phe Glu Val Val Asn  
35 40 45

25 Leu Gly Ala Cys Val Pro Asp Glu Leu Leu Val Ala Glu Cys Leu Asp  
50 55 60

30 Arg Ala Pro Asp Met Val Val Ile Ser Ser Val Asn Gly His Gly Tyr  
65 70 75 80

35 Gln Asp Gly Leu Arg Val Ile Ala Gln Leu Arg Arg Arg Pro Pro Leu  
85 90 95

40 Ala Arg Thr Arg Met Val Ile Gly Gly Lys Leu Gly Ile Ser Gly Ala  
100 105 110

45 Arg Asp Gly Leu Arg Ala Asp Arg Leu Leu Asp Ala Gly Phe Asp Ala  
115 120 125

50 Val Phe Pro Asp Gly Pro Asp Ala Val Pro Glu Phe Glu Arg Tyr Leu  
130 135 140

55 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

60 Asp Ala Thr Gly Leu Asp Asp Glu Leu Ala Glu Glu Arg Arg Tyr Val  
20 25 30

65 Ala Leu Cys Arg Ser Ala Met Thr Arg Gln Val Glu Asp Ala Gly Leu

ES 2 334 755 B2

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



ES 2 334 755 B2

	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 B2

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  
 35 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 B2

<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 B2

<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 B2

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 B2

Arg Leu Ala Ala Pro Pro Pro Gly Leu Pro Gly Thr Ala Leu Arg Pro  
 145 150 155 160  
 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  
 15 195 200 205  
 Val Gly Cys Ser Ala Ala Ala Thr Ala Ala Trp Leu Gly Pro Asp Glu  
 210 215 220  
 20 Pro Thr Asp Pro Asp His Pro Ser Val Arg Phe Leu Thr Ala Thr Gln  
 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  
 275 280 285  
 30 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  
 40 His Tyr Leu Trp Gln Tyr Asp Ala Gly Ser His Phe Met Ser Thr Leu  
 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  
 50 Asp Ala Val Thr Arg Ile Ala Arg Trp Leu Gly Glu Arg Gln Gln Pro  
 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  
 60 Glu Thr Val Arg Arg Ala Val Arg Trp Val Leu Arg Asn Gln His Asp  
 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 B2

Ala Val Arg Ile Leu Leu Asp Thr Arg Ala Glu Gly Asp Gln Glu Ala  
450 455 460

5 Val Arg Ala Ala Leu Arg Gly Arg Asp His Leu Leu Arg His Gly Pro  
465 470 475 480

10 Gly Asp Arg His Pro Pro Leu Trp Ile Gly Lys Glu Leu Tyr Thr Pro  
485 490 495

Ala His Ile Val Arg Ala Ala Val Leu Gly Ala Leu Leu Ala Ala Gln  
500 505 510

15 Arg Leu Asp  
515

20 <210> 28  
<211> 300  
<212> PRT  
<213> *Streptomyces lydicus*

25 <400> 28

30 Met Thr Thr Val Asp Gly Pro Arg Pro Ala Pro Gly Lys Asp Phe Met  
1 5 10 15

Ser Glu Arg Thr Ala His Arg Pro Pro Pro Ala Pro Asp Arg Trp Arg  
20 25 30

35 Val Ile Trp Gln Asp Thr Phe Asp Gly Asp Ala Gly Ala Pro Pro Asp  
35 40 45

40 Pro Glu Arg Trp Arg Ala Val Thr Gly Ser Pro Phe Gly Ala Gly Val  
50 55 60

Glu Glu His Thr Asp Asp Pro Gly His Leu Ala Leu Asp Gly Asp Gly  
65 70 75 80

45 His Leu Arg Leu Thr Ala Thr Tyr Glu Ala Gly Thr Gly Pro Asp Gly  
85 90 95

50 Thr Glu Gly Arg Tyr Arg Ala Ala Trp Ile Glu Thr Arg Arg Glu Asp  
100 105 110

Phe Val Pro Arg Pro Gly Gly Ala Leu Arg Ile Glu Ala Arg Val Arg  
115 120 125

55 Thr Ala Pro Gly Ser Gly Leu Asp Cys Ala Met Trp Ala Trp Gly Thr  
130 135 140

60 Gln Leu Arg His Arg Gly Asp Glu Asp Pro Val Gln Ala Trp Tyr Arg  
145 150 155 160

Ala Gly Glu Ile Asp Val Phe Glu Val Leu Gly Ser Glu Pro Asp Ser  
165 170 175

65 Val Trp Gly Ala Val His Ser Pro Glu Cys His Gln Ile Pro Ser Leu





ES 2 334 755 B2

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  
 20 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  
 1 5 10 15  
 40 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  
 60 Asp Phe Asp Ala Gly Phe Phe Gly Ile Ser Pro Arg Glu Ala Leu Ala  
 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 B2

