



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

04-62913

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Agonista del receptor 2 del factor de liberación de corticotropina.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07K 14/00 - A61K 38/00

71. SOLICITANTE the procter & gamble company

DOMICILIO Cincinnati Ohio - Estados Unidos de America

74. APODERADO Jimenez Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C., Junio 28 - 2004

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **THE PROCTER & GAMBLE
COMPANY**

Dirección: One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, Estados
Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Ohio, Estados
Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/01451 Fecha Enero 16, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/062268 A2 Fecha Julio 31, 2003

6 TÍTULO (54) AGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE LIBERACIÓN DE
CORTICOTROPINA

7 Clasificación Internacional (51)

C07K 14/00

A61K 38/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

Estados Unidos

Estados Unidos

Estados Unidos

(32) Fecha

Enero 16, 2002

Abril 29, 2002

Junio 14, 2002

Septiembre 19, 2002

(31) Número de Solicitud

60/349,117

60/376,337

60/388,895

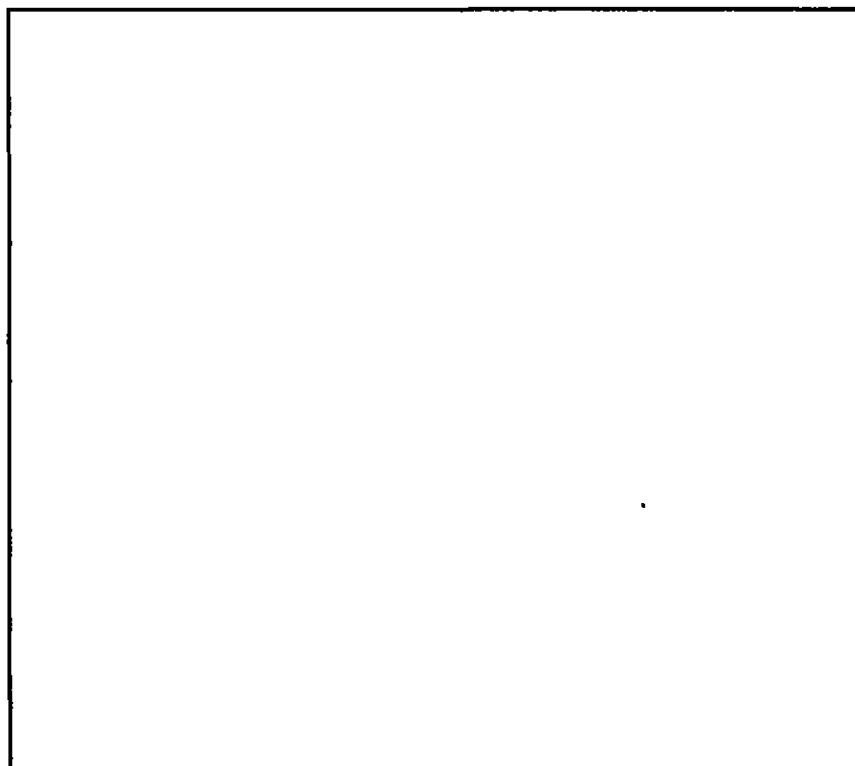
60/411,988

9 Comprobante de pago No. 04 - 48,042

Fecha Junio 16, 2004

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 15.698
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 15.698
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2689/PCT

2689

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 48,042
FECHA : JUNIO 16 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y CIENCIA
Radicacion : 04652913 C3303333 Folios: 431
Fecha (USD): 2004-07-01 15:30:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

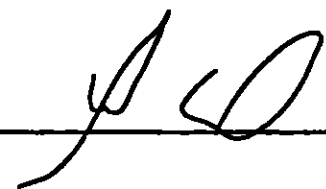
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4039645	15/06/2004	10,320,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

ISFORT, Robert Joseph /

(2395 Resor Road, Fairfield, Ohio, 45104 Estados Unidos de América);

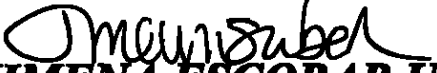
2.)

MAZUR, Wieslaw Adam /

(3680 Emery Lake Lane, Mason, Ohio, 45040 Estados Unidos de América);

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"AGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE LIBERACIÓN DE CORTICOTROPINA"**.

Clase: C07K 14/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN DE LA INVENCION

Los derivados del factor de liberación de corticotropina aislados y ácidos nucleicos que lo codifican son eficaces en el tratamiento de .
5 trastornos modulados por el receptor 2 del factor de liberación de corticotropina, como lo es la distrofia muscular.

AG NISTAS DEL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE LIBERACIÓN DE
CORTICOTROPINA

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se relaciona con el uso de novedosos péptidos y ácidos nucleicos que los codifican, para el tratamiento de trastornos modulados por el CRF₂R.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Crfr y ligandos

A la fecha se han identificado por lo menos dos receptores del factor de liberación de corticotropina (CRF por sus siglas en inglés) (CRF₁R y
15 CRF₂R) que pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteína G (GPCR por sus siglas en inglés). La activación de agonistas del CRF₁R o del CRF₂R da lugar a la activación G_{αs} de la adenilatociclase. La adenilatociclase cataliza la formación del AMPc, el cual a su vez tiene múltiples efectos, entre los que se incluyen la activación de la proteína cinasa A, la liberación de
20 calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (cinasa MAP). En otros estudios, el aumento en la síntesis de inositol trifosfato intracelular posterior a la activación de agonistas de receptores del CFR, sugiere que los CRFRs también se acoplan a G_{αq}.

El CRF₁R y el CRF₂R se han clonado a partir de humanos, ratas, ratones, pollos, vacas, bagres, ranas y ovejas. Tanto el CRF₁R como el CRF₂R tienen patrones de distribución únicos. En los seres humanos se han clonado tres isoformas del receptor del CRF₂R, alfa, beta y gama. En ratas se han identificado los homólogos alfa y beta del CRF₂R.

Se conocen varios ligandos/agonistas de los CRFRs e incluyen factor de liberación de corticotropina (u hormona CRF, CRH), urocortina I, urocortina II (o péptido relacionado con la estrescopina), urocortina III (o estrescopina), urotensina I, sauvagina y otros péptidos relacionados. El factor de liberación de corticotropina se une a los CRF₁R y CRF₂R y los activa. El CRF es un importante modulador de las respuestas del organismo al estrés. Este péptido de 41 aminoácidos gobierna un conjunto de procesos neuronales, endocrinos e inmunitarios como regulador primario del eje hormonal hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (o eje HPA, por sus siglas en inglés). Por otra parte, existe considerable homología de secuencia entre todos los ligandos del CRFR conocidos. También se han identificado dos ligandos del CRF₂R selectivos, urocortina II (o péptido relacionado con estrescopina) y urocortina III (estrescopina). Estos péptidos se han identificado a partir de varias especies de mamíferos y peces.

Los receptores del CRF pueden distinguirse, farmacológicamente, de los no CRFR por medio del uso de los agonistas y antagonistas, que son selectivos del receptor. Estos agonistas y antagonistas selectivos, junto con los ratones knockout (ratones con una modificación génica específica) en el CRFR,

han sido útiles para determinar cuál de los receptores del CRF efectúa la mediación de una respuesta biológica específica.

La función del CRF_1R está perfectamente establecida. Los ratones en los que se ha extirpado el gen CRF_1R (knockout en el CRF_1R) muestran un deterioro en la respuesta al estrés y una reducción en el comportamiento relacionado con la ansiedad. El CRF_1R es el principal mediador del eje HPA. Específicamente, el CRF que se libera del hipotálamo y se transporta a la pituitaria anterior a través del sistema portal hipotalámico-hipofisial, interactúa con el CRF_1R presente en las células localizadas en la pituitaria anterior. La activación del agonista del CRF_1R da lugar a la liberación de la ACTH a partir de las células de la hipófisis anterior hacia la circulación sistémica. La ACTH liberada se une al receptor de la ACTH presente en las células ubicadas en la corteza suprarrenal dando como resultado la liberación de hormonas suprarrenales que incluyen a los corticosteroides. Los corticosteroides median muchos efectos que incluyen, en forma enunciativa, la supresión del sistema inmunitario por medio de un mecanismo que involucra la atrofia del timo y del vaso. Esta activación del CRF_1R indirectamente da como resultado la subregulación del sistema inmunitario por medio de la activación del eje HPA.

La función del CRF_2R no está tan bien establecida. Los ratones a los que se ha extraído el gen CRF_2R (knockout en el CRF_2R) muestran, después de la estimulación con urocortina, una reducción o deterioro en la ingesta de alimentos y ausencia de vasodilatación, pero una respuesta normal

al estrés. Los experimentos con CRF₂R demuestran que el CRF₂R es responsable de los efectos hipotensores/vasodilatadores de los agonistas del CRFR y de la reducción en la ingesta de alimentos observada durante el tratamiento de los ratones con agonistas del CRFR.

5

ATROFIA E HIPERTROFIA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Por otra parte, el CRF₂R está implicado en la modulación de la atrofia atrofia musculoesquelética y la inducción de hipertrofia. El músculo
10 esquelético es un tejido plástico que fácilmente se adapta a los cambios, ya sea en la demanda fisiológica de trabajo o por necesidad metabólica. La hipertrofia se refiere a un aumento en la masa del músculo esquelético, en tanto que la atrofia musculoesquelética se refiere a una disminución en dicha masa. La atrofia musculoesquelética aguda puede remontarse a una variedad
15 de causas que incluyen, en forma enunciativa: la falta de uso como consecuencia de una cirugía, reposo en cama, o huesos fracturados; la desnervación/daño a los nervios debido a una lesión en la médula espinal, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas; el uso de glucocorticoides para tratar condiciones medicas no relacionadas, la sepsis
20 debida a infección o a otras causas; la limitación de nutrientes por enfermedad o falta de alimentos; y los viajes espaciales. La atrofia musculoesquelética se presenta por medio de procesos biológicos normales; no obstante, en ciertas situaciones médicas este proceso biológico normal da

como resultado un nivel de debilidad en la atrofia muscular. Por ejemplo, la atrofia musculoesquelética aguda presenta una importante limitación en la rehabilitación de pacientes después de un período de inmovilización, que incluye, en forma enunciativa, la que acompaña a un procedimiento ortopédico. En estos casos, el período de rehabilitación necesario para revertir la atrofia musculoesquelética es con frecuencia bastante más largo que el período de tiempo necesario para reparar la lesión original. Esta atrofia aguda causada por falta de uso es un problema particular en los ancianos - quienes padecen ya de importantes deficiencias en la masa y función muscular relacionadas con la edad - debido a que esta atrofia puede llevarlos a una incapacidad permanente y a una muerte prematura.

La atrofia musculoesquelética también puede originarse a partir de trastornos crónicos, por ejemplo, la caquexia por cáncer, la inflamación crónica, la caquexia por SIDA, la enfermedad obstructivo-pulmonar crónica (COPD, por sus siglas en inglés), la insuficiencia cardíaca congestiva, los trastornos genéticos, como por ejemplo las distrofias musculares, las enfermedades neurodegenerativas y la sarcopenia (pérdida muscular asociada con la edad). En estas condiciones crónicas, la atrofia musculoesquelética puede llevar a la prematura pérdida de movilidad, aumentando así el porcentaje de morbilidad relacionada con esta enfermedad.

Se sabe poco con respecto a los procesos moleculares que controlan la atrofia o la hipertrofia del músculo esquelético. En tanto que la

activación que inicia la atrofia musculoesquelética es diferente para los
 diversos eventos iniciadores de la atrofia, en la fibra musculoesquelética
 afectada se presentan cambios bioquímicos comunes que incluyen una
 disminución en la síntesis de proteínas, un aumento en la degradación
 5 proteínica y cambios en las isoenzimas proteínicas de enzimas tanto
 contráctiles como metabólicas características de un cambio de la fibra de
 lento (metabolismo muy oxidante/isoformas proteínicas de contracción lenta)
 a rápido (metabolismo muy glicolítico/isoformas proteínicas de rápida
 contracción). Algunos cambios adicionales que se presentan en el músculo
 10 esquelético incluyen la pérdida de vasculatura y la remodelación de la matriz
 extracelular. En las condiciones adecuadas, la atrofia se manifiesta en los
 músculos de contracción lenta y de contracción rápida, en donde la pérdida
 relativa del músculo depende de los estímulos o condición específica de la
 atrofia. En forma importante, todos estos cambios son regulados en forma
 15 coordinada y se activan o desactivan dependiendo de los cambios en las
 necesidades fisiológicas y metabólicas.

Los procesos por medio de los cuales se presenta la atrofia y la
 hipertrofia se conservan en las especies de mamíferos. Una multitud de
 estudios ha demostrado que los mismos procesos moleculares, celulares y
 20 fisiológicos básicos se presentan durante la atrofia, tanto en roedores como
 en humanos. De este modo, los modelos de la atrofia musculoesquelética en
 roedores se han utilizado con éxito para comprender y predecir las respuestas
 de la atrofia humana. Por ejemplo, la atrofia inducida por una variedad de

medios tanto en roedores como en humanos, da como resultado cambios similares en la anatomía muscular, en el área de la sección transversal, en la función, en la conmutación del tipo de fibra, en la expresión de la proteína contráctil, y en la histología. Además, se ha demostrado que varios agentes regulan la atrofia musculoesquelética tanto en roedores como en humanos. Estos agentes incluyen esteroides anabólicos, hormona del crecimiento, factor de crecimiento tipo insulina, agonistas beta adrenérgicos y agonistas del CRF₂R. Estos datos demuestran, en su conjunto, que la atrofia musculoesquelética se origina a partir de mecanismos comunes tanto en roedores como en seres humanos.

En tanto que se ha mostrado que algunos agentes regulan la atrofia musculoesquelética y se aprueban para su uso en seres humanos para esta condición, estos agentes tienen efectos secundarios indeseables como por ejemplo, la hipertrofia del músculo cardíaco, la neoplasia, el hirsutismo, la androgenización de las mujeres, un aumento en el porcentaje de morbilidad y la mortalidad, daño hepático, hipoglicemia, dolor musculoesquelético, aumento en el turgor tisular, taquicardia, y edema. En la actualidad, no hay tratamientos que sean muy eficaces y selectivos, ya sea para la atrofia musculoesquelética aguda o crónica. De este modo, existe la necesidad de identificar otros agentes terapéuticos para tratar la atrofia musculoesquelética.

Distrofias musculares

Las distrofias musculares abarcan un grupo de trastornos musculares progresivos hereditarios que se distinguen clínicamente por la distribución selectiva de la debilidad musculoesquelética. Las dos formas más comunes de distrofia muscular son las distrofias de Duchenne y Becker, cada una de las cuales se origina por la herencia de una mutación en el gen distrofina, que está ubicado en el locus Xp21. Otras distrofias incluyen, entre otras, la distrofia muscular en la zona de unión con las extremidades, que resulta de la mutación de múltiples loci genéticos que incluyen a los loci de calpaína p94, adhalina, γ -sarcoglicano y β -sarcoglicano; la distrofia muscular fascioescapulohumeral (de Landouzy-Dejerine), la distrofia miotónica y la distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Los síntomas de la distrofia muscular de Duchenne, que se presenta casi exclusivamente en hombres, incluyen la marcha de ánade, la caminata sobre las puntas, la lordosis, caídas frecuentes y la dificultad para levantarse y subir escaleras. Los síntomas comienzan alrededor de los 3 a los 7 años de edad en la mayoría de los pacientes confinados a una silla de ruedas durante 10 - 12 años y muchos mueren aproximadamente a los 20 años de edad, debido a complicaciones respiratorias. El tratamiento actual para la distrofia muscular de Duchenne incluye la administración de prednisona (un fármaco corticosteroide), el cual, aunque no cura, desacelera la declinación de la fuerza muscular y retrasa la incapacidad. Se cree que los corticosteroides, como por ejemplo la

prednisona, actúan bloqueando la activación e infiltración de la célula inmunitaria que se precipita por los daños en la fibra muscular que resultan de la enfermedad. Desafortunadamente, el tratamiento con corticosteroide también da como resultado la atrofia musculoesquelética que niega parte del beneficio potencial de bloquear la respuesta inmunitaria en estos pacientes. De este modo, existe la necesidad de identificar agentes terapéuticos que disminuyan los daños en la fibra muscular y retrasen la aparición de incapacidad en pacientes con distrofias musculares, pero que con respecto a las terapias actuales generen en menor grado la atrofia musculoesquelética.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención aporta péptidos aislados que son agonistas de CRF₂R. Específicamente, la invención aporta un péptido aislado o un ácido nucleico que lo codifica, que es CRF, urocortina I, urocortina II, urocortina III, sauvagina, urotensina I o derivados de péptidos relacionados. La invención también aporta una composición farmacéutica que contienen una cantidad segura y eficaz de un péptido aislado conforme a la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención también aporta un estuche que incluye un péptido aislado en forma de dosis unitaria e instrucciones de uso.

20

La administración de un péptido o un ácido nucleico que lo codifica, de una composición farmacéutica o de un estuche de la presente

invención, a un sujeto que lo necesita, es eficaz para el tratamiento de trastornos modulados por CRF₂R, por ejemplo, atrofia o debilidad muscular. La invención también proporciona un anticuerpo que es específico para los péptidos de la presente invención. Por último, la invención permite el uso de un péptido de la presente invención o un ácido nucleico que lo codifica, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno modulado por un CRF₂R en un sujeto que lo necesita.

La presente invención abarca péptidos no nativos aislados, que corresponden a la Fórmula (I):

10

$$\text{alfa} - \text{beta} - \text{gama} - \text{delta} - \text{épsilon} - \text{zeta} - \text{eta} - \text{teta} \\ (I)$$

en donde:

15

(a) los alfa tienen una secuencia que corresponde a la fórmula

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$; en donde:

cada entidad X_1 , X_2 y X_3 se selecciona a partir del grupo formado por: nada, A, E, D G, N, P, Q, S, T y Z;

X_4 se selecciona del grupo formado por F, I, L, P, T, y V;

20

X_5 se selecciona del grupo formado por A, I, P, S, T, y V;

X_6 se selecciona a partir del grupo formado por I, L, M, y N;

(b) los beta tienen una secuencia que corresponde a la fórmula

SX_8DX_{10} ; en donde: de manera independiente X_8 y X_{10} se seleccionan a partir del grupo formado por I, L y V;

(c) los gama tienen una secuencia que corresponde a la fórmula $X_{11}X_{12}X_{13}$; en donde: X_{11} se selecciona a partir de un grupo formado por P, T, V y S; de manera independiente X_{12} y X_{13} se seleccionan a partir del grupo formado por A, naftilalanina (representada como B), C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, y Y;

(d) los delta tienen una secuencia que corresponde a la fórmula $X_{14}X_{15}X_{16}$, en donde:

X_{14} se selecciona a partir del grupo formado por I, L y M;

X_{15} se selecciona a partir del grupo formado por L y M; y

X_{16} se selecciona a partir del grupo formado por S, N, Q y R;

(e) los épsilon tienen una secuencia que corresponde a la fórmula $X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}$, en donde:

X_{17} se selecciona a partir del grupo formado por V, I, L, T, K, E, N y Q;

X_{18} se selecciona a partir del grupo formado por L, M, V, A y T;

X_{19} se selecciona a partir del grupo formado por I, F, L y M;

X_{20} se selecciona a partir del grupo formado por D, E, N y H;

y

X_{21} se selecciona a partir del grupo formado por L, V, I, Q, M y R;

(f) los zeta tienen una secuencia que corresponde a la fórmula

$X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}$, en donde:

X_{22} se selecciona a partir del grupo formado por nada, A, D, E, S y T;

5 X_{23} se selecciona a partir del grupo formado por nada, K y R;

X_{24} se selecciona a partir del grupo formado por nada, A H, M, N, Q, T y Y;

X_{25} se selecciona a partir del grupo formado por nada, E, D, I, K, N, Q y R;

10 (g) los eta tienen una secuencia que corresponde a la fórmula

$X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$, en donde:

X_{26} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, G, H, K, N, Q y S;

15 X_{27} se selecciona a partir del grupo formado por A, E, I, L, M y Q;

X_{28} se selecciona a partir del grupo formado por A, H, K, Q, R y V;

X_{29} se selecciona a partir del grupo formado por A, E, K, N, M y Q;

20 X_{30} se selecciona a partir del grupo formado por H, K, N, Q y R;

X_{31} se selecciona a partir del grupo formado por A y K;

(h) los teta tienen una secuencia que corresponde a la fórmula

$X_{32}X_{33}NX_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}$, en donde:

X_{32} se selecciona a partir del grupo formado por A, E, H y T;

X_{33} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, I, L,

5 N, Q, R, S y T;

X_{35} se selecciona a partir del grupo formado por A y R;

X_{36} se selecciona a partir del grupo formado por E, H, I, K, L,
N, Q y R;

X_{37} se selecciona a partir del grupo formado por F, I, L, M y Y;

10 X_{38} se selecciona a partir del grupo formado por L, F y M;

X_{39} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, N y
Q;

X_{40} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, H, I,
K, N, Q, R, S y T;

15 X_{41} se selecciona a partir del grupo formado por A, F, I y V; y
variantes de los mismos.

Las partes relevantes de todos los documentos citados se
incorporan en la presente como referencia; la mención de cualquier
documento no debe interpretarse como admisión de que constituye una
20 técnica anterior con respecto a la presente invención.

DESCRIPCIÓN DEL LISTADO DE SECUENCIAS

El Cuadro 1 describe varias secuencias de proteínas y de fragmentos de proteínas que se ligan a receptores del CFR. Estas secuencias seleccionadas se incluyen con el número o números de acceso Genbank o Derwent correspondientes y la especie animal a partir de la cual se reporta así como los números de acceso para las secuencias nucleotídicas relacionadas que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o casi idénticas. Estas secuencias de la invención, las nuevas y las ya conocidas, también se presentan en el listado de secuencias.

Cuadro 1

Descripción de secuencias	secuencia de aminoácidos SEQ ID núm.:	Especie	Núms. de acceso Genbank (GB), Swiss-Prot (SP) o Derwent (D) para la secuencia nucleotídica	Números de acceso relacionados con Genbank (GB) o Derwent (D).
Fragmento de urocortina I	2	<i>Homo sapiens</i>	83-122 Residuos de aminoácidos del fragmento de AF038833 (GB)	AC109828 (GB) AX015819 (GB) AV708591 (GB) AV708591 (GB) AAZ35707 (D) AAT73432 (D)
Fragmento de urocortina II	4	<i>Homo sapiens</i>	72-109 Residuos de aminoácidos del fragmento de AF320580 (GB)	
Fragmento de urocortina III	6	<i>Homo sapiens</i>	118-157 Residuos de aminoácidos del fragmento de AF381943 (GB)	AY026949 (GB)
Fragmento de la hormona de liberación de corticotropina	8	<i>Homo sapiens</i>	154-194 Residuos de aminoácidos del fragmento de V00571 (GB)	AC090195(GB) AC090196 (GB) BC002599(GB) AC021240 (GB) E00245 (GB)
Fragmento del factor de liberación de corticotropina	10	<i>Ovis sp.</i>	E00212 (GB)	J00803 (GB) M22853 (GB)
Sauvagina	11	<i>Phyllomys dusa sauvagei</i>	P01144 (SP)	

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Glosario de términos

La siguiente es una lista de las definiciones de los términos
5 utilizados en la presente.

"Agonista" se refiere a cualquier compuesto que, entre otros, incluye anticuerpos y que activa un receptor. Por ejemplo, los agonistas de CRFR incluyen, entre otros, CRF, urocortina, urocortina II, urocortina III, urotensina I, sauvagina y análogos relacionados.