	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 165	Glu	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 195	Asp	Thr	Ala	Cys	Ser 200	Ser	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 230	Ser	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 290	Val	Arg	Gly	Ser	Ala	Val 295	Asn	Gln	Asp	Gly	Ala 300	Ser	Asn	Gly	Leu			
	Thr 305	Ala	Pro	Asn	Gly 310	Pro	Ala	Gln	Glu	Arg	Val 315	Ile	Arg	Gln	Ala	Leu 320			
40	Ala	Gln	Ala	Arg	Leu 325	Thr	Cys	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 355	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 390	Val	Leu	Ala	Leu	Arg	His 395	Gly	Val	Leu	Pro	Arg 400			
	Thr	Leu	His	Val 405	Asp	Arg	Pro	Ser	Arg	His 410	Val	Asp	Trp	Ser	Ala 415	Gly			
60	Ala	Val	Ser	Leu 420	Leu	Thr	Glu	Gln	Val 425	Pro	Trp	Pro	Glu	Thr 430	Gly	Arg			
65	Pro	Arg	Arg 435	Ala	Gly	Val	Ser	Ser 440	Phe	Gly	Val	Ser	Gly 445	Thr	Asn	Ala			

ES 2 334 755 B2

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 B2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 B2

	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 B2

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 B2

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 B2

	1985				1990					1995					2000	
5	Val	Pro	Glu	Asp	Val	Glu	Ala	Phe	Leu	Gly	Asn	Gly	Ser	Ala	Gly	Ser
					2005					2010					2015	
	Ile	Ala	Ser	Gly	Arg	Val	Ser	Tyr	Ala	Leu	Gly	Leu	Glu	Gly	Pro	Ala
				2020					2025					2030		
10	Val	Thr	Val	Asp	Thr	Ala	Cys	Ser	Ser	Ser	Leu	Val	Ala	Leu	His	Leu
			2035					2040					2045			
15	Ala	Ala	Gln	Ala	Leu	Arg	Ser	Gly	Glu	Cys	Thr	Leu	Ala	Leu	Ala	Gly
			2050				2055					2060				
	Gly	Ala	Thr	Val	Met	Ala	Thr	Pro	Gly	Thr	Phe	Val	Gly	Phe	Ser	Arg
	2065					2070					2075					2080
20	Gln	Arg	Gly	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Arg	Cys	Lys	Ala	Phe	Ala	Asp	Gly
					2085					2090					2095	
25	Ala	Asp	Gly	Thr	Gly	Trp	Gly	Glu	Gly	Val	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Glu
				2100					2105						2110	
	Arg	Leu	Ser	Asp	Ala	Arg	Arg	Asn	Gly	His	Pro	Val	Leu	Ala	Val	Val
			2115					2120					2125			
30	Arg	Gly	Ser	Ala	Val	Asn	Gln	Asp	Gly	Ala	Ser	Asn	Gly	Leu	Thr	Ala
			2130				2135						2140			
35	Pro	Asn	Gly	Pro	Ala	Gln	Gln	Arg	Val	Ile	Arg	Gln	Ala	Leu	Asp	His
	2145					2150					2155				2160	
	Ala	Arg	Leu	Gly	Pro	Ala	Asp	Val	Asp	Ala	Val	Glu	Gly	His	Gly	Thr
				2165						2170					2175	
40	Gly	Thr	Thr	Leu	Gly	Asp	Pro	Ile	Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Leu	Ala	Thr
				2180					2185					2190		
45	Tyr	Gly	Gln	Arg	Pro	Glu	Asp	Gln	His	Pro	Leu	Trp	Leu	Gly	Ser	Leu
			2195					2200					2205			
	Lys	Ser	Asn	Met	Gly	His	Thr	Gln	Ala	Ala	Ala	Gly	Val	Gly	Gly	Val
	2210						2215					2220				
50	Met	Lys	Met	Val	Leu	Ala	Leu	Arg	His	Gly	Val	Leu	Pro	Arg	Thr	Leu
	2225					2230					2235				2240	
55	His	Val	Asp	Arg	Pro	Ser	Arg	His	Val	Asp	Trp	Ser	Ala	Gly	Ala	Val
				2245						2250					2255	
	Ser	Leu	Leu	Thr	Glu	Gln	Val	Pro	Trp	Pro	Glu	Thr	Gly	Arg	Pro	Arg
				2260					2265					2270		
60	Arg	Ala	Gly	Val	Ser	Ser	Phe	Gly	Ile	Ser	Gly	Thr	Asn	Ala	His	Val
			2275					2280					2285			
65	Ile	Leu	Glu	Gln	Pro	Ala	Pro	Val	Ala	Met	Gly	Ala	Gly	Ser	Asp	Thr
	2290						2295					2300				

ES 2 334 755 B2

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 B2

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

Glu Gln Leu Ala Asp Pro Glu Tyr Trp Val Arg His Ala Arg Glu Ala  
 10 2645 2650 2655

Val Arg Phe Ala Asp Gln Val Arg Thr Leu Ala Gly Arg Gly Val Thr  
 2660 2665 2670

15 Thr Phe Val Glu Val Gly Pro Asp Ala Val Leu Thr Ala Met Ala Arg  
 2675 2680 2685

Glu Ser Arg Ser Ala Asp Ala Val Ala Val Ala Ser Leu Arg Arg Asp  
 20 2690 2695 2700

Arg Pro Glu Cys Arg Ala Val Ala Thr Ala Leu Ala Glu Leu His Val  
 2705 2710 2715 2720

25 Gly Gly Val Arg Val Asp Trp Gln Gly Val Phe Ala Asp Thr Gly Ala  
 2725 2730 2735

Arg Arg Val Glu Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln Arg Asp Arg Tyr Trp  
 30 2740 2745 2750

Leu Arg Ser Gly Pro Ser Ala Ala Gly Ala Arg Ala Ala Arg Ser Ala  
 2755 2760 2765

35 Thr Pro Asn Ala Pro Ala Pro Val Arg Pro Asp Gly Ala Pro Glu Asp  
 2770 2775 2780

Arg Phe Trp Arg Ala Val Ala Asp Arg Asp Leu Gly Ala Leu Ala Thr  
 40 2785 2790 2795 2800

Leu Leu Asp Val Asp Ser Ala Arg Glu Glu Pro Ser Leu Lys Ala Val  
 2805 2810 2815

45 Leu Ala Leu Leu Ser Asp Trp Arg Asp Gly Arg Ala Glu Val Pro Ala  
 2820 2825 2830

Ala Ala Gly Pro Gly Asp Ala Glu Pro Gly Ala Asp Trp Phe His Arg  
 50 2835 2840 2845

Leu Ala Trp His Pro Leu Thr Asp Arg Ala Thr Ala Pro Ala Pro Thr  
 2850 2855 2860

55 Gly Thr Trp Leu Val Val Ala Pro Ala Arg Arg Pro Asp Asp Ala Leu  
 2865 2870 2875 2880

Val Ala Ala Thr Val Ala Ala Leu Glu Glu Gly Gly Ala Glu Val Val  
 60 2885 2890 2895

Leu Val Glu Pro Ala Gly Glu Ala Gly Asn Glu Ala Asp Asp Thr Asp  
 2900 2905 2910