10 "Anticuerpo", en sus diversas formas gramaticales, se refiere a moléculas de inmunoglobulina y a las porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, es decir, a las moléculas que contienen un sitio de unión con el antígeno y que se unen específicamente a un antígeno. Como se utiliza aquí, el término "anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo
15 que se ha separado parcial o totalmente de las proteínas y de las moléculas orgánicas naturales con las que está asociado en forma natural.

La "afinidad de unión" se refiere a la proclividad de un ligando a interactuar con un receptor y está inversamente relacionada con la constante de disociación de una interacción ligando-CRFR del CRF específico. La
20 constante de disociación puede medirse directamente por medio de las técnicas estándar de saturación, competencia o cinética de unión, o en forma indirecta mediante técnicas farmacológicas que involucren ensayos funcionales y puntos de terminación.

"Anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo que contiene elementos estructurales de dos o más diferentes moléculas de anticuerpos, es decir, de diferentes especies animales. Los anticuerpos quiméricos incluyen, en forma enunciativa, a los anticuerpos conocidos como

5 **"anticuerpos humanizados", los que incluyen, en forma enunciativa: anticuerpos quiméricos generados por la técnica conocida como injerto en la región de determinación por complementariedad.**

"CRF" se refiere al factor de liberación de corticotropina, que es lo mismo que la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Los péptidos

10 **CRF ilustrativos incluyen al CRF r/h y al CRF ovino (véase la patente de los EE.UU. núm. 4,415,558) y lo similar.**

"Análogo del CRF" se refiere a sustancias que actúan como ligandos de los CRFR. Se pueden obtener análogos adecuados del CRF a partir de una variedad de especies de vertebrados, se incluyen entre otros,

15 **sustancias como la sauvagina (ver, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. núm. 4,605,642), urotensina (véase, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. núms. 4,908,352; y 4,533,654), urocortina II de ratón, péptido relacionado con la urocortina humana (Reyes, T.M. y col., *Proc. Nat'l Acad Sci* 98:2843-2848 (2001)), urocortina (véase, por ejemplo, el documento WO 97/00063),**

20 **urocortina II humana (péptido relacionado con estrescopina), urocortina III humana (estrescopina), URP 1 de pez globo (pufferfish), URP II de pez globo, urotensina I de pez globo y los análogos del CRF descritos en las patentes de los EE.UU. núms.: 4,415,558; 4,489,163; 4,594,329; 4,605,642; 5,109,111;**

5,235,036; 5,278,146; 5,439,885; 5,493,006; 5663292; 5,824,771; 5,844,074; y 5,869,450. Los análogos del CRF específicos incluyen hUcnI (urocortina I humana, AF038633 (GB)); hUroII (urocortina II humana o péptido relacionado con estrescopina)(AF320560); hUroIII (urocortina III humana o estrescopina, AF361943); hCRF (factor de liberación de corticotropina humano)(V00571(GB)); oCRF (factor de liberación de corticotropina E00212 de oveja (GB)); Svg (sauvagina, P01144 (SP)).

"Agonista del CRFR" se refiere a un compuesto o molécula que tiene la capacidad de activar al CRF_1R , al CRF_2R o a los dos.

10 "CRFR" se refiere al CRF_1R o al CRF_2R . El término "CRFR" también incluye proteínas truncas y/o con mutaciones, en donde las regiones de la molécula receptora no necesarias para la unión con el ligando o la señalización se han suprimido o modificado.

" CRF_1R " se refiere a cualesquier isoforma del CRF_1R derivada de cualesquiera de las especies animales. El CRF_1R previamente se ha mencionado como CRF-RA, PC-CRF, CRF, (Pemin, M.H., y col. *Endocrinology* 133:3058-3061 (1993), Chen, R., y col. *Proc. Natl. Acad. Sci.USA* 90:8967-8971 (1993), Chang, C-P. y col., *Neuron* 11:1187-1195 (1993), Kishimoto, T. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.USA*, 92:1108-1112 (1995) and, Vltá, N. y col., *FEBS Lett.* 335: 1-5 (1993)) o receptor de la CRH.

La definición del CRF_1R abarca, en forma enunciativa, a aquellos receptores para los cuales se ha depositado en una base de datos el ADNc o la secuencia genómica que codifica para el receptor. Estas secuencias incluyen

los núms. de acceso: X72304, E11431, L23332, I92584, T37068, T28968, Q81952, L23333, NM_004382, AF180301, T28970, L25438, L24096, I92586, Q81954, AH006791, NM_007762, X72305, AF054582, Y14036, AF229359, AF229361, AB055434 y L41563. Las secuencias de nucleótidos y proteínas de
 5 estos receptores están disponibles en GenBank o Derwent.

"CRF₂R" se refiere a cualquier isoforma del CRF₂R proveniente de cualesquier especie animal. El CRF₂R también se ha denominado HM-CRF, CRF-RB, (Kishimoto, T., y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:1108-1112 (1995) y Perrin, M. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:2969-2973 (1995)).

10 La definición del receptor del CRF₂R abarca, entre otros, a los receptores para los cuales la secuencia de ADN que codifica para el receptor se ha depositado en una base de datos de secuencias. Estas secuencias incluyen los núms. de acceso: U34587, E12752, NM_001883, T12247, T66508, AF011406, AF019381, U16253, T12244, T28972, U17858,
 15 NM_009953, Y14037 y AF229360. Las secuencias de nucleótidos y proteínas de estos receptores están disponibles en GenBank o Derwent.

"Inhibir" se refiere a bloquear total o parcialmente un proceso o actividad particular. Por ejemplo, un compuesto inhibe la atrofia musculoesquelética si evita ya sea total o parcialmente la atrofia muscular.

20 "Péptido aislado" se refiere a una molécula de péptido que se ha "aislado" utilizando métodos físicos, mecánicos o químicos para extraer el péptido de los constituyentes celulares que normalmente se encuentran

asociados con la proteína. Un técnico con experiencia podrá fácilmente emplear métodos estándar de purificación para obtener un péptido aislado.

"Ácido nucleico aislado" se refiere a que una molécula de ácido nucleico está prácticamente separada de moléculas de ácido nucleico contaminantes que codifican otros polipéptidos. Las técnicas de purificación e
5 identificación de secuencia son muy conocidas en la técnica.

Como se utiliza en la presente, se dice que dos secuencias de ADN están "asociadas en forma operativa" si la naturaleza del vínculo o enlace entre las dos secuencias de ADN: (1) no da como resultado la
10 introducción de una mutación de la pauta de lectura, (2) no interfiere con la habilidad de una región promotora para dirigir la transcripción de las secuencias de codificación o (3) no interfiere con la capacidad del correspondiente ARN transcrito para ser traducido en una proteína. Por ejemplo, una secuencia de codificación y las secuencias reguladoras están
15 asociadas en forma operativa cuando están ligadas covalentemente en una forma tal que colocan a la transcripción de la secuencia de codificación bajo la influencia o el control de las secuencias reguladoras. De este modo, una región promotora está operativamente asociada con una secuencia de codificación cuando la región promotora tiene la capacidad de efectuar la
20 transcripción de la secuencia de ADN, de tal forma que el transcrito resultante es susceptible de ser traducido en el péptido deseado.

"Agonista selectivo" se refiere a que el agonista por lo general tiene una actividad mayor y de preferencia significativamente mayor, con

respecto a ciertos receptores en comparación con otros y no a que sea completamente inactivo.

La "identidad de secuencia" u "homología" en cuanto a secuencia de aminoácidos o nucleótidos se determina por análisis BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) utilizando el algoritmo empleado por los programas blastp, blastn, blastx, tblastn y tblastx (Altschul y col. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25, 3389-3402 y Karlin y col. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 2264-2268) que están diseñados para la búsqueda de similitud de secuencia. El enfoque empleado por el programa BLAST consiste en considerar primero los segmentos similares, con huecos (no contiguos) y sin huecos (contiguos), entre una secuencia por localizar o problema y una secuencia de la base de datos, luego evaluar la significancia estadística de todas las coincidencias que se identifiquen y por último considerar sólo aquellas coincidencias que cumplirán con un umbral predeterminado de significancia. Para consultar una exposición de los puntos básicos relacionados con la búsqueda de similitud secuencial a través de bases de datos, véase Altschul y col. (1994) *Nature Genetics* 6, 119-129. Los parámetros de búsqueda para histograma, descripciones, alineaciones, valor de probabilidad ("expect") (es decir, el umbral de significancia estadística para coincidencias reportadas con respecto a secuencias de la base de datos), corte, matriz y filtro (complejidad baja) están en las condiciones o ajustes por omisión ("por default"). La matriz de puntuación ("scoring matrix") por omisión (por "default") utilizada por blastp, blastx, tblastn, y tblastx es la matriz

BLOSUM62 (Henikoff y col. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 10915-10919), recomendada para secuencias problema ("query sequences") con una longitud mayor de 85 nucleótidos o aminoácidos.

Para blastn, la matriz de puntuación se establece mediante la
 5 relación de M (es decir, la puntuación de recompensa para un par de residuos coincidentes) y N (es decir, la puntuación de "penalty" para residuos no coincidentes), en donde los valores por omisión ("default") para M y N son +5 y -4, respectivamente. Cuatro parámetros blastn se ajustaron de la siguiente forma: Q=10 ("gap creation penalty"); R=10 ("gap extension penalty"); "wink"=1
 10 (genera aciertos ("word hits") en todas las posiciones "winkth" a lo largo del problema); y gapw=16 (establece el ancho de la ventana dentro de la cual se generan alineamientos con huecos ("gapped"). Los ajustes de parámetros Blastp equivalentes fueron Q=9; R=2; wink=1; y gapw=32. Una comparación "Bestfit" entre secuencias, disponible en el paquete GCG versión 10.0, usa
 15 parámetros de ADN GAP=50 ("gap creation penalty") y LEN=3 ("gap extension penalty") y los ajustes equivalentes en comparaciones de proteínas son GAP=8 y LEN=2.

"Hipertrofia musculoesquelética" se refiere a un aumento en la masa musculoesquelética o en la función musculoesquelética o en ambas.

20 "Atrofia musculoesquelética" significa lo mismo que "debilidad muscular" y se refiere a una disminución en la masa musculoesquelética o en la función musculoesquelética o en ambas.

Al describir la estructura y función de la proteína, se hace referencia a los aminoácidos que constituyen la proteína. Los aminoácidos también se pueden mencionar a través de sus abreviaturas convencionales, tal como se muestra a continuación: A = Ala = alanina; T = Thr = treonina; V = Val = valina; C = Cys = Cisteína; L = Leu = leucina; Y = Tyr = tirosina; I = Ile = isoleucina; N = Asn = asparagina; P = Pro = prolina; Q = Gln glutamina; F = Phe = fenilalanina; D = Asp = ácido aspártico; W = Trp = triptofano; E = Glu = ácido glutámico; M = Met = metionina; K = Lys = lisina; G = Gly = glicina; R = Arg = arginina; S = Ser = serina; H = His = histidina. La letra Z = Glx = ácido pirrolidoncarboxílico, se usa para indicar que un ácido glutámico con terminal N o glutamina ha formado una lactama cíclica interna. En la lista de secuencias, lo anterior se describe como particularidad "MODIFIED_RES" cuando es apropiado. En la especificación la letra B se utiliza para designar a la naftilalanina que es una modificación de la alanina generada en algunos péptidos y se ha indicado en la lista de secuencias bajo "particularidades diversas" cuando se presenta en las secuencias peptídicas. La abreviatura "Ac" se ha utilizado en la especificación para indicar la presencia de una terminal NH₂ modificada por acetilación y se describe bajo la particularidad "MODIFIED_RES", en su caso. Los péptidos de la invención también se modifican con un grupo amida en la terminal carboxi. En la lista de secuencias se indica bajo la particularidad "MODIFIED_RES". A lo largo de la solicitud, se utiliza "-" o "nada" para designar una supresión o la ausencia de un aminoácido en el contexto del homólogo natural.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que comúnmente entiende alguien con habilidad ordinaria en las áreas de la química de las proteínas, de la farmacología, o la biología molecular. No se pretende que los métodos, materiales y ejemplos que se describen en la presente sean limitativos. En la práctica o en la prueba de la presente invención pueden utilizarse otros métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos.

10 **Péptidos**

La presente invención abarca péptidos no nativos aislados que corresponden a la Fórmula (I):

alfa – beta – gama – delta – épsilon – zeta – eta – teta

15 (I)

En la Fórmula (I), los alfa tienen una secuencia que corresponde a la fórmula $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$; en donde: cada X_1 , X_2 y X_3 se selecciona a partir del grupo que consiste en: nada, A, E, D, G, N, P, Q, S, T y Z; X_4 se selecciona a partir del grupo formado por F, I, L, P, T y V; X_5 se selecciona a partir del grupo formado por A, I, P, S, T y V; y X_6 se selecciona a partir del grupo formado por I, L, M y N. En un aspecto de la invención, los alfa tienen una secuencia que corresponde a la Fórmula $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$; en donde X_1 es

nada, X_2 se selecciona a partir del grupo formado por D, E y Z; X_3 se selecciona a partir del grupo formado por D, G y N; X_4 se selecciona a partir del grupo formado por L y P; X_5 se selecciona a partir del grupo formado por P y S; y X_6 se selecciona a partir del grupo formado por I, L, M y N. En una
5 modalidad, los alfa también comprenden la secuencia seleccionada a partir del grupo formado por -EDLPL (SEQ ID núm.: 388), -DNPSL (SEQ ID núm.: 389), -DDPPL (SEQ ID núm.: 390), -ZGPPI (SEQ ID núm.: 391), -PSL e -IVL, en donde "-" denota "nada". En otra modalidad, los alfa comprenden la secuencia -ZGPPI. En otra modalidad, los alfa comprenden la secuencia -
10 DNPSL. En otra modalidad, los alfa comprenden la secuencia -IVL. En otra modalidad, los alfa comprenden la secuencia -PSL.

En otro aspecto de la invención, los alfa corresponden a la Fórmula $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$; en donde X_1 es nada; X_2 es nada; X_3 es nada; X_4 se selecciona a partir del grupo formado por F, I, L, P y V; X_5 se selecciona a
15 partir del grupo formado por A, I, S, T y V; X_6 es L. En una modalidad, los alfa tienen una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en -IVL, -FTL, -LTL, -FAL, -VIL y -PSL. En otra modalidad, los alfa comprenden la secuencia -IVL.

Incluso en otro aspecto de la invención, los alfa tienen una
20 secuencia seleccionada a partir del grupo formado por SQEPPI (SEQ ID núm.: 392), SEEPPI (SEQ ID núm.: 393), -DNPSL, -IVL, -TKFTL (SEQ ID núm.: 394), -ZGPPI, SQEIVL (SEQ ID núm.: 395), SEEIVL (SEQ ID núm.: 396), DNPIVL (SEQ ID núm.: 397), TKIVL (SEQ ID núm.: 398), ZGIVL (SEQ

ID núm.: 399), SDNPSL (SEQ ID núm.: 401), STKFTL (SEQ ID núm.: 402), SZGPPI (SEQ ID núm.: 403), y NDDPPI (SEQ ID núm.: 404).

En otro aspecto de la invención, los alfa pueden estar precedidos por una polihistidina (HHHHHH, SEQ ID núm.: 400) u otra etiqueta
5 de péptido que pudiera ser útil en la purificación o detección de los péptidos de la invención.

En la Fórmula (I), los beta tienen una secuencia que corresponde a la fórmula SX_8DX_{10} , en donde X_8 y X_{10} se seleccionan a partir del grupo formado por I, L y V. En una modalidad, los beta comprenden la
10 secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en SIDL (SEQ ID núm.: 405), SLDV (SEQ ID núm.: 406), SLDL (SEQ ID núm.: 407), SIDI (SEQ ID núm.: 408) y SIDV (SEQ ID núm.: 409). En otra modalidad los beta comprenden la secuencia seleccionada también a partir del grupo que consiste en SIDL y SLDV. Incluso en otra modalidad, los beta comprenden la
15 secuencia SIDL. En otra modalidad, los beta comprenden la secuencia SLDV. Incluso en otra modalidad, los beta comprenden la secuencia SIDV.

En la Fórmula (I), los gama tienen una secuencia que corresponde a la fórmula $X_{11}X_{12}X_{13}$; en donde X_{11} es P, T, V o S, X_{12} y X_{13} se seleccionan a partir del grupo formado por A, B (naftilalanina), C, D, E, F, G,
20 H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W y Y. En una modalidad de la invención X_{11} es P. En otra modalidad, los gama comprenden la secuencia seleccionada a partir del grupo formado por PAB, PAF, PAH, PAQ, PAY, PFB, PFE, PFF, PFG, PFH, PFI, PFL, PFQ, PFV, PFW, PFY, PGY, PHB, PHF, PHH, PHQ,



PHW, PHY, PIA, PIB, PID, PIE, PIF, FIG, PIH, PII, PIL, PIQ, PIR, PIT, PIV,
PIW, PIY, PKY, PLB, PLE, PLF, PLG, PLH, PLI, PLL, PLQ, PLV, PLW, PLY,
PNY, PQB, PQF, PQH, PQI, PQL, PQQ, PQV, PQW, PQY, PRY, PSY, PTB,
PTE, PTF, PTH, PTI, PTL, PTV, PTW, PTY, PVB, PVY, PWF, PWH, PWQ,
5 PWW, PWY, PYB, PYF, PYH, PYI, PYL, PYQ, PYT, PYV, PYW, PYY, SLE,
SLG, SIG y VIG. En otra modalidad más de la invención, los gama
comprenden la secuencia seleccionada a partir del grupo formado por PFE,
PFG, PFH, PFQ, PFY, PLE, PLG, PLH, PLQ, PLY, PTE, PTH, PTY, PIE, PIH,
PIQ, PIY, FIG, PTN y PTS. En otra modalidad, los gama comprenden la
10 secuencia seleccionada a partir del grupo formado por PFE, PFG, PFH, PFQ,
PFY, PLE, PLG, PLH, PLQ, PLY, PTE, PTH, PTY, PIE, PIH, PIQ, PIY, PYY,
PFE, PTW, PQY, PHY, PII, PIL, PTI, PTF, PTL, PIV, PIT, PTV y PIE. Aún en
otra modalidad, los gama comprenden la secuencia seleccionada a partir del
grupo formado por FIG, PTN, PTS y FIG. En otra modalidad más, los gama
15 comprenden la secuencia seleccionada a partir de PFQ, PYW, PLQ, FIG,
PLY, PUY, PTY, FIG, PLL, PLF y PFF. En otra modalidad, los gama
comprenden la secuencia FIG. Todavía en otra modalidad, los gama
comprenden PFQ.

En la Fórmula (I), los delta tienen una secuencia que
20 corresponde a la fórmula $X_{14}X_{15}X_{16}$, en donde X_{14} se selecciona a partir del
grupo formado por I, L y M; X_{15} se selecciona a partir del grupo formado por L
y M; y X_{16} se selecciona a partir del grupo formado por S, N, Q y R. En una
modalidad, los delta tienen una secuencia seleccionada a partir del grupo que

consiste de ILS, IMN, LLQ, LLR y MLR. En una modalidad, los delta comprenden la secuencia LLQ o LLR.

En la Fórmula (I), los épsilon tienen una secuencia que corresponde a la fórmula $X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}$, en donde, X_{17} se selecciona a partir del grupo formado por V, I, L, T, K, E, N y Q; X_{18} se selecciona a partir del grupo formado por L, M, V, A y T; X_{19} se selecciona a partir del grupo formado por I, F, L y M; X_{20} se selecciona a partir del grupo formado por D, E, N y H; y X_{21} se selecciona a partir del grupo formado por L, V, I, Q, M y R. En una modalidad, los épsilon tienen una secuencia seleccionada a partir del grupo formado por VLIDL (SEQ ID núm.: 410), VLFDV (SEQ ID núm.: 411), VLIEI (SEQ ID núm.: 412), ILFNI (SEQ ID núm.: 413), LLIEI (SEQ ID núm.: 414), LLFNI (SEQ ID núm.: 415), ILLEQ (SEQ ID núm.: 416), ILIEI (SEQ ID núm.: 417), ILLEI (SEQ ID núm.: 418), TLLEL (SEQ ID núm.: 419), KMIEI (SEQ ID núm.: 420), KVIEI (SEQ ID núm.: 421), EVLEM (SEQ ID núm.: 422), EMIEI (SEQ ID núm.: 423), EVIEI (SEQ ID núm.: 424), EAIEI (SEQ ID núm.: 425), ETIEI (SEQ ID núm.: 426), EIIEI (SEQ ID núm.: 427), ELIEI (SEQ ID núm.: 428), NMIEM (SEQ ID núm.: 429), NMIHR (SEQ ID núm.: 430), NMIHM (SEQ ID núm.: 431), QMMEM (SEQ ID núm.: 432) y LLFNI (SEQ ID núm.: 433). En una modalidad de la invención, los épsilon comprenden la secuencia seleccionada a partir del grupo formado por VLIDL, VLFDV, ILFNI, LLFNI, ILLEQ, TLLEL y KMIEI. En otra modalidad, los épsilon comprenden la secuencia seleccionada a partir del grupo formado por VLIDL, VLFDV, ILFNI y ILLEQ. En otra modalidad, los épsilon comprenden la secuencia seleccionada

a partir del grupo formado por KMIEI o ILLEQ. En otra modalidad, los épsilon comprenden la secuencia KVIEI, KMIEI, ILLEI, ILLEQ o TLLEL. Incluso en otra modalidad, los épsilon comprenden la secuencia KMIEI. En otra modalidad más, los épsilon comprenden la secuencia ILLEQ.

5 En la Fórmula (I), los zeta comprenden una secuencia que corresponde a la fórmula $X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}$, en donde X_{22} se selecciona a partir del grupo formado por nada, A, D, E, S y T; X_{23} se selecciona a partir del grupo formado por nada, K y R; X_{24} se selecciona a partir del grupo formado por nada, A H, M, N, Q, T y Y; and X_{25} se selecciona a partir del grupo formado

10 por nada, E, D, I, K, N, Q y R. En una modalidad de la invención, los zeta comprenden una secuencia que corresponde a la Fórmula $X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}$; en donde X_{22} se selecciona a partir del grupo formado por nada, D y E; X_{23} se selecciona a partir del grupo formado por nada, K y R; X_{24} se selecciona a partir del grupo formado por nada, A H, M, N, Q, T y Y; X_{25} se selecciona a

15 partir del grupo formado por nada, E, D, I, K, N, Q y R. En otra modalidad, los zeta comprenden una secuencia seleccionada a partir del grupo formado por SRAE (SEQ ID núm.: 434), EKAR (SEQ ID núm.: 435), ERAR (SEQ ID núm.: 436), EKQE (SEQ ID núm.: 437), TKDR (SEQ ID núm.: 438), TKAD (SEQ ID núm.: 439), AKAR (SEQ ID núm.: 440), AKQR (SEQ ID núm.: 441), ERQR

20 (SEQ ID núm.: 442), AKAE (SEQ ID núm.: 443), ERAE (SEQ ID núm.: 444), ARQR (SEQ ID núm.: 445), EKQR (SEQ ID núm.: 446), TKAN (SEQ ID núm.: 447), TKAR (SEQ ID núm.: 448), EAAR (SEQ ID núm.: 449), ERQE (SEQ ID núm.: 450), ARAD (SEQ ID núm.: 451), EKTQ (SEQ ID núm.: 452), ARAR

(SEQ ID núm.: 453), ARAE (SEQ ID núm.: 454), ARQE (SEQ ID núm.: 455), AKQE (SEQ ID núm.: 456), TRAD (SEQ ID núm.: 457), AKAD (SEQ ID núm.: 458), TRAR (SEQ ID núm.: 459), EKQQ (SEQ ID núm.: 520), -RR, -AA, -AAR, -R, -RAR, -A, -AR, -ARA, -R-R, A-AR, A-A-, A—, ARA- y —. Incluso
 5 en otra modalidad, los zeta comprenden una secuencia seleccionada a partir del grupo formado por EKAR, ERAR, EKQE y TKDR. En otra modalidad más, los zeta comprenden EKQE, EKTQ, ARAR o EKAR.