65 Gly Asp Arg Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ser Leu Ala Asp Arg Leu His



ES 2 334 755 B2

5                   3220                                   3225                                   3230  
 Phe Val Val Cys Ser Ser Ala Ala Gly Thr Trp Gly Ala Glu Gly Gln  
                   3235                                   3240                                   3245  
 Ala Ala Ala Ala Ala Ala Asp Ala His Leu Ser Ala Trp Ala Ala Arg  
                   3250                                   3255                                   3260  
 10 Arg Arg Glu Ser Gly Leu Pro Val Thr Val Val Ala Trp Gly Pro Trp  
       3265                                   3270                                   3275                                   3280  
 Ala Gly Asn Asp Pro Thr Asp Gly Ala Ala Thr Gly Asp Gly Leu Thr  
 15                                   3285                                   3290                                   3295  
 Pro Leu Pro Pro Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu His Arg Ile Leu Asp  
                   3300                                   3305                                   3310  
 20 Ala Gly Gly Gly Thr Asp Arg Ile Val Ala Asp Val Asp Trp Glu Arg  
                   3315                                   3320                                   3325  
 Tyr Val Ala Gly Cys Pro Ala Gly Arg Ile Ser Pro Leu Phe Arg Glu  
 25                   3330                                   3335                                   3340  
 Leu Pro Pro Val Gln Ala Ala Leu Ala Ala His Ala Ala Pro Tyr Gly  
       3345                                   3350                                   3355                                   3360  
 30 Arg Asp Gly Asp Ala Pro Gly Gln Ala Thr Gly Pro Gly Asp Trp Thr  
                   3365                                   3370                                   3375  
 Pro Glu Glu Leu Arg Arg Arg Leu Ala Gly Leu Pro Ala Asp Gln Arg  
 35                   3380                                   3385                                   3390  
 Pro Ala Leu Leu Leu Glu Leu Val Arg Ala Arg Ser Ala Thr Val Leu  
                   3395                                   3400                                   3405  
 40 Gly His Ala Asp Pro Arg Ser Val Gly Ala Asp Asp Asp Phe Leu Asp  
                   3410                                   3415                                   3420  
 Ile Gly Phe Ala Ser Met Thr Ala Val Glu Leu Arg Asn Gln Leu Val  
 45        3425                                   3430                                   3435                                   3440  
 Ala Asp Thr Gly Val Glu Leu Pro Pro Thr Leu Ile Tyr Asp Cys Pro  
                   3445                                   3450                                   3455  
 50 Thr Pro Ala Ala Leu Ala Thr Tyr Leu Leu Glu Glu Val Gln Gln Leu  
                   3460                                   3465                                   3470  
 55 Lys Glu Pro Val Ser  
                   3475

<210> 31

<211> 3509

<212> PRT

<213> *Streptomyces lydicus*

65

ES 2 334 755 B2

<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  
 15 Asp His Glu Pro Ile Ala Ile Val Ala Met Ser Cys Arg Phe Pro Gly  
 50 55 60  
 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 B2

	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 340	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 B2

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  
 Pro Gln Ala Gly Ser Val Pro Phe Tyr Ser Thr Val Glu Asn Ala Phe  
 40 805 810 815  
 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  
 Ala Glu Leu Tyr Val Ala Gly Val Pro Val Asp Trp Thr Pro Phe Leu  
 60 900 905 910  
 Ala Gly Glu Gly Ile Arg Arg Val Asp Leu Pro Thr Tyr Ala Phe Gln  
 915 920 925  
 65



ES 2 334 755 B2

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 B2

	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	
	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	
	Thr Val Ile His Ala Ala	1345	Ala Phe Ile Glu Leu Ala	1350	Ala Ala Leu Thr Glu	1360	
25	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	
	Val Leu Phe Ser Ser Ile	1395	Ala Gly Val Trp Gly Ser	1400	Gly Asp His Gly	1405	
35	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	1440
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	1520
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 B2

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 B2

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

ES 2 334 755 B2

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 B2

	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
50	2690					2695						2700				
	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 B2

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 B2

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 B2

3395 3400 3405

5 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

15 Thr Ala Pro Asp Ala Gly Ala Pro Gly Asp Pro Thr Pro Asp Asp Gly  
 3460 3465 3470

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

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

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  
 60 100 105 110

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 B2

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 B2

	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 585	Ala	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 B2

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  
 Val Arg Phe Ala Asp Gln Ile Ser Trp Leu Glu Asn Ala Gly Val Ser  
 10 805 810 815  
 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  
 Gly Phe Ala Glu Asp Arg Ala Val Ala Lys Ala Leu Ala Glu Leu His  
 20 850 855 860  
 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  
 Arg His Trp Leu Pro Asp Leu Glu Lys Ser Ala Asn Thr Glu Lys Ala  
 30 900 905 910  
 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  
 Ser Leu Ala Glu Arg Val Ala Ala Ala Pro Arg Glu Asp Ala Glu Arg  
 40 945 950 955 960  
 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  
 Cys Asp Ser Leu Met Ala Val Glu Leu Cys Ser Arg Leu Gly Asp Ala  
 50 995 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  
 Leu Glu Pro Val Thr Glu Thr Ala Ala Gly Asp Thr Val Val Pro Gln  
 60 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 B2

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 B2

	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 1425	Met Ala Leu Arg 1430	Gln Gly Val Leu Pro Arg 1435 1440
15	Thr Leu His Val Asp Ala 1445	Pro Ser Pro His Val 1450	Asp Trp Ser Ala Gly 1455
	Ala Val Glu Leu Leu Thr 1460	Glu Glu Arg Glu Trp 1465	Pro Ser Glu Ala Gly 1470
20	Arg Val Arg Arg Ala Gly 1475	Val Ser Ser Phe Gly 1480	Val Ser Gly Thr Asn 1485
25	Ala His Ala Ile Ile Glu 1490	Gln Ala Pro Ala Ala 1495	Glu Ala Glu Glu Met 1500
	Pro Ala Val Asp Ala Pro 1505	His Ser Asp Glu Leu 1510	Ala Ala Ser Ala Ser 1515 1520
30	Val Val Val Pro Trp Val 1525	Val Ser Gly Arg Gly 1530	Glu Gly Ala Leu Arg 1535
35	Ala Gln Ala Glu Arg Leu 1540	Arg Ser Phe Val Glu 1545	Ala Arg Pro Glu Leu 1550
	Gly Pro Val Glu Val Gly 1555	Arg Ser Leu Ala Val 1560	Ser Arg Ser Ala Phe 1565
40	Glu Arg Arg Ala Val Val 1570	Leu Gly Ala Asp Arg 1575	Gly Ala Leu Leu Gly 1580
45	Ala Leu Gly Ala Leu Ser 1585	Ala Gly Arg Glu Ala 1590	Ala Gly Val Val Glu 1595 1600
	Gly Ala Val Arg Glu Val 1605	Gly Arg Thr Val Leu 1610	Val Phe Pro Gly Gln 1615
50	Gly Ser Gln Trp Val Gly 1620	Met Gly Ala Glu Leu 1625	Ile Ala Ser Ser Pro 1630
55	Ala Phe Ala Glu Ser Met 1635	Arg Arg Cys Ala Glu 1640	Ala Leu Ala Pro Phe 1645
	Val Asp Trp Asp Leu Leu 1650	Glu Val Val Ser Glu 1655	Gly Arg Gly Leu Asp 1660
60	Arg Val Asp Val Val Gln 1665	Pro Val Thr Trp Ala 1670	Val Met Val Ser Leu 1675 1680
65	Ala Glu Leu Trp Arg Ser 1685	Val Gly Val Val Pro 1690	Asp Gly Val Val Gly 1695

ES 2 334 755 B2

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 B2

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

Glu Ser Asp Ala Ala Val Met Gly Val Val Ala Ala Leu Glu Glu Arg  
 2050 2055 2060

15 Gly Val Glu Val Arg Arg Val Val Ile Glu Gly Ala Ala Ala Gly Arg  
 2065 2070 2075 2080

20 Ser Glu Val Ala Asp Gln Leu Arg Ala Val Val Thr Asp Asp Val Ser  
 2085 2090 2095

Gly Val Ala Glu Asp Pro Gly Thr Gly Val Gly Val Val Gly Val Val  
 2100 2105 2110

25 Ser Leu Leu Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ala Val Ser Ala Val Val Leu  
 2115 2120 2125

30 Val Gln Ala Leu Gly Glu Val Gly Val Glu Ala Pro Leu Trp Val Val  
 2130 2135 2140

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

35 Val Gln Ser Gln Val Trp Gly Val Gly Arg Val Ala Ala Leu Glu Leu  
 2165 2170 2175

40 Pro Glu Arg Trp Gly Gly Leu Val Asp Val Pro Glu Gly Trp Asp Ser  
 2180 2185 2190

Arg Ala Gly Ala Gly Leu Cys Ala Leu Leu Gly Gly Ala Leu Ala Gly  
 2195 2200 2205

45 Glu Asp Gln Val Ala Leu Arg Ser Ser Gly Val Trp Val Arg Arg Val  
 2210 2215 2220

50 Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Val Trp Cys Pro Arg Gly  
 2225 2230 2235 2240

Thr Val Leu Val Thr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Gly Arg Arg Val Ala  
 2245 2250 2255