En la Fórmula (I), los eta tienen una secuencia que corresponde a la fórmula $X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$, en donde: X_{26} se selecciona a partir del grupo
 10 formado por A, D, G, H, K, N, Q y S; X_{27} se selecciona a partir del grupo formado por A, E, I, L, M y Q; X_{28} se selecciona a partir del grupo formado por A, H, K, Q, R y V; X_{29} se selecciona a partir del grupo formado por A, E, K, M, N y Q; X_{30} se selecciona a partir del grupo formado por H, K, N, Q y R; y X_{31} se selecciona a partir del grupo formado por A y K. En una modalidad de la
 15 invención, los eta comprenden una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en AAREQA (SEQ ID núm.: 460); KEKKRK (SEQ ID núm.: 461); SQRERA (SEQ ID núm.: 462), KEKQQA (SEQ ID núm.: 463) y QLAQQA (SEQ ID núm.: 464) AARNQA (SEQ ID núm.: 521), KERNQA (SEQ ID núm.: 522), KEKNQA (SEQ ID núm.: 523), KQRERA (SEQ ID núm.: 524), KERERA
 20 (SEQ ID núm.: 525), KEKERA (SEQ ID núm.: 526), KEKQRA (SEQ ID núm.: 527), AEAAAK (SEQ ID núm.: 528), AAHAAA (SEQ ID núm.: 529) y HAHAAA (SEQ ID núm.: 530). Incluso en otra modalidad, los eta comprenden una secuencia seleccionada a partir del grupo formado por AAREQA y KEKKRK.

En otra modalidad más, los eta comprenden la secuencia AAREQA. Aún en otra modalidad, los eta comprenden una secuencia seleccionada a partir del grupo formado por SQRERA y KEKQQA. En otra modalidad más, los eta comprenden la secuencia KEKQQA.

- 5 En la Fórmula (I), los teta comprenden una secuencia que corresponde a la Fórmula $X_{32}X_{33}N_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}$, en donde X_{32} se selecciona a partir del grupo formado por A, E, H y T; X_{33} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, I, L, N, Q, R, S y T; X_{35} se selecciona a partir del grupo formado por A y R; X_{36} se selecciona a partir del grupo formado por E, H,
- 10 I, K, L, N, Q y R; X_{37} se selecciona a partir del grupo formado por F, I, L, M y Y; X_{38} se selecciona a partir del grupo formado por L, F y M; X_{39} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, N y Q; X_{40} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, H, I, K, N, Q, R, S y T; X_{41} se selecciona a partir del grupo formado por A, F, I y V. En una modalidad de la invención, los teta comprenden
- 15 una secuencia que corresponde a la Fórmula $X_{32}X_{33}NX_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}$, en donde X_{32} se selecciona a partir del grupo formado por A, E y T; X_{33} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, N, Q, S y T; X_{35} se selecciona a partir del grupo formado por A y R; X_{36} se selecciona a partir del grupo formado por H, I, L, N, Q y R; X_{37} se selecciona a partir del grupo formado por
- 20 F, I, L, M y Y; X_{38} se selecciona a partir del grupo formado por L, F y M; X_{39} se selecciona a partir del grupo formado por A, D, E, N y Q; X_{40} se selecciona a partir del grupo formado por nada, A, D, H, Q, R, S y T; X_{41} se selecciona a partir del grupo formado por I y V. En otra modalidad, los teta comprenden una

secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en AANRLLLDTV (SEQ ID núm.: 465), AAQEQILAHV (SEQ ID núm.: 466), ANNAELLAEI (SEQ ID núm.: 467), ANNAHLLAHI (SEQ ID núm.: 468), ANNAKLLAKI (SEQ ID núm.: 469), ANNALLLATI (SEQ ID núm.: 470), ANNALLLDTI (SEQ ID núm.: 471),
 5 ANNANLLANI (SEQ ID núm.: 472), ANNAQLLAHI (SEQ ID núm.: 473), ANNAQLLAQI (SEQ ID núm.: 474), ANNARILARV (SEQ ID núm.: 475), ANNARLLARI (SEQ ID núm.: 476), ANNARLLDTI (SEQ ID núm.: 477), ANNRLLLATI (SEQ ID núm.: 478), ANNRLLLDTI (SEQ ID núm.: 479), EQNAHIFAHV (SEQ ID núm.: 480), EQNAQIFAHV (SEQ ID núm.: 481),
 10 EQNARIFARV (SEQ ID núm.: 482), EQNRILFDSV (SEQ ID núm.: 483), ETNARILARV (SEQ ID núm.: 484), HAQAHILAHV (SEQ ID núm.: 485), HSNRKIIDIA (SEQ ID núm.: 486), HSNRKLLDIA (SEQ ID núm.: 487), HSNRKLMEII (SEQ ID núm.: 488), HTNARILARV (SEQ ID núm.: 489), TNNRLLLATV (SEQ ID núm.: 490), TNNRLLLDTI (SEQ ID núm.: 491),
 15 TSNRKLMEII (SEQ ID núm.: 492), TTNARILARN (SEQ ID núm.: 493), TTNARILARV (SEQ ID núm.: 494), TTNARLLATV (SEQ ID núm.: 495), TTNARLLDRV (SEQ ID núm.: 496), TTNARLLDTV (SEQ ID núm.: 497), TTNRLLLARV (SEQ ID núm.: 498), TTNRLLLATV (SEQ ID núm.: 499), TTNRLLLDTV (SEQ ID núm.: 500), TTQARILARV (SEQ ID núm.: 501) y
 20 TTVARILARV (SEQ ID núm.: 502). En otra modalidad más, los teta comprenden una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en TTNARILARV, ANNALLLDTI, ANNALLLATI, TTNARLLDTV y TTNARLLDRV. En otra modalidad más, los teta comprenden la secuencia ANNARLLDTI,

ANNARLLARI, ANNALLLDTI, ANNALLLATI, TTNARLLDRV, TTNARILARV, ANNRLLLDTI, EQNARIFARV, EQNAHIFAHV y EQNAQIFAHV. Un experto en la técnica fácilmente apreciará que los tetra abarcan el extremo terminal C del péptido.

5 Los péptidos de la invención se describen como un péptido de 41 aminoácidos con ciertas secuencias preferidas. Específicamente, se han ejemplificado las siguientes cadenas peptídicas: ZGPPISIDL (SEQ ID núm.: 503) para residuos X_2 - X_{11} , LLRK (SEQ ID núm.: 504) para residuos X_{14} - X_{17} , IEIEKQEKEKQQA (SEQ ID núm.: 505) para residuos X_{18} - X_{31} , PSLSID (SEQ
10 ID núm.: 506) para residuos X_4 - X_9 y LLRTLLELEKTQSQRRERAEQNA (SEQ ID núm.: 507) para residuos X_{14} - X_{35} .

La presente invención también abarca las variantes de los péptidos descritos y las secuencias nucleotídicas que los codifican. Como se utiliza aquí, el término "variantes" se refiere a los péptidos, polipéptidos o
15 proteínas, o secuencias nucleotídicas que los codifican, que son considerablemente similares a los péptidos que corresponden a la Fórmula (I) y que pueden utilizarse como agonistas del CRF₂R. Un péptido de Fórmula (I) se puede alterar de varias maneras para obtener una variante de las que abarca la presente invención, incluidas las substituciones de aminoácidos,
20 supresiones, truncamientos, inserciones, y modificaciones. Los métodos para llevar a cabo estas manipulaciones son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar variantes a través de mutaciones en las secuencias nucleotídicas que los codifican. Los métodos para la mutagénesis

y las alteraciones de la secuencia nucleotídica son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Kunkel (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:488-492; Kunkel y col. (1987) *Methods in Enzymol.* 154:367-382; patente de los EE.UU. núm.. 4,873,192; Walker y Gaastra, eds. (1983) *Techniques in*
5 *Molecular Biology* (MacMillan Publishing Company, New York) y las referencias allí citadas. En una modalidad de la variante, la sustitución o sustituciones del péptido de Fórmula (I) son conservativas ya que sólo en grado mínimo alteran las propiedades bioquímicas de la variante. De este modo, si se introducen mutaciones para substituir residuos de aminoácidos,
10 los residuos de carga positiva (H, K y R) de preferencia se sustituyen con residuos de carga positiva; los residuos de carga negativa (D y E) de preferencia se sustituyen con residuos de carga negativa; y los residuos neutros no polares (A, F, I, L, M, P, V y W) de preferencia se sustituyen con residuos neutros no polares. En otra modalidad de la variante, es posible
15 alterar la carga total, la estructura o las propiedades hidrófobas/hidrófilas del péptido prácticamente sin afectar en forma negativa el agonismo con respecto al CRF₂R. En todavía otra modalidad, la variante es un fragmento activo de un péptido de Fórmula (I). Incluso en otra modalidad de una variante, un péptido de Fórmula (I) se modifica por acetilación, carboxilación, fosforilación,
20 glicosilación, ubiquitinación y etiquetado, llevadas a cabo ya sea por de tratamiento enzimático *in vivo* o *in vitro* de la proteína o por síntesis del péptido utilizando aminoácidos modificados. Entre los ejemplos comunes de modificaciones de aminoácidos se incluyen: fosforilación de residuos de

tirosina, serina y treonina; metilación de residuos de lisina; acetilación de residuos de lisina; hidroxilación de residuos de prolina y lisina; carboxilación de residuos de ácido glutámico; glicosilación de residuos de serina, treonina o asparagina; y ubiquitinación de residuos de lisina. La variante también pueden
5 incluir otros dominios, como las etiquetas de epítopo y las etiquetas de His (por ejemplo, el péptido puede ser una proteína de fusión).

En otra modalidad más, los péptidos que imitan a un péptido de Fórmula (I) están incluidos en el significado de variante. Como se utiliza aquí, "imitación" se refiere a un aminoácido o a un análogo de aminoácido que tiene
10 las mismas características funcionales de un aminoácido o muy similares. De esta manera, por ejemplo, un análogo de arginina es una imitación de la arginina si el análogo contiene una cadena lateral que tiene una carga positiva al pH fisiológico, ya que es una característica del grupo reactivo guanidinio de la cadena lateral de la arginina. Ejemplos de moléculas orgánicas que pueden
15 ser imitaciones adecuadas, se enuncian en el Cuadro 1 de la patente de los EE.UU. núm. 5,807,819. Por lo general, una variante o una secuencia de ácido nucleico que la codifica, de la presente invención, tendrá por lo menos, en orden de menor a mayor preferencia, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% y
20 99% de identidad de secuencia con relación a su respectiva secuencia nativa de aminoácidos. Las proteínas de fusión o extensiones N-terminal, C-terminal o internas, delecciones o inserciones en la secuencia peptídica no deberán considerarse como factores que afectan la homología.

Uso de los péptidos de la invención como agonistas del CRF₂R

Los péptidos de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades, trastornos y condiciones que son moduladas por el CRF₂R o por la actividad del CRF₂R. En esta descripción, los términos "enfermedad," "trastorno" y "condición" se usan indistintamente. Como se utiliza aquí, un trastorno descrito por los términos "modulado por el CRF₂R" o "modulado por la actividad del CRF₂R" se refiere a un trastorno, condición o enfermedad en donde la actividad del CRF₂R es un medio eficaz para aliviar el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad o trastorno, o interfiere con uno o más puntos de la cascada biológica que conducen al trastorno o que son responsables del trastorno subyacente, o alivian uno o más síntomas del mismo. De este modo, los trastornos sujetos a "modulación" incluyen aquellos para los cuales: (1) La ausencia de actividad del CRF₂R es una "causa" de este trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas, ya sea que la actividad se haya alterado genéticamente, por infección, por irritación, por estímulos internos o por alguna otra causa; (2) la enfermedad o trastorno o la manifestación o manifestaciones observables de la enfermedad o trastorno son aliviadas por la actividad del CRF₂R (la ausencia de actividad del CRF₂R no necesita estar relacionada causalmente con la enfermedad o trastorno o las manifestaciones observables de los mismos); (3) la actividad del CRF₂R interfiere con una parte de la cascada bioquímica o celular que da lugar o se relaciona con la enfermedad o trastorno. Al respecto, la actividad del CRF₂R altera la cascada

y de este modo controla la enfermedad, condición o trastorno.

En una modalidad de la invención, los péptidos de la presente invención no tienen actividad agonista del CRF₁R o si la tienen es débil. De este modo, los péptidos de la presente invención se usan principalmente para el tratamiento de los trastornos modulados por el CRF₂R. Uno de estos trastornos modulados por el CRF₂R es la atrofia musculoesquelética. La atrofia musculoesquelética puede ser inducida por inactividad física como consecuencia de una cirugía, reposo en cama, fracturas óseas; desnervación y/o daño en los nervios debidas lesiones de la médula espinal; enfermedad autoinmune; enfermedad infecciosa; uso de glucocorticoides por otras condiciones no relacionadas; sepsis debida a infección u otras causas; deficiencia nutritiva por enfermedad o inanición; caquexia por cáncer; inflamación crónica; síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); caquexia; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); Insuficiencia cardíaca congestiva; sarcopenia y trastornos genéticos; por ejemplo, distrofias musculares, enfermedades neurodegenerativas.

En otra modalidad, el tratamiento de un trastorno modulado por CRF₂R da lugar a un aumento en la masa y la función esquelética. Las enfermedades y condiciones que afectan la masa y la función musculoesquelética incluyen, entre otras, atrofia o debilitamiento musculoesquelético incluida la atrofia/debilitamiento agudos que se derivan de la inactividad física por enfermedad, cirugía, reposo en cama o accidente; daño nervioso debido a lesiones en la médula espinal, enfermedad

autoinmune o enfermedad infecciosa; uso de glucocorticoides por otras condiciones no relacionadas; sepsis debida a infección u otras causas; deficiencia nutricional por enfermedad o inanición; y viajes espaciales; y atrofia/debililitamiento crónicos incluídas la caquexia por cáncer, inflamación, caquexia por SIDA, COPD, insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos genéticos, por ejemplo, distrofias musculares, enfermedades neurodegenerativas y sarcopenia (pérdida muscular asociada con la edad).

En otra modalidad, el tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R incluye el tratamiento de trastornos que afectan a los huesos. Las enfermedades y condiciones que afectan a los huesos incluyen, entre otras, pérdida ósea derivada de la inactividad física por enfermedad, cirugía, reposo en cama o accidente; daño nervioso por lesión en la espina dorsal, enfermedad autoinmune o enfermedad infecciosa; uso de glucocorticoides por otras condiciones no relacionadas; sepsis debida a infección u otras causas; deficiencia nutricional por enfermedad o inanición; y viajes espaciales. También se incluye la pérdida ósea relacionada con la edad y cambios hormonales (osteoporosis).

Incluso en otra modalidad, el tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R incluye los trastornos que afectan el sistema cardiaco y circulatorio, entre los que se incluyen hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, lesión cardiaca derivada de un infarto, lesión de reperfusión por isquemia, accidente cerebrovascular, migraña, pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, y lo similar.

En otra modalidad más, el tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R incluye el tratamiento de un trastorno que afecta las articulaciones, entre los que se incluyen, la artritis, principalmente la osteoartritis y la artritis reumatoide.

5 En otra modalidad, el tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R incluye enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes.

Incluso en otra modalidad, el tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R incluye: disminución de dolor; disminución de la hinchazón; reacciones alérgicas, alergia; disminución de la temperatura
10 corporal; supresión del apetito; insuficiencia cardíaca congestiva; estrés y ansiedad; modificación de niveles indeseablemente bajos de secreción de la hormona adrenocorticotrópica ("ACTH"); control del apetito, estado de excitación, y funciones cognitivas; y prevención de los efectos a largo plazo del estrés, como los trastornos de ansiedad, anorexia nerviosa y depresión
15 melancólica.

Como se utiliza aquí, el término "tratamiento" significa que la administración mínima de un péptido de la presente invención mitiga un trastorno modulado por el CRF₂R en un, de preferencia en seres humanos. Por lo tanto, el término "tratamiento" incluye: la prevención para impedir que
20 un trastorno modulado por el CRF₂R se presente en un mamífero, principalmente cuando el mamífero está predispuesto a adquirir el trastorno modulado por el CRF₂R y aún no se le ha diagnosticado la enfermedad; inhibición del trastorno modulado por el CRF₂R ; y/o alivio o cambio en el

trastorno modulado por el CRF₂R. En la medida en que los métodos de la presente invención están dirigidos a prevenir el trastorno modulado por el CRF₂R, se entiende que el término "prevenir" no implica que el trastorno modulado por el CRF₂R esté completamente superado (véase Webster's Ninth Collegiate Dictionary). Más bien, como se utiliza en la presente, el término "prevenir" se refiere a la habilidad del experto para identificar una población que sea susceptible a los trastornos modulados por el CRF₂R, de manera que la administración de los péptidos y los estuches de la presente invención puede realizarse antes de la aparición de los síntomas del trastorno modulado por el CRF₂R. La población que está en riesgo de un determinado trastorno modulado por el CRF₂R es fácilmente identificable. Por ejemplo, la población que está en riesgo de desarrollar distrofia muscular puede determinarse identificando mutaciones en genes característicos del trastorno. Por ejemplo, como ya se comentó, las distrofias de Duchenne y Becker se derivan de la herencia de una mutación en el gen de la distrofia, ubicado en el locus Xp21. Los individuos de una población que poseen estas mutaciones están en riesgo de desarrollar distrofia muscular. Por lo tanto, la población de pacientes es susceptible de ser identificada y poder recibir la administración de una composición o una forma de dosificación unitaria de un estuche de la presente invención antes del avance de la enfermedad. De este modo, podría "prevenirse" el avance de la atrofia o debilitamiento muscular.

Moléculas de ácido nucleico

La presente invención también aporta moléculas de ácido nucleico que codifican para los péptidos que corresponden a la Fórmula (I) y variantes de los mismos, de preferencia en forma aislada. Como se utiliza aquí, un "ácido nucleico" se define como el ARN o ADN que codifica para un péptido de la presente invención según lo ya definido o es complementario a una secuencia de ácido nucleico que codifica para estos péptidos. Específicamente se consideran las moléculas de ADN, ADNc, mRNA genómicos y antisentido, así como los ácidos nucleicos que tienen como base cadenas principales alternativas o que incluyen bases alternativas ya sea derivadas de fuentes naturales o sintetizadas.

La presente invención también aporta un fragmento de una molécula de ácido nucleico codificante. Como se utiliza aquí, la expresión "fragmento de una molécula de ácido nucleico codificante" se refiere a una porción pequeña de toda la secuencia que codifica para la proteína. El tamaño del fragmento estará determinado por el uso al que se destine. Por ejemplo, si el fragmento se selecciona para codificar una porción activa de un péptido de la presente invención, es necesario que el fragmento sea lo suficientemente largo para codificar las regiones funcionales del péptido.

Los fragmentos de las moléculas de ácido nucleico codificante de la presente invención (es decir, oligonucleótidos sintéticos) que se usan como sondas o cebadores específicos para la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o para sintetizar las secuencias de genes que codifican

para los péptidos de la invención, pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas químicas, por ejemplo, el método de fosfotriéster de Matteucci y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 103:3185-3191 (1981) o usando métodos de síntesis automatizados. Por otra parte, los segmentos de ADN más grandes se
 5 pueden preparar con facilidad mediante métodos muy conocidos, por ejemplo, la síntesis de un grupo de oligonucleótidos que definen varios segmentos modulares del gen, enseguida de la ligación de oligonucleótidos para formar el gen modificado completo.

Las moléculas de ácido nucleico codificante de la presente
 10 invención también pueden modificarse para que tengan una etiqueta detectable para fines de diagnóstico y de sonda. En la técnica se conocen una variedad de estas etiquetas y pueden emplearse fácilmente con las moléculas codificantes que aquí se describen. Las etiquetas adecuadas incluyen, entre otras, biotina, nucleótidos radiomarcados y lo similar. Un
 15 técnico con experiencia puede fácilmente hacer uso de esta etiqueta para obtener variantes etiquetadas de las moléculas de ácido nucleico de la invención. Las modificaciones a la propia estructura primaria por supresión, adición o alteración de los aminoácidos incorporados en la secuencia de la proteína durante la traducción, se pueden hacer sin anular la actividad de la
 20 proteína. Estas substituciones u otras alteraciones dan como resultado proteínas que tienen una secuencia de aminoácidos codificada por un ácido nucleico que queda dentro del alcance de la presente invención.

Preparación de péptidos o líneas celulares que expresan péptidos

Los péptidos de la presente invención se pueden preparar para una diversidad de usos, entre los que se incluyen su utilización como reactivos farmacéuticos para el tratamiento de trastorno modulados por el CRF₂R. Para alguien con experiencia en la técnica será evidente que para ciertas modalidades de la invención, serán más útiles los péptidos purificados, en tanto que para otras modalidades serán más útiles las líneas celulares que expresan a los péptidos.

Debido a que los péptidos de Fórmula (I) son polipéptidos cortos, los técnicos con experiencia reconocerán que los péptidos de la presente invención pueden sintetizarse por síntesis directa, más que los medlos recombinantes, utilizando técnicas muy conocidas en la industria. Véase Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Heidelberg (1984); y por métodos tales como la síntesis en fase sólida, véase, por ejemplo, Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 85:2149-54 (1963); Barany y col., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 30:705-739 (1987); y la patente de los EE.UU. núm.. 5,424,398.

Por ejemplo, los péptidos se pueden sintetizar ya sea con un sintetizador automatizado Applied Biosystem, Inc. (ABI) Modelo 433 o un sintetizador multireactor (modelo Symphony™) de Protein Technology, Inc (PTI). En cuanto a los péptidos sintetizados con el sintetizador ABI, todos los reactivos se adquieren de ABI (con excepción de la piperidina que se obtiene de Aldrich). Los aminoácidos F-moc se adquieren de ABI (con excepción de la Fmoc-L-Pyr que se obtiene de Chem-Impak). Las resinas Rink Amide se

obtienen de Nova Chemicals. Se usa química FastMoc estándar a escala de 0.1 mmoles con un sólo acoplamiento. El protocolo general de la química Fmoc para SPPS (síntesis de péptidos en fase sólida) incluye: 1) escisión de los grupos protectores Fmoc con piperidina; 2) activación del grupo carboxilo de los aminoácidos; y 3) acoplamiento de los aminoácidos activados con la terminal amino de la cadena peptídica que se une a la resina para formar los enlaces peptídicos. Los aminoácidos se activan con hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU). Un aminoácido protegido en seco en un cartucho (1.0mmol) se disuelve en una solución de HBTU, N,N-diisopropiletilamina (DIEA) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en N,N-dimetilformamida (DMF) con N-metilpirrolidona (NMP) adicional. El aminoácido Fmoc activado se forma casi de manera instantánea y la solución se transfiere directamente al recipiente de reacción. La etapa de desprotección del Fmoc se monitorea y se controla por medición de conductividad. La cadena peptídica se construye en una resina Rink Amide porque se necesita la terminal C de la amida. El producto final se lava abundantemente con NMP y diclorometano (DCM).

En cuanto a los péptidos que se sintetizan con el sintetizador múltiple PTI, todos los aminoácidos F-moc se adquieren a través de NovaBiochem (con excepción del Fmoc-Pyr que se obtiene de Chem-Impex). Para la síntesis del Fmoc estándar a 0.05mmoles se usan protocolos de síntesis. Los aminoácidos Fmoc (0.4mmol) se disuelven en una solución de HBTU (200mM), N-metilmorfolina (NMM, 0.4M) y N,N-dimetilformamida (DMF)

con adición de N-metilpirrolidona (NMP). El aminoácido Fmoc activado se forma casi de manera instantánea y la solución se transfiere directamente al recipiente de reacción. La etapa de desprotección del Fmoc se lleva a cabo dos veces. La cadena peptídica se construye en una resina Rink Amide porque se necesita la terminal C de la amida. El producto final de síntesis se lava abundantemente con NMP y diclorometano (DCM).

Los péptidos recién sintetizados están desprotegidos. Las resinas que contienen los péptidos sintetizados se retiran del sintetizador y se secan con aire durante un corto tiempo. Con 1.5-2.0ml de la mezcla de escisión (que contiene ácido trifluoroacético (TFA) 95%, etanoditiol al 2.5%, tioanisol al 2.5%, fenol al 2.5% (peso/volumen) en agua) a temperatura ambiente y durante 4 horas, los péptidos se escinden de la resina y al mismo tiempo los grupos de protección de la cadena lateral [O-t-butilo (OtBu) para Asp, Glu, Tyr, Thr y Ser; pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc) para Arg, t-butoxicarbonilo (Boc) para Trp y Lys; tritilo (Trt) para His, Asn y Gln] se eliminan en las condiciones de desprotección. La solución de escisión se separa de la resina por filtración. Luego el filtrado se diluye con 15ml de agua. Se realizan seis operaciones de extracción para depurar el producto peptídico. El péptido se liofiliza y se almacena a -20°C antes de purificarlo.

Los péptidos desprotegidos se purifican y se caracterizan. Para la purificación, el péptido en polvo se disuelve en una solución de ácido acético al 50% y se inyecta en una columna C-8 Vydac, de 1.0cm de diámetro interno, 25cm de largo, con un tamaño de partícula de 5µm y un tamaño de

poro de 300Å. Se utiliza un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) Beckman System Gold con detector ultravioleta de doble longitud de onda (220nm y 280nm). Se programa un gradiente lineal de acetonitrilo y se introduce a la columna para separar el producto peptídico de
5 otras sustancias. El eluato se recolecta en un recolector de fracciones Pharmacia y las fracciones de separación individuales se someten tanto a HPLC analítica como a espectrometría de masas tipo MALDI-TOF (ionización de desorción por láser asistida por matriz - tiempo de vuelo) para caracterizarlas y confirmar su identidad y pureza.

10 También se considera el uso de tecnología de ADN recombinante en la preparación de los péptidos o de las líneas celulares que expresan estos péptidos. Estos métodos recombinantes son bien conocidos en la industria. Los métodos para generar moléculas de ADN_r son muy conocidos en la industria, por ejemplo, véase Sambrook y col., *Molecular*
15 *Cloning - A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989). Para expresar los péptidos recombinantes de la presente invención, se prepara un vector de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica para el polipéptido de interés con el control de uno o más elementos reguladores. La secuencia de ácidos nucleicos que codifican para los péptidos
20 de la presente invención, se pueden deducir de las secuencias peptídicas que se exponen o reclaman en la presente.

A través de métodos muy conocidos en la industria, la molécula de ácido nucleico aislado que codifica para el péptido de interés, puede

ligarse a un vector de expresión adecuado. Los sistemas hospedero-vector de expresión que pueden utilizarse para los fines de la invención incluyen, entre otros: microorganismos como las bacterias (por ejemplo, *E. coli*, *B. subtilis*) transformadas con ADN de bacteriófago recombinante, ADN plásmido o
5 vectores de expresión de ADN cósmido que contengan secuencias nucleotídicas que codifican para los péptidos de la presente invención; levaduras (por ejemplo, *Saccharomyces*, *Pichia*) transformadas con vectores de expresión de levaduras recombinantes que contengan secuencias nucleotídicas que codifican para los péptidos de la presente invención;
10 sistemas celulares de insectos infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contengan secuencias nucleotídicas que codifican para los péptidos de la presente invención; sistemas celulares de plantas infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus mosaico de coliflor, virus mosaico de
15 tabaco) o transformados con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contengan secuencias nucleotídicas que codifican para los péptidos de la presente invención; o sistemas celulares de mamíferos (por ejemplo, COS, CHO, HEK293, NIH3T3) que tengan constructos de expresión recombinantes que contienen
20 promotores derivados del genoma de células de mamíferos (por ejemplo, promotor de metalotioneína) o de virus de mamífero (por ejemplo, retrovirus LTR) y también que contienen secuencias nucleotídicas que codifican para los péptidos de la presente invención.

En los sistemas bacterianos, pueden seleccionarse con ventaja varios vectores de expresión, dependiendo del uso al que se destine el producto génico que será expresado. Por ejemplo, cuando se necesita una gran cantidad de esta proteína, son deseables los vectores que dirigen la expresión de elevados niveles de productos proteínicos. Alguien con experiencia en la industria puede generar estos constructos de vector y purificar las proteínas por medio de una variedad de metodologías que incluyen las tecnologías de purificación selectiva, tales como las columnas selectivas de proteína de fusión, las columnas de anticuerpos y las tecnologías de purificación no selectivas.

En un sistema de expresión de proteínas de insecto, como vector para expresar genes extraños en células de *S. frugiperda*, se usa el virus baculovirus de la poliedrosis nuclear (AcNPV) *A. californica*. En este caso, las secuencias nucleotídicas que codifican para los péptidos de la presente invención se clonan en regiones no esenciales del virus y se someten al control de un promotor de AcNPV. Los virus recombinantes se utilizan entonces para infectar células en las que se expresa el gen insertado y la proteína se purifica mediante una de las muchas técnicas conocidas por los experimentados en la industria.

En las células del hospedero mamífero pueden utilizarse varios sistemas de expresión de base viral. La utilización de estos sistemas de expresión con frecuencia necesita la creación de señales de inicio específicas en los vectores para la traducción eficiente de las secuencias de nucleótidos

insertadas. Esto es especialmente importante si una parte de la secuencia nucleotídica utilizada no contiene la señal de iniciación endógena. La colocación de esta señal de inicio junto con la región de codificación de la secuencia de nucleótidos insertada, así como la adición de elementos que aumentan la transcripción y la traducción y la purificación de la proteína recombinante se logran mediante una de las muchas metodologías que conocen los experimentados en la técnica. En las células huésped de mamífero también es importante la selección de un tipo de célula adecuado que tenga la capacidad para las necesarias modificaciones post-traduccionales de la proteína recombinante. Estas modificaciones, por ejemplo, escisión, fosforilación, glicosilación, acetilación, etc., requieren la selección de la célula huésped apropiada que contiene las enzimas de modificación. Estas células huésped incluyen, en forma enunciativa, CHO, HEK293, NIH3T3, COS, etcétera, y son conocidas por los experimentados en la técnica.

Para la expresión elevada y de largo plazo de proteínas recombinantes se prefiere la expresión estable. Por ejemplo, se pueden manipular genéticamente las líneas celulares que expresen establemente a los péptidos de la presente invención. Alguien con experiencia en la técnica, siguiendo los métodos conocidos, como por ejemplo la electroporación, la transfección en fosfato de calcio o la transfección mediada por liposoma, puede generar una línea celular que exprese en forma estable a los péptidos de la presente invención. Esto se logra normalmente mediante la transfección de células que utilizan vectores de expresión que contienen elementos de

control de expresión adecuados (por ejemplo, secuencias promotoras, secuencias intensificadoras, secuencias de la terminación transcripcional, sitios para la poliadenilación, sitios para el inicio de la traducción, etc.), un marcador seleccionable y el gen de interés. El marcador seleccionable puede estar contenido ya sea dentro del mismo vector como el gen de interés o en un vector separado, el cual se transfecta en forma conjunta con el vector que contiene la secuencia que codifica al péptido. El marcador seleccionable en el vector de expresión puede conferir resistencia a la selección y permitir que las células integren al vector en forma estable en sus cromosomas y se desarrollen para formar focos que a su vez puedan ser clonados y expandidos en líneas celulares. En forma alternativa, el vector de expresión puede permitir la selección de la célula que expresa al marcador seleccionable utilizando un atributo físico del marcador, es decir, la expresión de la proteína verde fluorescente (Green Fluorescent Protein o GFP, por sus siglas en inglés) y permite la selección de células que expresan al marcador utilizando el análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés).

Una persona con experiencia en la técnica puede seleccionar un tipo de célula adecuada para la transfección con el fin de permitir la selección de células en las que se ha integrado satisfactoriamente la secuencia de interés. Por ejemplo, cuando el marcador seleccionable es la cinasa timidina del virus del herpes simple, la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa o adenina fosforibosiltransferasa, el tipo de célula adecuado sería,

respectivamente, una de las células tk, hgprt o aprt. O pueden utilizarse células normales en donde el marcador seleccionable es dhfr, gpt, neo o hgro, el que confiere resistencia al metotrexato, al ácido micofenólico, al G-418 o a la higromicina, respectivamente.

5

Preparación de anticuerpos

Los anticuerpos que reconocen en forma selectiva uno o más epítopos de los péptidos de la presente invención también quedan incluidos en la misma. Estos anticuerpos incluyen, por ejemplo, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos, anticuerpos de cadena sencilla, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')₂, moléculas producidas utilizando una biblioteca de expresión de Fab, anticuerpos humanos (policlonales o monoclonales) producidos en ratones transgénicos y fragmentos de unión con epítopo de cualquiera de los anteriores.

Los anticuerpos pueden utilizarse junto con técnicas de terapia génica para evaluar, por ejemplo, la expresión de los péptidos de la presente invención en las células o bien directamente en los tejidos del paciente en los que se hayan introducido estos genes.

Para la producción de anticuerpos, se pueden inmunizar una diversidad de animales huésped por inyección de los péptidos de la presente invención, anticuerpo antipéptido, anticuerpo anti-análogo de péptido o fragmentos inmunogénicos de los mismos utilizando métodos muy conocidos en la técnica. Para la preparación de un anticuerpo anti-idiotipo el

20

inmunógeno es un anticuerpo antipéptido o anticuerpo anti-análogo de péptido. La producción de anticuerpos anti-idiotipo se describe, por ejemplo, en la patente de los EE.UU. núm.. 4,699,880. Entre los animales huéspedes adecuados se incluyen conejos, ratones, cabras, ovejas, y caballos. En la

5 técnica se conocen bien las técnicas de inmunización. Los anticuerpos policlonales pueden purificarse a partir del suero de los animales inmunizados o los anticuerpos monoclonales pueden ser generados por medio de los métodos que son bien conocidos en la técnica. Estas técnicas incluyen, en forma enunciativa, las bien conocidas técnicas de hibridoma de Kohler and

10 Milstein, las técnicas del hibridoma de la célula B humana y la tecnología del hibridoma del EBV. Los anticuerpos monoclonales pueden ser de cualquier clase de inmunoglobulina, que incluyen: IgG, IgE, IgM, IgA, y IgD, que contienen ya sea cadenas ligeras kappa o lambda. Las técnicas para producir y utilizar los anticuerpos quiméricos son conocidas en la técnica y se

15 describen, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos núms. 5,807,715; 4,816,397; 4,816,567; 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; 6,180,370; y 5,824,307.

Ensayos para determinar la selectividad del CRF₂R

20 La actividad farmacológica y la selectividad de los péptidos de la presente invención se puede determinar por medio de los procedimientos de prueba publicados. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. Appl. núm. 09/799978. Debido a que el CRF₂R y el CRF₁R son proteínas homólogas, es

de esperarse que una cierta proporción de agonistas para el CRF₂R también funcionen como agonistas del CRF₁R. Como ya se comentó, la activación del CRF₁R induce la activación del eje HPA ya que el aumento en la producción de corticosteroides conduce a la atrofia musculoesquelética. En la mayoría de los casos en los que se desea un aumento en la masa o función muscular, no es deseable activar el eje HPA. Cuando se selecciona un péptido útil para el tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R, que no esté relacionado con la distrofia muscular, es preferible que el péptido sea selectivo para el CRF₂R. De preferencia el péptido exhibe una selectividad 10 veces mayor por el CRF₂R que por el CRF₁R (es decir, 10 veces más activo contra el CRF₂R que contra el CRF₁R), con mayor preferencia la selectividad es 100 veces mayor y con la máxima preferencia 1000 veces mayor o incluso más elevada. Ya que los estudios publicados han demostrado el beneficio de la terapia con corticosteroides en el tratamiento de las distrofias musculares, podría ser benéfico que un agonista del CRF₂R conserve cierto nivel del agonismo del CRF₁R cuando se utiliza para tratar las distrofias musculares. De este modo, para el tratamiento de las distrofias musculares se prefiere un péptido de menor selectividad que active al CRF₂R así como al CRF₁R, en una gama de concentraciones similares. De preferencia, el péptido es 100 veces más selectivo para el CRF₂R que para el CRF₁R, con más preferencia 10 veces más selectivo y con la máxima preferencia no es selectivo del CRF₂R con respecto al CRF₁R (es decir, la actividad del compuesto candidato es prácticamente similar en cuanto al CRF₂R y al CRF₁R). También, en este

caso, sería más preferible que el péptido sea un agonista total del CRF₂R y un agonista parcial del CRF₁R. Por lo tanto, un péptido de este tipo tendría un límite de acumulación con respecto al máximo grado de elevación y potencial de cortisol para la atrofia muscular, mientras que el efecto antiatrofia
5 modulado a través del CRF₂R podría intensificarse al aumentar la dosis. Cualquiera con experiencia en la industria podría determinar fácilmente si un péptido es un agonista total o parcial del CRF₁R o CRF₂R utilizando los métodos conocidos en la industria.

Dado que es deseable discriminar uniones entre el CRF₂R y el
10 CRF₁R, los ensayos antes descritos pueden realizarse utilizando una célula o la membrana de una célula, que exprese sólo CRF₂R o bien se pueden realizar con una fuente recombinante de CRF₂R. Las células que expresan ambas formas del CRFR pueden modificarse utilizando la recombinación homóloga para inactivar o inhabilitar de otra manera al gen del CRF₁R. En
15 forma alternativa, si la fuente del CRFR contiene más de un tipo de CRFR, la señal de fondo producida por el receptor que no es de interés debe ser sustraída de la señal obtenida en el ensayo. La respuesta de fondo puede determinarse mediante varios métodos que incluyen la eliminación de la señal del CRFR que no es de interés mediante el uso de anticuerpos antisentido o
20 antagonistas selectivos. Entre los antagonistas de CRFRs que se conocen se incluyen antalarmina (CRF₁R selectiva), antisauvagina-30 (CRF₂R selectiva) y astresina (no selectiva para CRF₁R/CRF₂R).

Para determinar si un péptido activa al CRF₂R y/o al CRF₁R, los ensayos normalmente tienen la célula como base; sin embargo, también se conocen ensayos sin células que pueden diferenciar entre la unión agonista y la antagonista tal como se describió anteriormente. Los ensayos a base de células incluyen etapas que consisten en poner las células que expresan el CRF₁R o el CRF₂R en contacto con un péptido de la presente invención o controlar y medir la activación del CRFR midiendo la expresión o actividad de los componentes de las rutas de transducción de señal del CRFR.

Tal como se describió anteriormente en la sección de antecedentes, parece que los CRFRs se acoplan a través de varias rutas, entre las que se incluyen G_{as}, G_{aq} o G_{ai}, dependiendo del tipo de célula. Se piensa que la activación del agonista del CRFR permite que el receptor envíe una señal por medio de cualesquiera de estas rutas, siempre que los componentes de la ruta necesaria estén presentes en el tipo de célula particular. De este modo, para evaluar un péptido particular de la presente invención con respecto a la activación del CRFR, un ensayo puede utilizar cualquiera de las rutas de transducción de señal como la lectura, incluso si el tipo de célula relevante para el tratamiento, *in vivo*, acopla el CRFR con la atrofia musculoesquelética por medio de una ruta diferente. Alguien con habilidad ordinaria en la técnica reconocería que un ensayo sería efectivo para identificar agonistas de péptido útiles, independientemente de la ruta a través de la cual se midió la activación del receptor. Los ensayos para medir la activación de estas rutas de señalización se conocen en la técnica.

Por ejemplo, después de estar en contacto con un péptido de la presente invención, se pueden preparar lisados de las células y evaluarse para verificar la inducción del AMPc. El AMPc se induce como respuesta a la activación de $G_{\alpha s}$. Debido a que la $G_{\alpha s}$ es activada por otros receptores diferentes al CRFR y a que un péptido de prueba puede ejercer su efecto a través de los CRFR o a través de otro mecanismo, son importantes dos comparaciones de control para determinar si un péptido de prueba aumenta los niveles del AMPc mediante la activación de un CRFR. Un control compara el nivel de AMPc de las células que entran en contacto con el péptido y el nivel de AMPc de las células que entran en contacto con un compuesto de control (es decir, el vehículo en el que el péptido se disuelve). Si el péptido aumenta los niveles de AMPc con relación al compuesto de control, esto indica que el péptido está aumentando el AMPc mediante algún mecanismo. El otro control compara los niveles de AMPc de una línea celular que expresa el CRFR y una línea celular que es básicamente la misma excepto porque no expresa el CRFR, en donde las dos líneas celulares se han tratado con el péptido. Si el péptido eleva los niveles de AMPc en la línea celular que expresa al CRFR con respecto a la línea celular que no expresa a los CRFR, esto es una indicación de que el péptido aumenta al AMPc por medio de la activación de los CRFR.

En un ejemplo, la inducción de AMPc se mide utilizando constructos de ADN que contienen el elemento sensible al AMPc ligado a cualquiera de los diversos genes reporteros que pueden introducirse en las

células que expresan CRFRs. Estos genes reporteros incluyen, en forma enunciativa, cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), luciferasa, glucuronido sintetasa, hormona del crecimiento, proteínas fluorescentes (por ejemplo, la proteína verde fluorescente) o la fosfatasa alcalina. Después de la exposición de las células al péptido, puede cuantificarse el nivel de expresión del gen reportero para determinar la capacidad del péptido para aumentar los niveles del AMPc y de este modo, determinar la capacidad del péptido para activar el CRFR.

Las células útiles en este ensayo son las mismas que para el ensayo de unión con el CRFR descrito anteriormente, con la excepción de que las células utilizadas en los ensayos de activación preferentemente expresan un receptor funcional que proporciona una respuesta estadísticamente significativa al CRF o a uno o más análogos del CRF. Además de utilizar células que expresan a los CRFR de longitud completa, pueden diseñarse células que expresen a los CRFR que contienen el dominio de unión con el ligando del receptor acoplado a, o modificado físicamente para contener a los elementos reporteros o interactuar con las proteínas de señalización. Por ejemplo, un CRFR de tipo silvestre o un fragmento del CRFR, puede fusionarse a una proteína G y dar como resultado la activación de la proteína G fusionada con la unión del agonista a la porción del CRFR de la proteína de fusión. Siefert, R. y col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 20: 383-389 (1999). Las células también deben poseer, preferentemente, varias características que dependen de la lectura, para maximizar la respuesta inductiva por medio del CRF o del análogo del

CRF, por ejemplo, para detectar una fuerte inducción de un gen reportero de CRE; (a) un bajo nivel natural del AMPc; (b) proteínas G capaces de interactuar con los CRFR; (c) un elevado nivel de adenilil ciclasa; (d) un elevado nivel de proteína cinasa A; (e) un bajo nivel de fosfodiesterasas; y (f) un elevado nivel del elemento de respuesta al AMPc que se une a la proteína sería ventajoso. Para aumentar la respuesta al CRF o a un análogo del CRF, podrán diseñarse células hésped para expresar una cantidad mayor de factores favorables o una cantidad menor de factores desfavorables. Además, podrían eliminarse las rutas alternativas para la inducción del reportero del CRE para reducir los niveles basales.

Ensayos para determinar la actividad farmacológica

La actividad farmacológica de los péptidos de la presente invención puede determinarse por medio de los procedimientos de prueba publicados. Por ejemplo, los modelos de atrofia o hipertrofia musculoesquelética incluyen tanto los modelos de cultivo celular *in vitro* como los modelos animales *in vivo*, de atrofia musculoesquelética.

En la industria se conocen los modelos *in vitro* de la atrofia musculoesquelética. Estos modelos se describen, por ejemplo, en Vandeburgh, H.H., *In Vitro* 24:609-619 (1988), Vandeburgh, H.H. y col., *J of Biomechanics*, 24 Suppl 1:91-99 (1991), Vandeburgh, H.H y col., *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, 24(3):166-174 (1988), Chromiak, J.A., y col., *In Vitro Cell. estándar Biol. Anim.*, 34(9):694-703 (1998), Shansky, J., y col., *In Vitro Cell.*

Dev. Biol. Anim., 33(9):659-661 (1997), Perrone, C.E. y col., *J. Biol. Chem.*, 270(5):2099-2106 (1995), Chromiac, J.A. y Vandeburgh, H.H., *J. Cell. Physiol.*, 159(3):407-414 (1994), y Vandeburgh, H.H. y Karlisch, P., *In Vitro Cell. estándar Biol.*, 25(7):607-616 (1989).

5 En la industria se conoce una variedad de modelos animales para la atrofia musculoesquelética, tales como los que se describen en las siguientes referencias: Herbison, G.J., y col. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 60:401-404 (1979), Appell, H-J. *Sports Medicine* 10:42-58 (1990), Hasselgren, P-O. and Fischer, J.E. *World J. Surg.*, 22:203-208 (1998), Agbenyega, E.T.

10 and Wareham, A.C. *Comp. Biochem. Physiol.*, 102A:141-145 (1992), Thomason, D.B. and Booth, F.W. *J. Appl. Physiol.*, 68:1-12 (1990), Fitts, R.H., y col. *J. Appl. Physiol.*, 60:1946-1953 (1986), Bramanti, P., y col. *Int. J. Anat. Embryol.* 103:45-64 (1998), Cartee, G.D. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 50:137-141 (1995), Cork, L.C., y col. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 229:241-269

15 (1987), Booth, F.W. and Gollnick, P.D. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 15:415-420 (1983), Bloomfield, S.A. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 29:197-206 (1997). Los animales preferidos para estos modelos son ratones y ratas. Estos modelos incluyen, por ejemplo, modelos de atrofia inducida por la falta de uso, como por ejemplo, el enyesado o la inmovilización de las extremidades de alguna

20 otra manera, la suspensión de la extremidad trasera, la inmovilización completa del animal y las situaciones con reducción en la gravedad. Los modelos de atrofia inducida por daños en el nervio incluyen, por ejemplo, la trituration del nervio, el retiro de secciones de los nervios que inervan a

músculos específicos, la aplicación de toxinas a los nervios y la infección de nervios con agentes virales, bacterianos o infecciosos eucarióticos. Los modelos de la atrofia inducida por glucocorticoides incluyen la aplicación a los animales de dosis inductoras de la atrofia de glucocorticoides exógenos y la
5 estimulación de la producción de corticosteroides endógenos, por ejemplo, mediante la aplicación de hormonas que activan al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). Los modelos de atrofia inducida por sepsis incluyen, por ejemplo, la inoculación con organismos inductores de la sepsis, tales como bacterias, el tratamiento del animal con compuestos que activan la inmunidad,
10 tales como extracto de la pared celular bacteriana o endotoxinas y la punción de las paredes intestinales. Los modelos de la atrofia inducida por caquexia incluyen, por ejemplo, inoculación de un animal con células tumorigénicas con potencial para formar la caquexia, la infección de un animal con agentes infecciosos (como por ejemplo, virus que provocan el SIDA) que dan como
15 resultado la caquexia y el tratamiento de un animal con hormonas o citocinas, como CNTF, TNF, IL-6, IL-1, etcétera, que inducen la caquexia. Los modelos de atrofia inducida por insuficiencia cardíaca incluyen la manipulación de un animal, de modo que se presente la falla cardíaca con la atrofia musculoesquelética acompañante. Los modelos de atrofia inducida por
20 enfermedades neurodegenerativas incluyen modelos de animales autoinmunitarios, tales como los que resultan de la inmunización de un animal con componentes neuronales. Los modelos de atrofia con distrofia muscular inducida incluyen los modelos genéticamente inducidos, ya sea naturales o

artificiales, de la distrofia muscular, como por ejemplo, la mutación del gen de la distrofina que se presenta en el ratón Mdx.