55 Leu Trp Ala Ala Arg Arg Gly Ala Glu Arg Val Val Leu Ala Ser Arg  
 2260 2265 2270

60 Ser Gly Ala Gly Ala Ser Gly Leu Glu Ser Val Glu Ala Glu Phe Ala  
 2275 2280 2285

Ala Leu Gly Val Glu Leu Glu Val Ala Ala Cys Asp Val Ala Asp Arg  
 2290 2295 2300

65 Gly Ala Val Ala Glu Leu Leu Gly Ser Leu Pro Gly Leu Ser Ala Val



ES 2 334 755 B2

	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 B2

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 B2

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 B2

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 Glu 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 B2

	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													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									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							
	Val	Leu	Val	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Ala	Leu	Gly	Arg	Arg	Val	Ala	Leu				
			3810						3815				3820							
60	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 B2

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 B2

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  
 30 Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Ser Trp Glu Ala Phe Glu Arg Ala  
 4290 4295 4300  
 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 B2

	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 B2

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 B2

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

ES 2 334 755 B2

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 B2

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  
 50 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 B2

5	Glu	Val	Gln	Gly	Asn	Arg	Ala	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Leu	Asp	Ser	Leu			
			6035					6040					6045						
	Thr	Ala	Val	Glu	Leu	Arg	Asn	Arg	Leu	Lys	Arg	Ala	Thr	Gly	Leu	Arg			
		6050					6055					6060							
10	Leu	Ala	Pro	Thr	Leu	Val	Phe	Asp	Tyr	Pro	Thr	Pro	Val	Ala	Leu	Ala			
	6065				6070						6075					6080			
	Gln	Arg	Leu	Arg	Thr	Glu	Leu	Val	Pro	Asp	Gly	Pro	Glu	Asn	Glu	Pro			
15					6085					6090					6095				
	Ala	Val	Leu	Ala	Asp	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Ala	Ala	Leu	Ser	Asp	Val			
			6100						6105					6110					
20	Ala	Ser	Asp	Asp	Ser	Val	Arg	Asp	Lys	Val	Ala	Ala	Arg	Leu	Gln	Ala			
			6115					6120					6125						
	Leu	Leu	Trp	Arg	Trp	Glu	Asp	Ser	Arg	Ser	Ala	Gly	Ser	Glu	Gln	Gln			
25		6130				6135						6140							
	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Gln	Glu	Phe	Asp	Pro	Ser	Ser	Asp	Glu	Glu	Met			
	6145				6150					6155					6160				
30	Phe	Ala	Leu	Ile	Asp	Glu	Glu	Phe	Gly	Asp	Leu								
					6165					6170									
35	<210>	33																	
	<211>	246																	
	<212>	PRT																	
	<213>	<i>Streptomyces lydicus</i>																	
40	<400>	33																	
45	Val	His	Gly	Pro	Pro	Leu	Val	Ser	Trp	Leu	Leu	Val	Leu	Leu	Cys	Thr			
	1				5					10					15				
	Gly	Ala	Gly	Val	Tyr	Cys	Leu	Ala	Leu	Ala	His	Arg	Ala	Pro	Ser	Gly			
			20						25				30						
50	Gln	Arg	Ala	Glu	Thr	Arg	Gly	Glu	Gly	Leu	Met	Ala	Leu	Gly	Met	Ala			
			35					40					45						
	Ala	Met	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Pro	Ala	Trp	Trp	Pro			
55		50					55					60							
	Trp	Leu	Phe	Thr	Ala	Ala	Phe	Gly	Ala	Ala	Gly	Leu	Trp	Ala	Leu	Val			
	65				70						75				80				
60	Arg	Arg	His	Leu	His	His	Ala	Val	Gly	Ala	Gly	Ala	Met	Val	Tyr	Met			
				85						90					95				
	Ala	Leu	Val	Met	Val	Gly	Pro	Ser	Gly	Ala	Met	Asp	His	Met	Arg	His			
65			100						105					110					

ES 2 334 755 B2

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

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

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

ES 2 334 755 B2

	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 B2

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  
 65 70 75 80  
 60 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 B2

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 B2

<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 B2

<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  
 Met Thr Ala Gly Thr Phe Thr His Glu Ala Gly Pro Ala Gly Thr Val  
 115 120 125  
 30 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 B2

<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**

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

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.