Los modelos animales de la hipertrofia musculoesquelética incluyen, por ejemplo, los modelos de aumento en el uso del músculo de una
 5 extremidad debido a la inactivación de la extremidad opuesta, el repesado después de un evento inductor de atrofia por falta de uso, la reutilización de un músculo que se atrofió debido a un daño transitorio en el nervio, el aumento en el uso de músculos selectivos debido a la inactivación de un músculo sinérgico (por ejemplo, la hipertrofia compensatoria), el aumento en la utilización del
 10 músculo debido a un aumento en la carga colocada en el músculo y la hipertrofia derivada del retiro del glucocorticoide después de la atrofia inducida por glucocorticoide. Los modelos de atrofia animal preferidos incluyen al modelo de atrofia por desnervación del nervio ciático, el modelo de la atrofia inducida por glucocorticoide y el modelo de atrofia por falta de uso ocasionado por
 15 enyesado de la pierna, que se describen con mayor detalle más adelante.

El modelo de atrofia por desnervación del nervio ciático incluye el anestesiado del animal, seguido por el retiro quirúrgico de un segmento corto, ya sea del nervio ciático derecho o izquierdo, por ejemplo, en ratones el nervio ciático está aislado aproximadamente en el punto medio a lo largo del
 20 fémur y se retiró un segmento de 3-5mm. Esto desnerva la musculatura inferior de la extremidad trasera, dando como resultado la atrofia de estos músculos. Normalmente, la inervación de los bíceps femorales se deja intacta para proporcionar el movimiento satisfactorio de la rodilla para la ambulación

virtualmente normal. Normalmente, en los animales no tratados, la masa muscular de los músculos desnervados se reduce en 30-50% diez días después de la desnervación. Después de la desnervación, se administran los péptidos de prueba, por ejemplo, por inyección o por infusión continua, por ejemplo, mediante la implantación de una minibomba osmótica (por ejemplo, Alzet, Palo Alto, CA), para determinar su efecto sobre la atrofia musculoesquelética inducida por desnervación. En varios momentos después de la desnervación, los animales se someten a la eutanasia y se diseccionan rápidamente los músculos inferiores de la pierna tanto de la pierna desnervada como de la no desnervada; los músculos, a los que se les quita los tendones y el tejido conectivo se pesan. Se analiza la extensión de la atrofia en los músculos afectados midiendo, por ejemplo, la masa muscular, el área en sección transversal del músculo, el área en sección transversal de la miofibra o el contenido de proteína contráctil.

El modelo de atrofia inducida por glucocorticoide involucra la administración de un glucocorticoide al animal de prueba, por ejemplo, de 1,2mg/kg/día de dexametasona en el agua que beben. Normalmente, en los animales no tratados, la masa musculoesquelética se reduce en 30%-50% después de diez días de la administración de dexametasona. En forma concomitante o después de la administración de glucocorticoide, se administraron los péptidos de prueba, por ejemplo, por medio de inyección o mediante la infusión continua para determinar su efecto sobre la atrofia musculoesquelética inducida por glucocorticoide. En diversos momentos

después de la administración del glucocorticoide, se analiza la extensión o el grado de la atrofia en los músculos afectados conforme se describió anteriormente para el modelo de desnervación.

El modelo de la atrofia por falta de uso por enyesado de la pierna involucra enyesar una pierna trasera de un animal desde la rodilla hasta el pie. Normalmente, la masa muscular se reduce en 20%-40% después de diez días del enyesado. Después del enyesado, los péptidos de prueba se administran por medio de inyección o mediante la infusión continua a través de la implantación de una minibomba osmótica (por ejemplo, Alzet, Palo Alto, CA) para determinar su efecto sobre la atrofia musculoesquelética inducida por enyesado de la pierna. En diversos momentos después del enyesado de la pierna, se analiza la extensión de la atrofia en los músculos afectados, conforme se describió anteriormente para el modelo de la desnervación.

La actividad ósea de los péptidos de la presente se puede demostrar de manera conveniente por medio de un ensayo diseñado para comprobar la capacidad de estos compuestos para aumentar el volumen, la masa o la densidad ósea. Un ejemplo de estos ensayos es el de rata sometida a extirpación de los ovarios.

En el ensayo de rata sin ovarios, ratas de seis meses de edad se someten a extirpación de los ovarios, envejecen 2 meses y luego se les administra una vez al día por vía subcutánea un compuesto de prueba. Al término del estudio, se pueden medir la masa y/o la densidad ósea por medio de absorciometría de rayos x (DXA) de doble energía o tomografía

computarizada cuantitativa periférica (pQCT) o tomografía microcomputarizada (mCT). Como alternativa, se puede utilizar histomorfometría estática y dinámica para medir el aumento en la formación o el volumen óseo.

5

Composiciones

Otro aspecto de esta invención son las composiciones que contienen: (a) una cantidad segura y eficaz de un péptido de la presente invención; y (b) un portador farmacéuticamente aceptable. Se utilizan las técnicas convencionales de formulación farmacéutica, como las descritas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., última edición.

El término "cantidad segura y eficaz" se refiere a la cantidad de un péptido de la invención suficiente para inducir en forma significativa una modificación positiva en la condición a ser tratada, pero que sea lo suficientemente baja para evitar efectos colaterales graves (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) en un animal, preferentemente un mamífero y con mayor preferencia un ser humano que lo necesite, de manera que corresponda a una relación riesgo beneficio razonable cuando se utiliza de conformidad con esta invención. La "cantidad segura y eficaz" obviamente variará con factores como la condición particular que se trata, la condición física del sujeto, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (de existir alguna), la forma de dosificación específica a utilizar, el

portador empleado, la solubilidad del péptido en el mismo y el régimen de dosificación deseado para la composición. Un experto en la técnica puede utilizar la siguiente bibliografía para determinar una "cantidad segura y eficaz" de conformidad con la presente invención. Spilker B.: *Guide to Clinical Studies and Developing Protocols*, Raven Press Books, Ltd., New York, 1984, págs. 7-13, 54-60; Spilker B.: *Guide to Clinical Trials*, Raven Press, Ltd., New York, 1991, págs. 93-101; Craig C. y R. Stitzel editores: *Modern Pharmacology*, 2d ed., Little, Brown and Co., Boston, 1986, págs. 127-33; T. Speight, editor: *Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3d ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1987, págs. 50-56; R. Tallarida, Raffa and P. McGonigle: *Principles in General Pharmacology*, Springer-Verlag, New York, 1988, págs. 18-20.

Además del presente péptido, las composiciones de la presente invención contendrán un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente, se refiere a una o más sustancias encapsulantes o diluyentes compatibles de carga sólida o líquida adecuados para ser administrados a un animal, preferentemente a un mamífero y con mayor preferencia a un ser humano. El término "compatible", como se utiliza en la presente, se refiere a que los componentes de la composición pueden ser mezclados con el péptido de la invención y entre sí, de tal forma que no exista interacción que reduzca en forma importante la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso normales. Ciertamente los portadores farmacéuticamente aceptables

deben tener una pureza suficientemente elevada y una toxicidad suficientemente baja para poder ser administrados al animal, de preferencia al mamífero, con mayor preferencia al ser humano a tratar.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes del mismo son:

5 azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de

10 calcio; aceites vegetales, como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles, como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, como los agentes humectantes Tweens®; agentes humectantes, como lauril sulfato sódico; agentes

15 colorantes; agentes saborizantes; agentes de tableteado, estabilizadores; antioxidantes; conservadores; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica y soluciones amortiguadas con fosfato.

La elección de los portadores farmacéuticamente aceptables que se utilizan junto con el presente compuesto, básicamente se determinará

20 dependiendo de la forma de administración del péptido.

Si el péptido en cuestión se va a inyectar, el portador farmacéuticamente aceptable preferido es una solución salina fisiológica y

estéril con un agente coloidal de suspensión compatible con la sangre cuyo pH se ajusta aproximadamente a 7.4.

En particular, los portadores farmacéuticamente aceptables para administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones amortiguadas con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica y agua libre de pirógenos. Los portadores preferidos para la administración parenteral incluyen polipropilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de ajonjolí. De preferencia, el portador farmacéuticamente aceptable en las composiciones para la administración parenteral comprende al menos aproximadamente 90% en peso de la composición total.

Las composiciones de esta invención se suministran de preferencia en forma de dosificación unitaria. Como se utiliza en la presente, una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de un péptido de la Fórmula (I) que es adecuado para administrarlo a un animal, de preferencia a un mamífero, con mayor preferencia a un ser humano, en una sola dosis, según la buena práctica médica. Estas composiciones contienen, en orden de menor a mayor preferencia, de aproximadamente 0.1mg (miligramos) a 1000mg, de aproximadamente 0.5mg a 500mg, de aproximadamente 1mg a 30mg, de un péptido de Fórmula (I).

Las composiciones de esta invención pueden estar en cualquiera de las diversas formas adecuadas, por ejemplo, para la administración oral, rectal, tópica, nasal, ocular o parenteral. Dependiendo de la vía de administración en particular que se desea, se pueden utilizar una

5 variedad de portadores farmacéuticamente aceptables que se conocen bien en la industria. Estos incluyen cargas, diluyentes, hidrótrofos, agentes de superficie activa y sustancias encapsulantes sólidas o líquidas. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos opcionales, que prácticamente no interfieran con la actividad agonista del CRF₂R de los péptidos de Fórmula

10 (I). La cantidad de portador empleado junto con el péptido de Fórmula (I) es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del péptido de Fórmula (I). Técnicas y composiciones para elaborar formas de dosificación útiles en los métodos de esta invención, se describen en las siguientes referencias: *Modern*

15 *Pharmaceutics*, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y col., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); y Ansel: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 2a. edición (1976).

Se pueden usar las diversas formas de dosificación oral, que incluyen las formas sólidas como las tabletas, las cápsulas, los gránulos y los

20 polvos a granel. Estas formas orales contienen una cantidad segura y eficaz, normalmente de al menos aproximadamente 5% y de preferencia de aproximadamente 25% a 50%, del péptido. Las tabletas pueden estar comprimidas, en forma de tabletas trituradas, con recubrimiento entérico,

recubiertas de azúcar, recubiertas con una película o con compresión múltiple, que contienen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agente de desintegración, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo, y agentes de fusión. Las formas líquidas de dosificación oral incluyen

5 soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes que contienen solventes, conservadores, emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes para la fusión, agentes colorantes y agentes

10 saborizantes adecuados.

El portador farmacéuticamente aceptable y adecuado para preparar formas de dosificación unitaria para administración oral son muy conocidos en la técnica. Las tabletas normalmente comprenden adyuvantes convencionales y farmacéuticamente compatibles a manera de diluyentes

15 inertes tales como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; agentes aglutinantes, como almidón, gelatina y sacarosa; agentes desintegrantes, como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco. Se pueden usar agentes deslizantes, como el bióxido de silicio para mejorar las

20 características de flujo de la mezcla en polvo. Para la apariencia se pueden añadir agentes colorantes, como los colorantes FD&C. Para las tabletas masticables son adyuvantes útiles los agentes edulcorantes y saborizantes, tales como aspartame, sacarina, mentol, menta y los sabores frutales. Las

cápsulas normalmente comprenden uno o más de los diluyentes sólidos anteriormente expuestos. La selección de componentes portadores depende de consideraciones secundarias, como el sabor, costo y estabilidad en anaquel, que no son cruciales para los propósitos de la presente invención y
5 el experto en la técnica puede hacerla con facilidad. En general, la formulación incluirá el péptido e ingredientes inertes que permitan la protección contra el medio estomacal y la liberación en el intestino del material biológicamente activo.

El péptido de Fórmula (I) puede estar químicamente modificado
10 para que el suministro oral del derivado sea eficaz. Por lo general, la modificación química que se prevé es la unión de al menos una entidad a la molécula de proteína, en donde la entidad permite; (a) inhibición de proteólisis y (b) captación en el torrente sanguíneo a partir del estómago o el intestino. También es deseable el aumento de la estabilidad total de la proteína y el
15 aumento en el tiempo de circulación en el organismo. Los ejemplos de estas entidades incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y poliprolina. Newmark y col., *J. Appl. Biochem.*, 4:185-189 (1982). Otros polímeros que podrían usarse son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano.
20 Para uso farmacéutico, tal como se indicó antes, se prefieren las entidades de polietilenglicol.

El sitio de liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el ileon) o el intestino grueso. Un experto en la

técnica tiene a su disposición formulaciones que no se disuelven en el estómago, sino más bien liberan el material en el duodeno o en alguna parte del intestino. De preferencia, la liberación evitará los efectos perjudiciales del medio estomacal, ya sea mediante la protección del péptido (o una variante) o
 5 por la liberación del material biológicamente activo después de pasar por el medio estomacal, por ejemplo, en el intestino.

Con el fin de asegurar la total resistencia gástrica, se prefiere un recubrimiento que sea impermeable a un pH mínimo de 5.0. Ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se usan como recubrimientos
 10 entéricos son el acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, ftalato de polivinilacetato (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, ftalato de acetato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S y goma laca. Estos recubrimientos se pueden usar como películas combinadas.

15 Las composiciones orales también incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones líquidas y lo similar. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de estas composiciones se conocen bien en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol,
 20 glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los típicos agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, Avicel® RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los

conservadores típicos incluyen metilparabén y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas orales también pueden contener uno o más componentes, como los edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes anteriormente expuestos.

5 Las composiciones de la presente invención pueden incluir en forma opcional otros agentes activos. En el documento WO 99/15210 se incluyen ejemplos no restrictivos de agentes activos.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuesto de la presente, incluyen las formas de dosificación
10 sublinguales, bucales, supositorios, nasales, y pulmonares. Estas composiciones normalmente comprenden uno o más de las sustancias de carga solubles, tales como: sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como: acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir los agentes deslizantes, lubricantes,
15 edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes anteriormente descritos.

Las composiciones de esta invención también pueden administrarse por vía tópica a un sujeto, por ejemplo, depositándolas directamente o extendiéndolas sobre los tejidos epidérmicos o epiteliales del sujeto; o por vía transdérmica mediante un "parche." Un ejemplo de un
20 aplicador de parche adecuado se describe en la solicitud de patente de los EE.UU. serie núm.. 10/054113. Estas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas de preferencia contienen una cantidad segura y eficaz, por lo general de al

menos aproximadamente 0.1% y de preferencia de aproximadamente 1% a 5%, del péptido. Los portadores adecuados para la administración tópica, de preferencia se quedan en la piel como una película continua y resisten frente a la transpiración o la inmersión en agua. Por lo general, el portador es orgánico y capaz de contener al péptido disperso o disuelto. El portador puede incluir emolientes, emulsificantes, agentes espesantes y solventes farmacéuticamente aceptables y lo similar.

Métodos de administración.

Esta invención también aporta métodos para tratar trastornos modulados por el CRF₂R, en un ser humano u otro animal, mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un péptido al sujeto. Los métodos de la invención son útiles para prevenir o tratar los trastornos antes descritos.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar por vía en forma tópica o sistémicamente. La aplicación sistémica incluye cualquier método para introducir un péptido de Fórmula (I) en los tejidos del organismo, por ejemplo, administración intraarticular (en especial, en el tratamiento de artritis reumatoide), intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, nasal, pulmonar, sublingual, rectal y oral.

La dosificación específica del péptido que será administrado, así como la duración del tratamiento y si el tratamiento es tópico o sistémico, son

factores interdependientes. La dosificación y el régimen de tratamiento también dependerán de factores tales como el tipo de péptido específico que se usa, la indicación del tratamiento, la capacidad del péptido para lograr concentraciones inhibitorias mínimas en la zona del tejido que necesita el
5 tratamiento, los atributos personales del sujeto (como el peso), el cumplimiento del régimen de tratamiento y la presencia y gravedad de cualquier efecto secundario del mismo.

La administración tópica se puede usar para suministrar el péptido sistémicamente o para tratar a un sujeto en forma local. Las
10 cantidades del péptido que se administre por vía tópica, depende de factores tales como la sensibilidad en la piel, tipo y localización del tejido que se va a tratar, composición y portador (en su caso) que se van a administrar, el péptido específico que se va administrar, así como el trastorno específico que se va a tratar y el grado en el que se deseen los efectos sistémicos (en la
15 medida que se distingan de los locales).

Por medio de ligandos dirigidos, los péptidos de la presente invención se pueden dirigir a ubicaciones específicas en las que se necesita el tratamiento. Por ejemplo, para enfocar un péptido destinado al tratamiento de distrofia muscular, el péptido se conjuga con un anticuerpo o un fragmento
20 del mismo que sea inmunoreactivo con un marcador musculoesquelético tal como se comprende por lo general en la técnica. El ligando dirigido también puede ser un ligando adecuado para un receptor que esté presente en el músculo esquelético. Se puede utilizar cualquier ligando dirigido que

reaccione de manera específica con un marcador para el tejido objetivo seleccionado. Los métodos para acoplar el compuesto de la invención al ligando dirigido son muy conocidos en la industria y son similares a los que se describen más adelante para el acoplamiento al portador.

5 Un péptido de Fórmula (I) puede administrarse por medio de liberación controlada. Por ejemplo, el péptido puede administrarse por medio de infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, inyección "depot" subcutánea que contiene un material biodegradable u otros modos de administración. En una modalidad,

10 se puede usar una bomba, Langer y col., eds., *Medical Applications of Controlled Release*, CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*, 14:201 (1987); Buchwald y col., *Surgery*, 88:507 (1980); Saudek y col., *N. Engl. J. Med.*, 321:574 (1989). En otra modalidad, se pueden usar materiales poliméricos. Langer, 1974, supra; Sefton, 1987,

15 supra; Smolen y col., eds., *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Wiley, N.Y. (1984); Ranger y col., *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 23:61 (1983); véase también Levy y col., *Science*, 228:190 (1985); During y col., *Ann. Neurol.*, 25:351 (1989); Howard y col., *J. Neurosurg.*, 71:105 (1989). Incluso en otra modalidad, se coloca un sistema

20 de liberación controlada junto al blanco terapéutico y por lo tanto se requiere sólo una fracción de la dosis sistémica. Véase por ejemplo., Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, págs. 115-138 (1984). En otra modalidad más, se usa un sistema de suministro de medicamentos de

base polimérica, en el que los medicamentos se distribuyen a partir de un sistema polimérico o lipídico. Estos sistemas suministran el medicamento por medio de tres mecanismos generales: (1) difusión de las especies medicamentosas a partir del sistema o a través del mismo; (2) una reacción

5 química o enzimática que dé lugar a la degradación del sistema o la escisión del medicamento a partir del sistema; y (3) activación del disolvente, ya sea a través de ósmosis o de aumento de volumen del sistema. Se describen sistemas adecuados en los siguientes artículos de revisión: Langer, Robert, "Drug delivery and targeting," *Nature*: 392 (Supp):5-10 (1996); Kumar, Majeti

10 N. V., "Nano and Microparticles as Controlled Drug Delivery Devices," *J Pharm Pharmaceut Sci*, 3(2):234-258 (2000); Brannon-Peppas, "Polymers in Controlled Drug Delivery," *Medical Plastics and Biomaterials*, (Nov. 1997). Véase también, Langer, 1990, supra; Treat y col., en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.),

15 Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Langer, *Science*, 249:1527-1533 (1990). Los sistemas adecuados incluyen: Sistema de suministro de medicamento Atrigel™ de Atrix Labs; DepoFoam™ de; skypharma hidrogeles a base de polietilenglicol de Infimed Therapeutics, Inc.; ReGel™, SQZGel™ oral, HySolv™ y ReSolv™ sistemas de suministro de medicamento por

20 solubilización de MacroMed; ProGelz™ de ProGelz' Products; y ProLease™ inyectable de Alkermes.

En todo lo anterior, es obvio que los péptidos de la invención pueden administrarse solos o como mezclas y que las composiciones pueden

incluir además fármacos o excipientes adicionales según sea lo adecuado para la indicación.

Terapia génica

5 Como parte de terapia génica, se pueden usar vectores de expresión, pertenecientes a la invención, para introducir en las células los ácidos nucleicos. Estos vectores por lo general tienen sitios de restricción convenientes localizados cerca de la secuencia promotora que permiten la inserción de secuencias de ácido nucleico. Se pueden preparar cassettes de
10 transcripción que incluyan una región de iniciación de transcripción, el gen objetivo o fragmento del mismo y una región de terminación transcripcional. Los cassettes de transcripción pueden introducirse en una variedad de vectores, por ejemplo, plásmido, retrovirus, lentivirus, adenovirus y lo similar, en donde los vectores tienen la capacidad de permanecer de manera
15 transitoria o estable en las células, normalmente durante un período mínimo de aproximadamente un día o lo más común durante un período mínimo de varios días o varias semanas.

Las proteínas y ácidos nucleicos de la invención se pueden introducir en los tejido o células hospederas a través de varias rutas, entre las
20 que se incluyen infección viral, microinyección o fusión de vesículas. La inyección de chorro ("jet") también se puede utilizar para la administración intramuscular, tal como lo describen Furth y col., *Anal. Biochem.*, 205:365-368 (1992). El ADN puede depositarse sobre micropartículas de oro y

suministrase vía intradérmica mediante un dispositivo de bombardeo de partículas o "pistola de genes" tal como se describe en la literatura. Véase, por ejemplo, Tang y col., *Nature* 358:152-154 (1992), en donde las los microproyectiles de oro se recubren con ADN y luego se bombardean en las

5 células de la piel.

Estuches

La presente invención incluye un estuche para la prevención o tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R, que está formado por: (a)

10 un péptido de Fórmula (I) en forma de dosis unitaria; y (b) instrucciones de uso. Un estuche de este tipo de preferencia incluye varias dosificaciones unitarias. Este tipo de estuches puede incluir una tarjeta que tiene dosificaciones orientadas según el orden del uso que se pretende. Un ejemplo de uno de estos estuches es un "empaque de ampolla." Los empaques de

15 ampolla son muy conocidos en la industria del empaque y se usan ampliamente para el empackado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, se puede proporcionar un auxiliar recordatorio, por ejemplo, en forma de números, letras u otros elementos de marcado o bien un inserto de calendario, que designe los días en el esquema de tratamiento en

20 los que pueda administrarse la dosificación. Un ejemplo de estuche se describe en el documento WO 01/45636. Los esquemas de tratamiento quedan dentro del alcance de los expertos en la técnica medicinal. Entre los

ejemplos se incluyen esquemas de una vez al día, cada semana, cada dos semanas, cada mes, o cada dos meses.

.....

EJEMPLOS

Ejemplo 1

La savagina y otros agonistas no selectivos de CRFR
5 generalmente no son eficaces en el tratamiento de trastornos modulados por
el CRF₂R debido a que estos agonistas también activan el CRF₁R y esto da
como resultado indeseables efectos secundarios.

El Cuadro 2 refleja en forma comparativa la unión del CRF para
fragmentos de secuencia nativa de urocortina I humana (hUcnI), urocortina II
10 humana (hUroII), urocortina III humana (hUroIII), factor de liberación de
corticotropina humana (hCRF), corticotropina ovina (oCRF) y savagina (Svg)
designadas como SEQ ID núm.: 2, 4, 6, 8, 10 y 11, respectivamente.

Cuadro 2

SEQ ID núm.	PÉPTIDO	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (Emax%)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (Emax%)
2	hUcnI	3.52 (100)	8.00 (100)
4	hUroII	3.84 (98)	>100 (9)
6	hUroIII	>100 (80)	>1000 (10.25)
8	hCRF	48.25 (100)	19.95 (87)
10	oCRF	>100 (33)	27.35 (98)
11	Svg	6.03 (95)	17.60 (100)

15

Ejemplo 2

El Cuadro 3 refleja en forma comparativa la unión del CRF de
varias modalidades de la invención.

Cuadro 3

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
1	31.50 (100)	783 (84)
3	12.13 (88)	1000 (12)
5	100 (12)	100 (8)
7	100 (19)	100 (4)
9	100 (34)	100 (10)
12	9.72 (91)	928 (73)
13	3.88 (79)	97.65 (89)
14	6.33 (90)	109.00 (92)
15	6.56 (97)	85.30 (86)
16	7.88 (86)	136.00 (98)
17	10.20 (96)	260.50 (98)
18	5.29 (97)	106.00 (100)
19	7.42 (75)	232.50 (63)
20	7.81 (99)	906.00 (60)
21	8.46 (96)	908.00 (88)
22	8.33 (100)	1000.00 (64)
23	10.20 (100)	1000.00 (82)
24	43.15 (100)	>1000 (18)
25	80.95 (81.90)	677.00 (92.35)
26	91.75 (86)	>1000 (16)
27	10.70 (96)	325 (100)
28	100 (15)	>1000 (2)
29	16.00 (100)	>1000 (79)
30	16.70 (85.50)	100.45 (100)
31	30.75 (100)	>1000 (18)
32	20.25 (96)	606 (94)
34	>100 (45)	>1000 (11)
35	15.55 (88)	>1000 (74)
36	14.75 (73)	>1000 (33)
37	>100 (51)	>1000 (5)
38	71.90 (91)	>1000 (11)
39	58.17 (94)	1000 (83)
40	6.95 (93)	102.5 (99)
41	18.30 (100)	>1000 (43)
42	>100 (88)	>1000 (10)
43	>100 (67)	>1000 (10)
44	19.15 (87)	943.50 (64)

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
45	>100 (44)	>1000 (7)
46	>100 (100)	>1000 (17)
47	>100 (86)	1000 (12)
48	100 (14)	1000 (21)
49	>100 (37)	>1000 (15)
50	19.04 (94)	>1000 (42)
51	20.65 (100)	>1000 (48)
52	>100 (10)	>1000 (13)
53	>100 (95)	>1000 (18)
54	100 (11)	1000 (10)
55	7.95 (95)	11.60 (92)
56	50.35 (87)	>100 (14)
57	>100 (48)	>100 (12)
58	71.60 (100)	>100 (18)
59	>100 (27)	>100 (10)
60	>100 (44)	>100 (8)
61	>100 (89)	>100 (12)
63	67.35 (100)	73.15 (34)
64	63.30 (94)	68.80 (57)
65	67.90 (64)	>100 (18)
67	10.02 (50)	44.17 (96)
68	38.55 (74)	>100 (33)
69	5.85 (81)	34.50 (88)
70	18.25 (82)	>100 (8)
71	94.80 (58)	>100 (8)
72	>100 (55)	>100 (4)
73	>100 (11)	>100 (11)
74	54.97 (100)	>100 (7)
75	>100 (52)	>100 (5)
76	91.45 (78)	>100 (7)
77	43.35 (100)	>100 (5)
78	24.65 (78)	>100 (8) ..
79	22.30 (100)	>100 (8)
80	6.53 (88)	>100 (55)
81	4.30 (73)	60.90 (81)
82	10.87 (90)	96.20 (85)
83	1.91 (81)	52.17 (98)
84	1.77 (100)	82.23 (99)
85	2.34 (100)	11.00 (84)

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
86	100 (8.10)	100 (4.60)
87	100 (14.65)	100 (5.30)
88	100 (12.60)	100 (11.15)
89	100 (12.70)	
90	100 (12.25)	100 (4.00)
91	100 (7.10)	100 (4.00)
92	100 (15.85)	100 (4.60)
93	100 (8.40)	100 (5.00)
94	100 (6.15)	100 (7.30)
95	100 (8.25)	100 (5.55)
96	100 (12.50)	100 (16.30)
97	100 (7.60)	100 (4.25)
98	100 (5.50)	100 (4.00)
99	100 (4.35)	100 (4.35)
100	100 (9.85)	100 (6.25)
101	100 (6.95)	100 (7.35)
102	100 (13.50)	100 (7.80)
103	100 (4.85)	100 (5.75)
104	100 (4.50)	100 (11.10)
105	100 (9.15)	100 (5.20)
106	100 (6.10)	100 (4.80)
107	12.13 (87.90)	1000 (12.40)
108	79.00 (97)	>100 (3)
109	11.83 (91.67)	100 (6.70)
110	10.98 (100)	>100 (9)
111	10.95 (99)	>100 (9)
112	12.30 (100)	>100 (10)
113	11.30 (98)	>100 (4)
114	3.42 (100)	>100 (6)
115	13.60 (98)	>100 (7)
116	100 (26.45)	100 (4.80)
117	9.41 (98.85)	100 (7.80) ..
118	14.60 (100)	>100 (5)
119	3.57 (95)	>100 (3)
120	69.90 (100)	100 (7)
121	5.87 (91)	>100 (3)
122	3.31 (97)	1000 (10.7)
123	3.49 (93.75)	>1000 (9.60)
124	3.49 (94)	>100 (6)

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (Emax%)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (Emax%)
125	4.47 (99)	>100 (9)
126	13.00 (91)	>100 (7)
127	7.79 (94)	>100 (6)
128	2.85 (98)	>100 (8)
129	3.83 (92)	>100 (12)
130	8.57 (92)	>100 (9)
131	5.25 (91)	>100 (8)
132	7.53 (88)	>100 (8)
133	12.22 (88)	>100 (4)
134	>100 (19)	>100 (7)
135	>100 (78)	>100 (8)
136	23.40 (88)	>100 (8)
137	38.90 (100)	>100 (4)
138	59.00 (48)	>100 (5)
139	42.80 (80)	>100 (4)
141	>100 (29)	>100 (7)
142	9.08 (77.00)	43.45 (85.35)
143	11.05 (85.50)	232.00 (100)
144	9.16 (85.53)	587 (100)
145	7.80 (69.00)	198.50 (91.30)
146	8.20 (84.50)	103 (100)
147	6.75 (94.00)	101.80 (98.00)
148	9.45 (51.50)	295.00 (100)
149	26.20 (95.50)	1000 (40.70)
150	34.85 (70.50)	1000 (5.70)
151	36.75 (98.00)	1000 (19.90)
152	>100 (19)	>100 (4)
153	9.28 (97)	>100 (7)
154	10.30 (100)	>100 (7)
155	20.80 (94)	40.85 (18)
156	9.29 (79)	>100 (6)
157	42.00 (80.85)	100 (91.00) ..
158	6.37 (89)	>100 (15)
159	90.77 (62)	>100 (9)
160	9.15 (87)	>100 (10)
161	>100 (88)	>100 (77)
162	>100 (7)	>100 (11)
163	4.49 (98)	>100 (13)
164	2.24 (92)	>100 (28)

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (Emax%)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (Emax%)
165	>100 (75)	>100 (19)
166	3.7 (89)	437.5 (85)
167	13.0 (100)	1000.0 (15)
168	4.9 (75)	1000.0 (52)
169	17.8 (83)	978.0 (28)
170	75.0 (83)	1000.0 (9)
171	17.8 (100)	208.0 (99)
172	13.5 (100)	1000.0 (88)
173	100 (85.20)	1000 (8.05)
174	4.42 (97.2)	1000.0 (29.10)
175	5.42 (92.15)	1000.0 (34.8)
176	12.60 (90.25)	1000.0 (26.9)
177	5.83 (97.85)	813.0 (89.2)
178	5.17 (96.45)	1000.0 (55.70)
179	10.22 (92.5)	477.0 (78.90)
180	3.14 (95.7)	125.0 (99.3)
181	5.22 (97.75)	154.0 (100)
182	7.21 (91.4)	409.0 (89.7)
183	7.93 (100)	415 (57.5)
184	3.72 (96.45)	488.0 (77.35)
185	8.98 (100)	358.5 (95.8)
186	25.05 (100)	323 (100)
187	10.3 (100)	31.8 (72)
188	14.6 (100)	162.5 (96)
189	7.0 (96)	62.2 (57)
190	39.60 (31)	>100 (8)
191	8.3 (100)	63.7 (85)
192	66.8 (97)	582.0 (99)
193	10.1 (97)	265.5 (85)
194	5.0 (96)	108.0 (94)
195	18.8	103.0 (83)
196	27.7 (97)	447.0 (96) ..
197	48.1 (94)	
198	29.9 (100)	
199	8.5 (92)	708.5 (93)
200	8.8 (100)	188.5 (99)
201	5.0 (100)	99.8 (80)
202	8.7 (99)	403.5 (100)
203	5.2 (94)	76.2 (86)

90

SEQ ID n.ºm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
204	3.6 (93)	32.1 (74)
205	25.0 (93)	126.5 (88)
206	30.5 (97)	696.5 (97)
207	61.4 (96)	465.5 (88)
208	5.6 (88)	64.9 (81)
209	7.4 (93)	26.4 (80)
210	10.2 (97)	43.5 (90)
211	59.5 (100)	826.0 (37)
212	21.3 (100)	445.0 (100)
213	22.3 (99)	1000.0 (76)
214	74.30 (80)	100 (4)
215	4.0 (100)	187.5 (100)
216	9.9 (90)	49.8 (98)
217	4.7 (95)	94.7 (100)
218	4.8 (98)	98.4 (100)
219	7.8 (98)	80.9 (100)
220	4.1 (98)	63.6 (81)
221	8.5 (100)	236.5 (100)
222	9.4 (100)	384.5 (95)
223	3.0 (92)	48.1 (81)
224	26.9 (100)	1000.0 (27)
225	4.8 (89)	219.5 (97)
226	7.6 (100)	315.0 (95)
227	33.8 (95)	918.0 (18)
228	7.1 (100)	275.5 (100)
229	10.3 (100)	298.0 (100)
230	8.1 (100)	219.0 (100)
231	5.9 (100)	94.0 (100)
232	45.3 (100)	1000.0 (7)
233	46.1 (95)	1000 (11)
234	20.6 (100)	434.3 (96)
235	25.7 (100)	806.5 (70) ..
236	40.4 (97)	1000.0 (15)
237	22.2 (93)	1000.0 (18)
238	16.7 (100)	753.0 (88)
239	13.2 (100)	587.0 (80)
240	22.0 (100)	915.0 (80)
241	12.6 (99)	307.5 (99)
242	29.0 (94)	358.5 (99)

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
243	16.6 (100)	440.5 (96)
244	8.8 (98)	299.5 (100)
245	7.5 (93)	381.0 (100)
246	38.8 (100)	1000.0 (33)
247	18.8 (100)	1000.0 (34)
248	19.6 (98)	1000.0 (32)
249	12.2 (92)	1000.0 (50)
250	19.7 (100)	137.5 (99)
251	11.8 (100)	926.0 (80)
252	22.3 (100)	228.5 (100)
253	41.8 (86)	1000.0 (42)
254	100.0 (36)	708.0 (6)
255	7.0 (100)	33.3 (84)
256	12.6 (100)	253.5 (100)
257	100 (72.60)	744.50 (83.50)
258	100 (49.30)	1000 (23.85)
259	100 (64.95)	819.50 (83.60)
260	100 (89.35)	834.00 (89.70)
261	100 (95.30)	274 (100)
262	100 (92.25)	408 (100)
263	36.17 (93.03)	802.50 (71.95)
264	100.00 (86.30)	704.50 (100)
265	100.00 (23.35)	1000.00 (9.30)
266	100.00 (19.35)	1000.00 (4.45)
267	100.00 (44.20)	1000.00 (22.80)
268	100.00 (59.05)	1000.00 (14.15)
269	100.00 (77.30)	1000.00 (44.30)
270	100.00 (19.30)	1000.00 (7.85)
271	48.10 (88.95)	815.00 (80.85)
272	23.30 (100.00)	1000.00 (51.10)
273	31.30 (100.00)	1000.00 (59.30)
274	13.80 (100.00)	508.00 (80.90)
275	46.80 (100.00)	1000.00 (38.30)
276	22.10 (100.00)	1000.00 (75.70)
277	28.20 (100.00)	1000.00 (39.90)
278	19.55 (100.00)	1000.00 (48.70)
279	13.10 (100.00)	1000.00 (93.00)
280	100.00 (82.30)	1000.00 (11.80)
281	100.00 (78.80)	1000.00 (12.20)

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
282	25.80 (80.75)	1000.00 (21.75)
283	10.55 (71.95)	635.00 (100.00)
284	100.00 (100.00)	1000.00 (27.70)
285	13.95 (97.10)	1000.00 (11.10)
286	13.50 (92.45)	1000.00 (19.20)
287	11.31 (100.00)	1000.00 (51.75)
288	14.70 (100.00)	838.00 (31.85)
289	12.16 (97.30)	1000.00 (69.55)
290	100.00 (100.00)	1000.00 (8.40)
291	100.00 (83.75)	1000.00 (4.75)
292	100.00 (88.10)	1000.00 (7.00)
293	40.30 (87.00)	520.50 (95.30)
294	100.00 (100.00)	1000.00 (13.80)
295	55.05 (87.80)	1000.00 (5.30)
296	8.88 (65)	100 (4)
297	100.00 (88.30)	1000.00 (27.250)
298	82.00 (98.85)	1000.00 (20.05)
299	48.40 (71.55)	1000.00 (10.20)
300	17.10 (100.00)	1000.00 (7.95)
301	50.45 (88.40)	690.00 (84.10)
302	36.20 (100.00)	388.50 (100.00)
303	27.25 (100.00)	581.50 (100.00)
304	19.30 (92.55)	115.50 (100.00)
305	35.45 (95.20)	1000.00 (59.55)
306	27.55 (100.00)	608.00 (97.85)
307	5.82 (96.55)	78.40 (92.65)
308	3.30 (72.80)	63.45 (100.00)
309	5.55 (99.90)	107.50 (96.35)
310	8.70 (87.55)	1000.00 (45.30)
311	11.85 (100.00)	1000.00 (29.70)
312	14.05 (95.00)	869.50 (82.00)
313	11.05 (95.00)	704.00 (87.100..)
314	10.35 (99.75)	978.50 (82.40)
315	9.35 (81.70)	454.50 (100.00)
316	10.15 (94.50)	221.50 (92.35)
317	9.30 (88.35)	187.50 (100.00)
318	9.95 (95.40)	134.50 (92.85)
319	8.50 (95.00)	108.00 (88.30)
320	19.05 (100.00)	718.00 (68.75)

SEQ ID nôm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
321	19.55 (86.80)	1000.00 (33.80)
322	23.05 (98.45)	1000.00 (10.85)
323	18.80 (100.00)	1000.00 (36.90)
324	17.20 (100.00)	1000.00 (46.80)
325	11.67 (100)	100 (5)
326	33.70 (100.00)	1000.00 (30.10)
327	28.40 (100.00)	1000.00 (36.50)
328	11.70 (95.70)	1000.00 (30.70)
329	5.15 (98.30)	1000.00 (98.40)
330	6.00 (93.65)	1000.00 (86.80)
331	9.85 (100.00)	1000.00 (78.65)
332	9.95 (100.00)	1000.00 (61.30)
333	9.85 (98.90)	1000.00 (43.80)
334	13.15 (93.55)	1000.00 (82.80)
335	28.05 (90.95)	1000.00 (49.45)
336	17.80 (100.00)	1000.00 (59.90)
337	23.95 (86.65)	1000.00 (36.45)
338	19.30 (77.55)	1000.00 (41.10)
339	100.00 (47.90)	1000.00 (13.20)
340	7.99 (100.00)	739.50 (95.95)
341	8.83 (95.50)	850.50 (82.35)
342	20.25 (92.25)	1000.00 (19.65)
343	13.60 (98.55)	783.00 (62.50)
344	4.30 (94.47)	850.00 (77.65)
345	39.70 (100.00)	1000.00 (18.75)
346	8.48 (97.75)	1000.00 (59.00)
347	22.35 (95.65)	1000.00 (48.75)
348	5.77 (90.40)	630.00 (86.05)
349	13.75 (100)	1000 (44.20)
350	11.59 (98.10)	1000 (48.00)
351	12.93 (97.37)	1000 (85.70)
352	8.26 (83.85)	780 (82.60) ..
353	4.75 (89.90)	229.50 (92.25)
354	6.48 (100)	1000 (13.40)
355	6.03 (95)	18 (100)
356	83.05(16)	1000 (9)
357	6.44 (100)	331 (100)
358	5.56 (100)	99 (100)
359	23.10 (100)	230 (100)

SEQ ID núm.	CRF ₂ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)	CRF ₁ R EC ₅₀ (nM) (E _{max} %)
360	6.12 (93)	157 (100)
361	6.37 (99)	149 (100)
362	4.39 (100)	388 (100)
363	25.15 (100)	1000 (20)
364	13.20 (100)	1000 (27)
365	23.45 (94)	1000 (21)
366	100.00 (46)	1000 (9)
367	100.00 (18)	1000 (8)
368	50.35 (91)	1000 (6)
369	100.00 (18)	1000 (4)
370	51.05 (75)	1000 (33)
371	6.82 (97)	1000 (22)
372	14.20 (100)	1000 (13)
373	11.54 (100)	1000 (9)
374	15.75 (91)	1000 (11)
375	11.50 (100)	1000 (22)
376	52.55 (100)	1000 (8)
377	19.25 (83)	1000 (25)
378	14.88 (100)	1000 (38)
379	70.55 (94)	1000 (8)
380	19.00 (100)	1000 (16)
381	12.73 (99)	1000 (27)
382	39.45 (100)	1000 (8)
383	9.31 (96)	1000 (55)
384	7.10 (97.30)	1000 (70.30)
385	10.25 (100)	1000 (46)
386	8.70 (98)	1000 (78.25)
387	17.85 (100)	1000 (50.10)

Ejemplo 3

Aumento de la eficacia *in vivo*

Los péptidos de la presente invención exhiben prolongada
5 biodisponibilidad, principalmente en condiciones de baja dosificación, en
comparación con las secuencias nativas conocidas, por ejemplo, el fragmento
del péptido Urolin (SEQ ID núm. 4).

La vida media de un péptido en un sujeto se puede determinar, por ejemplo, por cromatografía de líquidos de alto desempeño (HPLC) en muestras de suero del sujeto recolectadas a diversos tiempos después de la administración del péptido. Un experto en la técnica sabría cómo seleccionar
5 los amortiguadores de elución apropiados para la HPLC con base en las propiedades fisicoquímicas del péptido específico.

Se describe aquí un ejemplo no restrictivo de un estudio *in vivo* para determinar la eficacia. Por vía intravenosa (IV) (1000ug/kg) y subcutánea (SC) (1000ug/kg) se les administra a ratones un péptido de Fórmula (I). Se
10 obtienen muestras de sangre a diferentes tiempos (IV = 0, 2, 10, 30min y 1, 2, 4 y 6h; y SC = 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 y 6h) posteriores a la dosificación, en tubos de microcentrífuga que contienen heparina sódica. Las muestras de sangre se procesan para obtener plasma que se almacena a -70°C hasta que se analiza.

Se preparan estándares de plasma. El día del análisis se
15 prepara una solución de adulteración de un péptido de Fórmula (I) en una gama de concentraciones de 50ng/mL a 100µg/mL en metanol, obtenidas mediante la dilución en serie de una solución madre previamente preparada de 1mg/mL de péptido de Fórmula (I) en metanol. Del mismo modo, solución de adulteración de h-Unc-II marcado con isótopo estable de estándar interno
20 (ISTD) se prepara el día del análisis mediante la dilución en serie de una solución madre de ISTD 1mg/mL para dar una concentración final de 5µg/mL. Se preparan estándares de plasma que cubren una gama de valores de masa de 0.5 a 100ng mediante la adición de 10µL de solución de adulteración

apropiada del péptido de Fórmula (I) en tubos que ya contienen 10uL de solución ISTD de 5µg/mL, 100µL de agua deuterada y 100µL de plasma blanco de rata. Los estándares de trabajo se preparan para análisis en la forma que se describe más adelante.

5 Se preparan muestras de control de calidad (CC). Se prepara una solución madre CC a 50ng/mL mediante la adición de 25µL de una solución de adulteración de 1µg/mL de un péptido de Fórmula (I) en 475uL de plasma de rata heparinizado blanco, contenido en un vial de plástico. Se preparan muestras de trabajo CC mediante la adición de 100uL de la solución madre CC
10 (50ng/mL) en tubos que ya contienen 10µL de solución ISTD de 5µg/mL y 100µL de agua reducida en deuterio (agua dd). Las muestras de trabajo CC se preparan para análisis en la forma que se describe más adelante.

Se preparan muestras para estudio. El día del análisis, las muestras se descongelan a temperatura ambiente y se adiciona una alícuota
15 de la muestra a un tubo que ya contiene 10µL de una solución ISTD de 5µg/mL, 100µL de agua con deuterio reducido y una alícuota del blanco, plasma de rata heparinizado blanco. El volumen de la muestra y el del blanco de plasma de rata son tales que el volumen total de plasma es igual a 100µL.

Para el análisis, los estándares de trabajo, las muestras de
20 trabajo CC y las muestras de estudio se preparan mediante la adición de 400µL de acetonitrilo en tubos en los que ya están contenidos, se tapan, se mezclan, de centrifugan y se aíslan del sobrenadante. Una alícuota (300µL)

del sobrenadante se seca en atmósfera de N₂ y se reconstituye en 50µL de metanol/agua (50/50).

Los estándares de trabajo, las muestras de trabajo CC y las muestras de estudio ya preparados se analizan por cromatografía de líquidos de alta resolución en fase de gradiente inverso (RP-HPLC) y a continuación se separan mediante la introducción de la muestra a través de ionización por electroatomización (ESI) con detección de espectrometría de masas/espectrometría de masas (MS/MS) utilizando monitoreo de reacción seleccionada (SRM) en el modo de ión positivo. Un canal SRM se monitorea para h-Unc-II y la ISTD.

Las soluciones dosis a partir del estudio farmacocinético se diluyen con metanol y se analizan por RP-HPLC con detección de luz ultravioleta. Las concentraciones del péptido de Fórmula (I) en las soluciones dosis se calculan por interpolación en una curva de regresión lineal construida a partir de estándares conocidos.

Si bien se han ilustrado y descrito modalidades particulares de la presente invención, será evidente para los experimentados en la industria que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, abarcar en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención.

LISTAD DE SECUENCIAS

5 <110> The Procter & Gamble Compan
 Isfort, Robert
 Mazur, Wieslaw A

<120> AGONISTAS DEL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE LIBERACIÓN DE
 CORTICOTROPINA

10 <130> 8847M/CA

<140> No asignado
 <141> 11-12-2002

15 <150> EE.UU. 60/349,117
 <151> 16-01-2002

 <150> EE.UU. 60/376,337
 <151> 29-04-2002

20 <150> EE.UU. 60/388,895
 <151> 14-06-2002

 <150> EE.UU. 60/411,988
 25 <151> 19-09-2002

 <160> 530

 <170> PatentIn version 3.1

30 <210> 1
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Artificial

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> Artificial

 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (38)..(38)

<223> AMIDACIÓN

<400> 1

5 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Glu Leu Leu
1 5 10 15

10 Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg
20 25 30

Lys Leu Met Glu Ile Ile
35
15

<210> 2
<211> 40
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens

<400> 2

25 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30
30

Asn Arg Ile Ile Phe Asp Ser Val
35 40

35 <210> 3
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial ..

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 3

10 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15 Glu Gln Glu Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

20 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 4
<211> 38
25 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

30 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

35 Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

40 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 5
<211> 38
<212> PRT
45 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 5

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Gly Pro Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15 Glu Gln Thr Lys Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

20 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

25 <210> 6
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 6
Thr Lys Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Asn Ile Met Asn Leu
1 5 10 15

35 Leu Phe Asn Ile Ala Lys Ala Lys Asn Leu Arg Ala Gln Ala Ala Ala
20 25 30

40 Asn Ala His Leu Met Ala Gln Ile
35 40

45 <210> 7
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> AMIDACIÓN

10

<400> 7

Ser Gln Glu Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Arg
1 5 10 15

15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

20

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

25

<210> 8

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 8

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

35

Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

40

Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
35 40

45

<210> 9

<211> 38

<212> PRT

<212> PRT
<213> Phyllomedusa sauvagei

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 11

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 12
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Asn
20 25 30

10

Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val
35 40

15

<210>	13
<211>	40
<212>	PRT
<213>	Artificial

20

<220>
<223> Artificial

25

```
<220>  
<221> MOD_RES  
<222> (40)..(40)  
<223> AMIDACIÓN
```

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35

<400> 13

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys ..
1 5 10 15

40

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

45

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

106

<210> 14
<211> 40
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
15 <223> AMIDACIÓN

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 14
25
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 35 40

<210> 15
<211> 40
40 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10
<400> 15

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Ala
20 25 30

20
Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val
35 40

25 <210> 16
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 16

45
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys

	1	5	10	15	
5	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr	20	25	30	
10	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val	35	40		
15	<210> 17 <211> 40 <212> PRT <213> Artificial				
20	<220> <223> Artificial				
25	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> AMIDACIÓN				
30	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO				
35	<400> 17 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys	1	5	10	15
40	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr ..	20	25	30	
45	Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val	35	40		
	<210> 18 <211> 40				

108 109

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 18

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Arg Val
35 40

35 <210> 19
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 <220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

5 <400> 19

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

15 Asn Arg Leu Leu Leu Ala Arg Val
35 40

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

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 20

40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val
35 40

5 **<210> 21**
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 **<220>**
<223> Artificial

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

```

20  <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (1)..(1)
    <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

```

<400> 21

25

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys

1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Thr Val
35 40

35			
	<210>	22	
	<211>	40	
	<212>	PRT	
40	<213>	Artificial	

<220>
<223> Artificial

45 **<220>**

<221> MOD_RES<222> (40)..(40)<223> AMIDACIÓN

5<220><221> MOD_RES<222> (1)..(1)<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10<400> 22

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys15151051

15Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr202530

20Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val3540

25<210> 23<211> 40<212> PRT<213> Artificial

30<220><223> Artificial

35<220><221> MOD_RES<222> (40)..(40)<223> AMIDACIÓN

40<220><221> MOD_RES<222> (1)..(1)<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 23

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys45151051

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

5 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Val
35 40

10 <210> 24
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 24

30 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Thr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

40 <210> 25
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 25
15
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Ile Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

25
<210> 26
<211> 40
<212> PRT
30 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45
<400> 26

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Pro Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

5
 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

10
 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

15
 <210> 27
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

20
 <220>
 <223> Artificial

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 27

35
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

40
 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

45
 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

45
 <210> 28
 <211> 40

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 28

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Asp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 29
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 <220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 29
5
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40
15

<210> 30
<211> 40
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
35
<400> 30

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15
40

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

5 <210> 31
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Artificial

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 31

25 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Val Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

35 <210> 32
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Artificial

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 32

10 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

20

<210> 33

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> Artificial

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

40

<400> 33

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn

		20		25		30
	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile					
		35		40		
5						
	<210>	34				
	<211>	40				
	<212>	PRT				
10	<213>	Artificial				
	<220>					
	<223>	Artificial				
15						
	<220>					
	<221>	MOD_RES				
	<222>	(1)..(1)				
	<223>	ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO				
20						
	<220>					
	<221>	MOD_RES				
	<222>	(40)..(40)				
	<223>	AMIDACIÓN				
25						
	<400>	34				
	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Lys Leu Leu Arg Lys					
	1	5		10		15
30						
	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn					
		20		25		30
35	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile					
		35		40		
	.					--
	<210>	35				
40	<211>	40				
	<212>	PRT				
	<213>	Artificial				
	<220>					
45	<223>	Artificial				

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
5 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
10 <223> AMIDACIÓN

<400> 35

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Leu Leu Leu Arg Lys
15 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

25 <210> 36
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 36

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ile Leu Leu Arg Lys

	1	5	10	15
5	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn	20	25	30
	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile	35	40	
10	<210> 37			
	<211> 40			
	<212> PRT			
	<213> Artificial			
15	<220>			
	<223> Artificial			
20	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (1)..(1)			
	<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO			
25	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (40)..(40)			
	<223> AMIDACIÓN			
30	<400> 37			
	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Asn Leu Leu Arg Lys			
	1 5 10 15			
35	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn	20	25	30
	.			..
40	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile	35	40	
	<210> 38			
	<211> 40			
45	<212> PRT			
	<213> Artificial			

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 38

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Arg Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30
<210> 39
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35
<220>
<223> Artificial

40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

4

5

10

15

20

25

30

35

40

45

45

<210> 41
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 41

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
30 35 40

35 <210> 42
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
40

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5
<400> 42

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Thr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

20
<210> 43
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

25
<220>
<223> Artificial

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 43

40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ser Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

5 <210> 44
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25 <400> 44
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35

40 <210> 45
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45 <220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 45

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Lys Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Arg Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 46
<211> 40
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
35 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
40 <223> AMIDACIÓN

<400> 46

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Val Leu Leu Arg Lys
45 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

10 <210> 47
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 47

30 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ala Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

40 <210> 48
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>

129

<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 48
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Glu Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

25

30 <210> 49
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 <400> 49

1 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Asp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

5 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

10 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

15 <210> 50
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 50

35 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

40 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

45 <210> 51
<211> 40

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220> .
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 51

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Leu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 52
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES

<400> 52 .

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Pro Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210>	53
<211>	40
<212>	PRT
<213>	Artificial

<220>
<223> Artificial

```
<220>  
<221> MOD_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 53

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ser Leu leu Arg Lys ...
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile

35 40

<210> 54
<211> 40
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20
<400> 54

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Asp Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35
<210> 55
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
40 <223> Artificial

45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 55

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Tyr Leu Leu Arg Lys
10 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30
15
Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

20 <210> 56
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
..

<400> 56
40
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ser Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

5
<210> 57
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10
<220>
<223> Artificial

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25 <400> 57

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Pro Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

40
<210> 58
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 58

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Lys Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

25 <210> 59
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 59

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Asn Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

10 <210> 60
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 60
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Arg Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile ..
35 40

40 <210> 61
<211> 40
<212> PRT
45 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 61

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ala Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
25 35 40

<210> 62
<211> 40
30 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
40 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
45 <223> AMIDACIÓN

5

10 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile

35 40

20 <223> Artificial

<223> AMIDACIÓN

45

<210> 64
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 64

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Asn Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35 <210> 65
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 65

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Arg Tyr Leu Leu Arg Lys
10 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

20 <210> 66
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

40 <400> 66

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 .

→

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 68

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 69
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile

35 40

5 <210> 71
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 71

25 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35 <210> 72
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES

146

<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 72

10
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 73
<211> 40
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
30 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
35 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
40 <223> AMIDACIÓN

<400> 73

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30
.

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

10 <210> 74
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 74
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30
.

40 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

45 <210> 75
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 75

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25
Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 76
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 76

5 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 77
<211> 40
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 77

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile His Leu Leu Arg Lys ..
1 5 10 15

40 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile

5r

	35	40
5	<210> 78 <211> 40 <212> PRT <213> Artificial	
10	<220> <223> Artificial	
15	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO	
20	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> AMIDACIÓN	
	<400> 78	
25	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Gln Leu Leu Arg Lys 1 5 10 15	
30	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn 20 25 30	
35	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile 35 40	
40	<210> 79 <211> 40 <212> PRT <213> Artificial	
	<220> <223> Artificial	
45	<220>	

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
.
5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
10 <400> 79
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15
15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30
20 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40
25 <210> 80
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
30 <220>
<223> Artificial
35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
40 <220>
<221> MOD_RES ..
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
45 <400> 80
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

10 <210> 81
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 81
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

40 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr
35 40

45 <210> 82
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15

<400> 82

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30

<210> 83
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35

<220>
<223> Artificial

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 83

5 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 84
<211> 40
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 84

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys ..
1 5 10 15

40 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile

	35	40
5	<210> 85 <211> 40 <212> PRT <213> Artificial	
10	<220> <223> Artificial	
15	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO	
20	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> AMIDACIÓN	
	<400> 85	
25	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys 1 5 10 15	
30	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn 20 25 30	
35	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile 35 40	
40	<210> 86 <211> 41 <212> PRT <213> Artificial	
	<220> <223> Artificial	
45	<220>	

<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 86

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Ile Gly Leu Leu Arg
1 5 10 15

10 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

15 Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

<210> 87
20 <211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 87

35 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Ile His Leu Leu Arg
1 5 10 15

40 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

45

<210> 88
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial
5 <220>
<223> Artificial
10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN
15 <400> 88
Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe Gly Leu Leu Arg
1 5 10 15
20 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30
25 Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40
30 <210> 89
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
35 <223> Artificial
<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN
<400> 89
45 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu Glu Leu Leu Arg
1 5 10 15

158 13

5 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
 20 25 30

10 Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
 35 40

15 <210> 90
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 90

 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu Gly Leu Leu Arg
 1 5 10 15

30 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
 20 25 30

35 Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
 35 40

40 <210> 91
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Artificial

159

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 91

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg
10 1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
15 20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

20
<210> 92
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

25
<220>
<223> Artificial

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 92

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Glu Leu Leu Arg
1 5 10 15 ..

40
Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

45 Ser Asn Arg Lys Ile Ile Asp Ile Ala
35 40

160

5 <210> 93
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Artificial
10

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
15 <223> AMIDACIÓN

 <400> 93

20 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Ile Gly Leu Leu Arg
 1 5 10 15

 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
 20 25 30
25

 Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
 35 40

30
 <210> 94
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial
35
 <220>
 <223> Artificial

 ..

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 94

161

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Ile His Leu Leu Arg
1 5 10 15

5 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
10 35 40

<210> 95
<211> 41
15 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 95

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg
30 1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
35 20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
40 35 40

<210> 96
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial
45 <220>

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 96

10 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

15 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
20 35 40

<210> 97
<211> 41
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
30 <223> Artificial

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 97

40 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Phe Glu Leu Leu Arg
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

45

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

5 <210> 98
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 98
20 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Gly Leu Leu Arg
1 5 10 15

25 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
30 35 40

<210> 99
<211> 41
35 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
45 <223> AMIDACIÓN

5

10

15

20

25

30

35

40

45

<210>	101
<211>	41
<212>	PRT

HS

<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

10

<400> 101

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg

15 1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His

20 20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala

25 35 40

<210> 102
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

30

<220>
<223> Artificial

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

40

<400> 102

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg

45 1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

5 Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

<210> 103
10 <211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
15 <223> Artificial

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 103

25 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Phe Gly Leu Leu Arg
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
30 20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

<210> 104
40 <211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45 <220>

<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 104

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

10 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

15 Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

<210> 105
20 <211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 105

35 Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Gln Leu Leu Arg
1 5 10 15

40 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

45

<210> 106<211> 41<212> PRT<213> Artificial

5<220><223> Artificial

10<220><221> MOD_RES<222> (41)..(41)<223> AMIDACIÓN

15<400> 106
Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

20Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala Ala
20 25 30

25Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

30<210> 107<211> 38<212> PRT<213> Artificial

35<220><223> Artificial

40<220><221> MOD_RES<222> (1)..(1)<223> ACETILACIÓN

45<220><221> MOD_RES<222> (38)..(38)<223> AMIDACIÓN

--

5 1 5 10 15
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

10 20 25 30
Glu Gln Glu Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala

35
Arg Ile Leu Ala Arg Val

20

<220>
<223> Artificial

30 <400> 108

35 Glu Gln Thr Lys Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

	<210>	109
45	<211>	38
	<212>	PRT

170

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

10 <223> AMIDACIÓN

<400> 109

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

15 1 5 10 15

Glu Gln Ala Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala

20 20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

35

25

<210> 110

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

30

<220>

<223> Artificial

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDACIÓN

40

<400> 110

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

45

Glu Gln Ala Lys Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala

	20	25	30
5	Arg Ile Leu Ala Arg Val 35		
10	<210> 111 <211> 38 <212> PRT <213> Artificial		
15	<220> <223> Artificial		
20	<220> <221> MOD_RES <222> (38)..(38) <223> AMIDACIÓN		
	<400> 111		
25	Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu 1 5 10 15		
30	Glu Gln Glu Arg Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala 20 25 30		
35	Arg Ile Leu Ala Arg Val 35		
40	<210> 112 <211> 38 <212> PRT <213> Artificial		
	<220> <223> Artificial		
45	<220> <221> MOD_RES		

172

<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 112
5
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

10 Glu Gln Ala Lys Ala Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
15 35

<210> 113
<211> 38
20 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
30 <223> AMIDACIÓN

<400> 113

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
35 1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Ala Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
40

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35
45
<210> 114

<211> 38<212> PRT<213> Artificial

5<220><223> Artificial

10<220><221> MOD_RES<222> (38)..(38)<223> AMIDACIÓN

15<400> 114Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu11015

20Glu Gln Ala Arg Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala202530

25Arg Ile Leu Ala Arg Val35

30<210> 115<211> 38<212> PRT<213> Artificial

35<220><223> Artificial

40<220><221> MOD_RES<222> (38)..(38)<223> AMIDACIÓN

45<400> 115Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu151015

124

Glu Gln Glu Lys Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

5 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

10 <210> 116
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 116

25 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

30 Glu Gln Thr Lys Ala Asn Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Val Ala
20 25 30

35 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

40 <210> 117
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

5
<400> 117

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

10
Glu Gln Thr Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

15
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

20 <210> 118
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 118

35
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15 ..

40
Glu Gln Glu Arg Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

45
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 119
<211> 38
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 119

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

20

Glu Gln Glu Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

25
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

30 <210> 120
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

..

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 120

45
Ile Val Leu Ser Leu Glu Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

	1	5	10	15
5	Glu	Gln	Ala	Arg
			Ala	Arg
			Ala	Ala
			Arg	Glu
			Gln	Ala
			Thr	Thr
			Asn	Ala
		20	25	30
10	Arg	Ile	Leu	Ala
			Arg	Val
				35
	<210>	121		
	<211>	38		
	<212>	PRT		
15	<213>	Artificial		
	<220>			
	<223>	Artificial		
20	<220>			
	<221>	MOD_RES		
	<222>	(38)..(38)		
	<223>	AMIDACIÓN		
25	<400>	121		
	Ile	Val	Leu	Ser
			Leu	Asp
			Val	Pro
			Ile	Gly
			Leu	Leu
			Gln	Ile
			Leu	Leu
	1	5	10	15
30				
	Glu	Gln	Glu	Lys
			Ala	Arg
			Ala	Ala
			Arg	Glu
			Gln	Ala
			Thr	Thr
			Asn	Ala
		20	25	30
35	Arg	Ile	Leu	Ala
			Arg	Val
				35
40	<210>	122		
	<211>	38		
	<212>	PRT		
	<213>	Artificial		
45	<220>			
	<223>	Artificial		

17*

<220>
<221> MOD_RES
5 <222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 122

10 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Ala Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
15 20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35
20

<210> 123
<211> 38
<212> PRT
25 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN
35

<400> 123

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu --
1 5 10 15

40

Glu Gln Ala Arg Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

45

Arg Ile Leu Ala Arg Val

35

5

<210> 124

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Artificial

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDACIÓN

20

<400> 124

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

25

Glu Gln Ala Lys Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala

20 25 30

30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

35

35

<210> 125

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

40

<220>

<223> Artificial

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDACIÓN

<400> 125

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

5
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

10 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

15 <210> 126
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 126

30 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

35 Glu Gln Thr Arg Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

40 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

45 <210> 127
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 127

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15 Glu Gln Ala Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

20 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

25 <210> 128
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 128

40 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Thr Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

45

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

5 <210> 129
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 129
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

25 Glu Gln Thr Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

30 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

35 <210> 130
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN



<400> 130

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

5

Glu Gln Ala Arg Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

10

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

15 **<210> 131**
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

20 **<220>**
<223> Artificial

25 **<220>**
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 131

30

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

35 Glu Gln Ala Lys Ala Asp Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

40 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

45 **<210> 132**
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 132

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15
Glu Gln Glu Lys Glu Lys Lys Arg Lys Glu Thr Asn Ala Arg Ile Leu
20 25 30

20
Ala Arg Val
35

25
<210> 133
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial

30
<220>
<223> Artificial

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> AMIDACIÓN

<400> 133

40
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

45
Glu Gln Arg Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile
20 25 30

Leu Ala Arg Val
35

5

<210> 134
<211> 36
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> AMIDACIÓN

20

<400> 134

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

25

Glu Gln Ala Ala Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile
20 25 30

30

Leu Ala Arg Val
35

35 <210> 135
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> v

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)

<223> AMIDACIÓN

<400> 135

5 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

10 Glu Gln Ala Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg
20 25 30

Ile Leu Ala Arg Val
35

15

<210> 136
<211> 35
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> AMIDACIÓN

30

<400> 136

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

35

Glu Gln Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu
20 25 30 --

40

Ala Arg Val
35

45 <210> 137
<211> 37

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
5 <223> Artificial

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> AMIDACIÓN

<400> 137

15 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

20 Glu Gln Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg
20 25 30

Ile Leu Ala Arg Val
25 35

<210> 138
<211> 34
<212> PRT
30 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> AMIDACIÓN

40 <400> 138

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

45

Glu Gln Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala
20 25 30

5 Arg Val

10 <210> 139
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> AMIDACIÓN

<400> 139
25 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

30 Glu Gln Ala Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu
20 25 30

35 Ala Arg Val
35

<210> 140
40 <211> 36
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
45 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> AMIDACIÓN

<400> 140

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile
20 25 30

Leu Ala Arg Val
35

<210> 141
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> AMIDACIÓN

<400> 141

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg
20 25 30

Ile Leu Ala Arg Val
35

5 <210> 142
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <400> 142
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

35 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

40 <210> 143
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
5 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
10 <223> AMIDACIÓN

<400> 143

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Glu Leu Leu Arg Lys
15 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
25 35 40

<210> 144
<211> 40
<212> PRT
30 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
45
<400> 144

5
10
15
20
25
30
35
40
45

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

<210> 145
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 145

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

5 <210> 146
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 146

25 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

35 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

40 <210> 147
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45 <220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 147

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

20 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

25 <210> 148
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 148

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys

102

	1	5	10	15
5	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr	20	25	30
10	Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val	35	40	
15	<210> 149 <211> 40 <212> PRT <213> Artificial			
20	<220> <223> Artificial			
25	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO			
30	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> AMIDACIÓN <400> 149			
35	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys	1	5	10
40	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr	20	25	30
45	Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val	35	40	
	<210> 150 <211> 40			

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220> .
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<400> 150

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr
20 25 30

30 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

35 <210> 151
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>

192 →

<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 151

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

15 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

<210> 152
20 <211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 152

35 Ser Gln Glu Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Arg
1 5 10 15

--

40 Glu Val Leu Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
35 40

45

<210> 153
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 153

Glx Gly Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35 <210> 154
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 154
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Ile
 5 1 5 10 15
 Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn Asn Arg
 10 20 25 30
 Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35
 15
 <210> 155
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20
 <220>
 <223> Artificial
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> AMIDACIÓN
 30 <400> 155
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
 1 5 10 15
 35
 Glu Met Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg
 20 25 30
 ..
 40 Lys Leu Leu Asp Ile Ala
 35
 45
 <210> 156
 <211> 40
 <212> PRT

<213> Artificial
 <220>
 <223> Artificial
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 10 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 15 <223> AMIDACIÓN
 <400> 156
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Lys
 20 1 5 10 15
 Met Ile Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr
 25 20 25 30
 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
 35 40
 30
 <210> 157
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> Artificial
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
 <223> AMIDACIÓN
 45 <400> 157

201 20*

Ser Gln Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

5 Glu Val Leu Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr
20 25 30

10 Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

<210> 158
<211> 38
15 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 158

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
30 1 5 10 15

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn Asn Arg
20 25 30

35

Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35

40

<210> 159
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>

202 ~~202~~

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 159

10 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15 Glu Gln Thr Lys Ala Asp Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg
20 25 30

Lys Leu Leu Asp Ile Ala
20 35

<210> 160
<211> 38
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
30 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
35 <223> AMIDACIÓN

<400> 160

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Thr Leu Leu
40 1 5 10 15

Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Arg
20 25 30

45

203 204

Ile Ile Phe Asp Ser Val
35

5 <210> 161
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 161
20 Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Leu Thr Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

25 Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
30 35 40

<210> 162
<211> 41
35 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
45 <223> AMIDACIÓN

<400> 162

Ser Glu Glu Pro Pro Ile Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln
1 5 10 15

5

Glu Val Leu Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His
20 25 30

10

Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
35 40

15

<210> 163
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

20

<220>
<223> Artificial

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 163

30

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

35

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Ser Asn Arg
20 25 30

40

Lys Leu Met Glu Ile Ile
35

45

<210> 164
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

205 203

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 164

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15
Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg
20 25 30

20
Lys Leu Met Glu Ile Ile
35

25
<210> 165
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

30
<220>
<223> Artificial

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 165

40
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Glu Val Leu
1 5 10 15

45
Glu Met Ala Arg Ala Glu Gln Leu Ala Gln Gln Ala His Ser Asn Arg
20 25 30

206 202

Lys Leu Met Glu Ile Ile
35

5

<210> 166
<211> 38
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> v

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

20

<400> 166

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Ile
1 5 10 15

25

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn Asn Ala
20 25 30

30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

35

<210> 167
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

40

<220>
<223> v

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)

207

<223> AMIDACIÓN

<400> 167

5 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

10 Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

15

<210> 168
<211> 39
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> v

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

30

<400> 168

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Ile
1 5 10 15

35

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Thr Thr Asn
20 25 30 ..

40

Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

45 <210> 169
<211> 40

208 209

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220> .
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 169

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Ile
1 5 10 15

25 Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

30 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

35 <210> 170
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial ..

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>

209 ~~208~~

<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 170

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

15 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

<210> 171
20 <211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 171 ..

40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Phe Gln Leu Leu Arg Ile
1 5 10 15

45 Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 5 <223> AMIDACIÓN

<400> 173

10 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Thr
 1 5 10 15

15 Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
 20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
 35 40

20 <210> 174
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Artificial

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

35 <400> 174

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
 1 5 10 15 ..

40 Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
 20 25 30

45 Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
 35 40

212 ✓ 211

	<210>	175
	<211>	40
5	<212>	PRT
	<213>	Artificial
	<220>	
	<223>	Artificial
10		
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(40)..(40)
15	<223>	AMIDACIÓN
	<400>	175
20	Asp	Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr
	1	5 10 15
	Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln	
	20 25 30	
25		
	Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val	
	35 40	
30		
	<210>	176
	<211>	40
	<212>	PRT
	<213>	Artificial
35		
	<220>	
	<223>	Artificial
40	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(40)..(40)
	<223>	AMIDACIÓN
45	<400>	176

213 252

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

5 Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

10 Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
35 40

<210> 177
<211> 40
15 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 177

30 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

35

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
35 40 ..

40 <210> 178
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>

<223> Artificial

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 178

10

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu
20 25 30

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
20 35 40

<210> 179

<211> 40

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

35 <223> AMIDACIÓN

<400> 179

40 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

45

215 214

	Asn	Ala	Ile	Ile	Phe	Ala	Ser	Val	
		35						40	
5	<210>	180							
	<211>	40							
	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
10	<220>								
	<223>	Artificial							
	<220>								
15	<221>	MOD_RES							
	<222>	(40)..(40)							
	<223>	AMIDACIÓN							
	<400>	180							
20	Asp	Asn	Pro	Ser	Leu	Ser	Ile	Asp	Leu
	1				5				10
									15
25	Leu	Leu	Glu	Leu	Ala	Arg	Thr	Gln	Ser
			20					25	
									30
30	Asn	Ala	Ile	Ile	Phe	Ala	Ser	Val	
		35						40	
	<210>	181							
	<211>	40							
35	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
	<220>								..
	<223>	Artificial							
40	<220>								
	<221>	MOD_RES							
	<222>	(40)..(40)							
45	<223>	AMIDACIÓN							

216

<400> 181

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Ile Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

5

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

10

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
35 40

15 <210> 182
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 182

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

35 Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

40 Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
35 40

45 <210> 183
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

212 ~~216~~

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 183

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

15
Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu
20 25 30

20
Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
35 40

25 <210> 184
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 184

40
Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

45
Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

	Asn	Ala	Ile	Ile	Phe	Ala	Ser	Val	
			35	.				40	
5									
	<210>	185							
	<211>	40							
	<212>	PRT							
10	<213>	Artificial							
	<220>								
	<223>	Artificial							
15									
	<220>								
	<221>	MOD_RES							
	<222>	(40)..(40)							
	<223>	AMIDACIÓN							
20									
	<400>	185							
	Asp	Asn	Pro	Ser	Leu	Ser	Ile	Asp	Leu
	1				5			10	
25									
	Leu	Leu	Glu	Leu	Ala	Arg	Thr	Gln	Ser
				20				25	
30									
	Asn	Ala	Ile	Ile	Phe	Ala	Ser	Val	
			35					40	
35									
	<210>	186							
	<211>	40							
	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
									..
40									
	<220>								
	<223>	Artificial							
	<220>								
45									
	<221>	MOD_RES							
	<222>	(1)..(1)							

<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
5 <222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 186

10 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 187
<211> 40
<212> PRT
25 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

40 <400> 187

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

10 <210> 188
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 188

30 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

40 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40 ..

45 <210> 189
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

221 28

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 189

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 190
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

223 ~~224~~

5 <210> 192
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Artificial

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 192

25 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Trp Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

35 <210> 193
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Artificial

45 <220>
 <221> MOD_RES

224

<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220> .
5 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 193
10
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Val Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 194
<211> 40
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
35 <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
40 <223> AMIDACIÓN

<400> 194

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

5

10

15

20

25

30

35

40

<210>	196
<211>	40
<212>	PRT
<213>	Artificial

45

206 207

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 196

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Leu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25
Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 197
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)

227 ⁸⁰³

<223> AMIDACIÓN

<400> 197

5 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Val Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

15

<210> 198
<211> 40
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

35

<400> 198

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Gln Leu Leu Arg Lys --
1 5 10 15

40

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45

5 <210> 199
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Artificial

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 199

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys
 1 5 1 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

35 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

40 <210> 200
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Artificial

229

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
10
<400> 200

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Thr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15
15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala
20 25 30

20
Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

25 <210> 201
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 201
45
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Val Leu Leu Arg Lys

	1	5	10	15
5	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn	20	25	30
10	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile	35	40	
15	<210> 202 <211> 40 <212> PRT <213> Artificial			
20	<220> <223> Artificial			
25	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO			
30	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> AMIDACIÓN <400> 202			
35	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys	1	5	10 15
40	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn	20	25	30 ..
45	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile	35	40	
	<210> 203 <211> 40			

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 203

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Leu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35 <210> 204
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>

/

--

<221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN
 .
 5 <400> 204

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Ile Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

 10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

 15 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

 20 <210> 205
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

 25 <220>
 <223> Artificial

 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 205 --

 40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His His Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

 45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

233 204

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

5
<210> 206
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10
<220>
<223> Artificial

15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25
<400> 206

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

35 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

40
<210> 207
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45
<220>
<223> Artificial

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 10 <223> AMIDACIÓN

 <400> 207

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln His Leu Leu Arg Lys
 15 1 5 10 15

 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 20 25 30

 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

 25
 <210> 208
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Artificial

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

 45 <400> 208

235 223

1 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

5 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

10 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

15 <210> 209
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 209

35 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

40 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 210

236 234

<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 210
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35 <210> 211
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

237 255

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
5
<400> 211

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15
10

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15
Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

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

25 <220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

40 <400> 212

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

238 236

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

5

<210> 213
<211> 40
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25

<400> 213

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

35

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

40

<210> 214
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

45

<220>
<223> Artificial

239 227

<220>
<221> MOD_RES
5 <222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 214

10 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Val Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15 Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

20 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 215
<211> 40
<212> PRT
25 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
40
<400> 215

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

15 **<220>**
 <223> Artificial

	<220>	
	<221>	MOD_RES
25	<222>	(40)..(40)
	<223>	AMIDACIÓN

30 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Trp Trp Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

	<210>	217
	<211>	40
	<212>	PRT
45	<213>	Artificial

241 

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 217

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 218
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 218

5 Glx Gly Pro-Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 219

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> Artificial

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

35

<400> 219

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

40

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

243 244

5 <210> 220
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 220

25 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35 <210> 221
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES

744 242

<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220> .
5 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 221

10 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 222
<211> 40
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
35 <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
40 <223> AMIDACIÓN

<400> 222

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

245 ~~245~~

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

10 <210> 223
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 223
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

40 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

45 <210> 224
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

244

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 224

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25
Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

30 <210> 225
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 225

5 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

<210> 226
<211> 40
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 226

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Lys --
1 5 10 15

40 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile

248

3540

5<210> 227<211> 40<212> PRT<213> Artificial<220><223> Artificial

10<220><221> MOD_RES<222> (1)..(1)<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15<220><221> MOD_RES<222> (40)..(40)<223> AMIDACIÓN

20<400> 227

25Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg Lys151551015

30Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn202530

35Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile3540

40<210> 228<211> 40<212> PRT<213> Artificial<220><223> Artificial

45<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 228

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

25 <210> 229
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 229

45 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

250 ~~250~~

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30
5

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

10
<210> 230
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15
<220>
<223> Artificial

20
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 230

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

40 Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

45
<210> 231
<211> 40
<212> PRT

251 ~~249~~

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

10 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

15 <223> AMIDACIÓN

<400> 231

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg Lys

20 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn

25 20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile

30 35 40

<210> 232

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

35

<220>

<223> Artificial

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45

<220>

<221> MOD_RES

252 13

<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 232

5 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 233
<211> 40
20 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
30 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(40)
35 <223> AMIDACIÓN

<400> 233

40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45

253 

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

5 <210> 234
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 234

25 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 35 40

<210> 235
<211> 40
40 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45

254 250

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10

<400> 235

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

25

<210> 236
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30

<220>
<223> Artificial

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 236

45

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys

259

	1	5	10	15
5	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn	20	25	30
10	Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile	35	40	
15	<210> 237 <211> 40 <212> PRT <213> Artificial			
20	<220> <223> Artificial			
25	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO			
30	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> AMIDACIÓN <400> 237			
35	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys	1	5	10
40	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn	20	25	30
45	Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile	35	40	
	<210> 238 <211> 40			

256 254

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220> .
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 238

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

30 Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val
35 40

35 <210> 239
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>

257 ~~258~~

<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 239

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

15 Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val
35 40

<210> 240
20 <211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 240 --

40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

258 ~~256~~

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

5
<210> 241
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10
<220>
<223> Artificial

15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25
<400> 241

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

35 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

40
<210> 242
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45
<220>
<223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
5 <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
10 <223> AMIDACIÓN

<400> 242

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys
15 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val
35 40

25
<210> 243
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30
<220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO ..

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 <400> 243

5 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

15	<210>	244
	<211>	40
	<212>	PRT
	<213>	Artificial

<220>
<223> Artificial

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn ...
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

45
 <210> 245

261 257

<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 245
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

35 <210> 246
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN
 5
 <400> 246
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 10
 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
 20 25 30
 15
 Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Val
 35 40
 20 <210> 247
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Artificial
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 247
 40
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Glu Lys
 1 5 10 15
 45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
 20 25 30

•

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 249

15 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Glu Lys
 1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

25 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
 35 40

30 <210> 250
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Artificial

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 250

22

266

<210> 252
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Artificial
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN
 20
 <400> 252
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Ile
 1 5 10 15
 25
 Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30
 30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40
 35
 <210> 253
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

267 262

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 253

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Thr Tyr Leu Leu Arg Lys
10 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
15 20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

20
<210> 254
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
25
<220>
<223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 254
40
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

269 280

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

5

<210> 255
<211> 40
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25

<400> 255

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Ile
1 5 10 15

30

Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

35

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

40

<210> 256
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45

<220>
<223> Artificial

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 256

15 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

25 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

<210> 257
 <211> 41
 <212> PRT
 30 <213> Artificial

<220>
 <223> Artificial

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
 <223> AMIDACIÓN

40 <400> 257

45 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg
 1 5 10 15

270 769

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

5 Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

10 <210> 258
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial
e
<220>
15 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 258

25 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg
1 5 10 15

30 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

35

<210> 259
<211> 41
<212> PRT
40 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45
<220>

291 267

<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 259

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu His Leu Leu Arg
1 5 10 15

10 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

15 Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

<210> 260
20 <211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 260

35 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Leu Leu Leu Arg
1 5 10 15

40 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

45

272

<210> 261
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 261

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

20 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

25 Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

30 <210> 262
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 262

45 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe His Leu Leu Arg
1 5 10 15

273

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
 20 25 30

5

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
 35 40

10

<210> 263
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Artificial

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25

<400> 263

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

30

Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
 20 25 30

35

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
 35 40

40

<210> 264
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

45

<220>
<223> Artificial

279 ~~288~~

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 264

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg
10 1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
15 20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
20 35 40

<210> 265
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial
25

<220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 265

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15 ..

40 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

45 Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

275 280

5 <210> 266
 <211> 41 .
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Artificial
10

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
15 <223> AMIDACIÓN

 <400> 266

20 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Tyr Leu Leu Arg
 1 5 10 15

 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
 20 25 30
25

 Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
 35 40
30

 <210> 267
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial
35

 <220>
 <223> Artificial

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 267

276 274

Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

5 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

10 Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

<210> 268
<211> 41
15 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
20 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 268

30 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

35

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

40

<210> 269
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>

272 273

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 269

10 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg
1 5 10 15

15 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

20 Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

<210> 270
25 <211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
30 <223> Artificial

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 270

40 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg
1 5 10 15

Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

45

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
35 40

5 <210> 271
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> AMIDACIÓN

<400> 271
20 Asn Asp Asp Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

25 Asn Met Ile Glu Met Ala Arg Ile Glu Asn Glu Arg Glu Gln Ala Gly
20 25 30

Leu Asn Ala Lys Tyr Leu Ala Glu Val
30 35 40

<210> 272
<211> 40
35 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
45 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5
<400> 272

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15

Asn Ala Glu Leu Leu Ala Glu Ile
35 40

20 <210> 273
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

40 <400> 273

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

280

Asn Ala Gln Leu Leu Ala His Ile
35 40

5

<210> 274
<211> 40
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25

<400> 274

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

35

Asn Ala Lys Leu Leu Ala Lys Ile
35 40

40

<210> 275
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45

<220>
<223> Artificial

281 289

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 275

15 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Ala Asn Leu Leu Ala Asn Ile
35 40

30 <210> 276
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 <400> 276

282 280

1 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

5 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

10 Asn Ala Gln Leu Leu Ala Gln Ile
35 40

15 <210> 277
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 277

35 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

40 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Ala His Leu Leu Ala His Ile
35 40

283

<210> 278
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 278

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 279
35 <211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
40 <223> Artificial

<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 5 <223> AMIDACIÓN

 <400> 279

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
 10 1 5 10 15

 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 15 20 25 30

 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
 35 40

 20
 <210> 280
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Artificial

 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

 40 <400> 280

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

 45 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn

285

281

	20	25	30
5	Asn Ala Leu Leu Ala Thr Ile		
	35	40	
10	<210> 281		
	<211> 40		
	<212> PRT		
	<213> Artificial		
15	<220>		
	<223> Artificial		
20	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (1)..(1)		
	<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO		
25	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (40)..(40)		
	<223> AMIDACIÓN		
	<400> 281		
30	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys		
	1	5	10 15
35	Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn		
	20	25	30
40	Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile		
	35	40	--
45	<210> 282		
	<211> 40		
	<212> PRT		
	<213> Artificial		
	<220>		

286 287

<223> Artificial

<220> .
5 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 282
15
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
25 35 40

<210> 283
<211> 40
30 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
40 <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
45 <223> AMIDACIÓN

<400> 283

5 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys
1 . 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

10 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

15 <210> 284
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 284

35 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Trp Leu Leu Arg Lys
1 . 5 10 15 ..

40 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

288 288

<210> 285
<211> 40
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20
<400> 285

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25
Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30
Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

35 <210> 286
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 286

10 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys

1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn

15 20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile

20 35 40

<210> 287

<211> 39

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Artificial

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

40

<400> 287

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys

1 5 10 15

45

290

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

5 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg
35 40

10 <210> 288
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
15 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

<400> 288
30 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg
35 40

40 <210> 289
<211> 40
<212> PRT
45 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 289

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

30 <210> 290
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

293 ~~291~~

5 <210> 292
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Artificial

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 292

25 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Trp Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
 35 40

35 <210> 293
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Artificial

45 <220>
 <221> MOD_RES

--

291
294

<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 293

10
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

15 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

20 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 294
<211> 40
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
35 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
40 <223> AMIDACIÓN

<400> 294

45
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

295

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30
.

5 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

10 <210> 295
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 295
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30
.

40 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

45 <210> 296
<211> 44
<212> PRT
<213> Artificial

296
296

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (44)..(44)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 296

His His His His His His Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly
1 5 10 15

15
Leu Leu Gln Ile Leu Leu Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu
20 25 30

20
Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Asn
35 40

25 <210> 297
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 297

45
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ile Leu Leu Arg Lys

297 20

	1	5	10	15
5	Val Ile	Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn		
		20	25	30
10	Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile			
		35	40	
15	<210> 298			
	<211> 40			
	<212> PRT			
	<213> Artificial			
20	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (1)..(1)			
	<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO			
25	<220>			
	<221> MOD_RES			
	<222> (40)..(40)			
	<223> AMIDACIÓN			
30	<400> 298			
35	Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Phe Leu Leu Arg Lys			
	1	5	10	15
40	Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn			
		20	25	30
45	Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile			
		35	40	
	<210> 299			
	<211> 40			

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
5 <223> Artificial

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 299

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ile Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

<210> 300
<211> 38
<212> PRT
35 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

45 <400> 300

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Lys Val Ile
1 5 10 15

5 Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

10 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

15 <210> 301
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Ala=naftilalanina

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
35 <223> AMIDACIÓN

<400> 301

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Thr Ala Leu Leu Arg Lys
40 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45

300

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

5 <210> 302
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
15 <222> (12)..(12)
<223> Ala=naftilalanina

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
25 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 302
30
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Gln Ala Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
40 35 40

<210> 303
<211> 40
45 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
 <223> Artificial
 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Ala=naftilalanina
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN
 20 <400> 303
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ala Ala Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30
 30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40
 <210> 304
 35 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Artificial
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 45 <223> Ala=naftilalanina

302

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 10 <223> AMIDACIÓN

<400> 304

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro His Ala Leu Leu Arg Lys
 15 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

25

<210> 305
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30

<220>
 <223> Artificial

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Ala=naftilalanina

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 305

5 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Val Ala Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
15 35 40

<210> 306
<211> 40
20 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Ala=naftilalanina

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
40 <223> AMIDACIÓN

<400> 306

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Ile Ala Leu Leu Arg Lys
45 1 5 10 15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

5 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

10 <210> 307
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
20 <222> (12)..(12)
<223> Ala=naftilalanina

<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 307
35

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Ala Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

40 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
45 35 40

305

5 <210> 308
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Artificial

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Ala=naftilalanina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 308

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ala Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

30 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

35 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

40 <210> 309
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 5 <223> Ala=naftilalanina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 10 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 309

20 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Ala Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

25 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

30 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
 35 40

35 <210> 310
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Artificial --

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45 <220>

307

<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 310

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 311
20 <211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 311

40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

200
308

	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu	Asp	Thr	Ile	
			35				40		
			.						
5									
	<210>		312						
	<211>		40						
	<212>		PRT						
	<213>		Artificial						
10									
	<220>								
	<223>		Artificial						
15									
	<220>								
	<221>		MOD_RES						
	<222>		(1)..(1)						
	<223>		ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO						
20									
	<220>								
	<221>		MOD_RES						
	<222>		(40)..(40)						
	<223>		AMIDACIÓN						
25									
	<400>		312						
	Glx	Gly	Pro	Pro	Ile	Ser	Ile	Asp	Leu
	1				5				10
									15
30									
	Val	Ile	Glu	Ile	Glu	Lys	Gln	Glu	Lys
			20				25		
									30
35	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu	Asp	Thr	Ile	
			35				40		
			.						
	<210>		313						
40	<211>		40						
	<212>		PRT						
	<213>		Artificial						
	<220>								
45	<223>		Artificial						

309

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
5 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
10 <223> AMIDACIÓN

<400> 313

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Tyr His Leu Leu Arg Lys
15 1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

25 <210> 314
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO --

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 <400> 314

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn --
20 25 30
40

45 **<210> 316**

<211> 40<212> PRT<213> Artificial

5<220><223> Artificial

10<220><221> MOD_RES<222> (1)..(1)<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15<220><221> MOD_RES<222> (40)..(40)<223> AMIDACIÓN

20<400> 316
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

35<210> 317<211> 40<212> PRT<213> Artificial

40<220><223> Artificial

45<220><221> MOD_RES<222> (1)..(1)<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN
 5
 <400> 317
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 10
 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30
 15
 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
 35 40
 20 <210> 318
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Artificial
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 318
 40
 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15
 45 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

313 211

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 . 40

5

<210> 319
<211> 40
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25

<400> 319

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

35

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

40

<210> 320
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45

<220>
<223> Artificial

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 320

15 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

20 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
 20 25 30

25 Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
 35 40

<210> 321
 <211> 40
 <212> PRT
 30 <213> Artificial

<220>
 <223> Artificial

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 321

315

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

5 Thr Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

10 Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val
35 40

15 <210> 322
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 322

30 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Lys Met Ile
1 5 10 15

35 Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

40 Arg Ile Leu Ala Arg Val --
35

45 <210> 323
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

316 ~~312~~

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 323

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

15 Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

20 Asn Ala Glu Ile Phe Ala Glu Val
35 40

25 <210> 324
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 324

40 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

45 Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

317

<210>	325
<211>	38
<212>	PRT
<213>	Artificial

<220>
<223> Artificial

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN
```

<400> 325

1

Glu Gln Glu Lys Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210>	326
<211>	40
<212>	PRT
<213>	Artificial

<220>
<223> Artificial

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
```

318 23

<400> 326

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
5 1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

10

Asn Ala Asn Ile Phe Ala Asn Val
35 40

15

<210> 327
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20

<220>
<223> Artificial

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30

<400> 327

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

35

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

40

Asn Ala Gln Ile Phe Ala Gln Val
35 40

45

<210> 328
<211> 40
<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

10 <223> AMIDACIÓN

<400> 328

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Arg Thr

15 1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln

20 20 25 30

Asn Ala His Ile Phe Ala His Val

35 40

25

<210> 329

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

30

<220>

<223> Artificial

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

40

<400> 329

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr

1 5 10 15

45

5 Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
 35 40

15 **<220>**
 <223> Artificial

<400> 330

30 20 25 30
Leu Leu Glu Leu Ala Arg Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln

35

<220>
<223> Artificial

45
' <220>

321

<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 331

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr Leu Leu
1 5 10 15

10 Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn
20 25 30

15 Arg Ile Phe Ala Arg Val
35

<210> 332
20 <211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> Artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 332

35 Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr Leu Leu
1 5 10 15

40 Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Phe Ala Arg Val
35

45

322

<210> 333
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial
5
<220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 333

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr Leu Leu
1 5 10 15

20 Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala
20 25 30

25 Arg Ile Phe Ala Arg Val
35

30 <210> 334
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 334

45 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

—

321
329

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 336

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr
10 1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
15 20 25 30

Asn Ala Arg Ile Phe Asp Arg Val
35 40

20
<210> 337
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
25
<220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 337

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15 ..

40
Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu
20 25 30

45 Asn Ala Arg Ile Phe Asp Arg Val
35 40

~~323~~
325

5 <210> 338
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Artificial
10

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
15 <223> AMIDACIÓN

 <400> 338

20 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Arg Thr
 1 5 10 15

 Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
 20 25 30
25

 Asn Ala Arg Ile Phe Asp Arg Val
 35 40
30
 <210> 339
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
35
 <220>
 <223> Artificial
 ..

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 339

..

325
327

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 341

10 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

15 Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

20 Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
35 40

<210> 342
<211> 40
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
30 <223> Artificial

<220>
<221> MOD_RES
35 <222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 342

40 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

45

326

328

	Asn	Ala	Ile	Ile	Phe	Ala	Ser	Val	
		35						40	
5	<210>	343							
	<211>	40							
	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
10	<220>								
	<223>	Artificial							
	<220>								
15	<221>	MOD_RES							
	<222>	(40)..(40)							
	<223>	AMIDACIÓN							
	<400>	343							
20									
	Asp	Asn	Pro	Ser	Leu	Ser	Ile	Asp	Leu
	1			5				10	
									15
25	Leu	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Thr	Gln	Ser
			20					25	
									30
	Asn	Ala	Ile	Ile	Phe	Ala	Ser	Val	
30			35					40	
	<210>	344							
	<211>	38							
35	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
	<220>								--
	<223>	Artificial							
40									
	<220>								
	<221>	MOD_RES							
	<222>	(38)..(38)							
45	<223>	AMIDACIÓN							

329

<400> 344

Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Arg Thr Leu Leu
1 5 10 15

5

Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln Asn Ala
20 25 30

10

Ile Ile Phe Ala Ser Val
35

15

<210> 345
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20

<220>
<223> Artificial

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 345

30

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Ile Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

35

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

40

Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
35 40

45

<210> 346
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

328

330

<220>
<223> Artificial

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 346

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

15 Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

20 Asn Ala Ile Ile Phe Ala Ser Val
35 40

25 <210> 347
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 347

45 Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Leu Pro Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

10

236
332

<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
10 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
15 <223> AMIDACIÓN

<400> 349

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys
20 1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
25 20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

30

<210> 350
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35

<220>
<223> Artificial

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

45

<220>
<221> MOD_RES

331
333

<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 350

5
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15 Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 351
<211> 40
20 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
30 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
35 <223> AMIDACIÓN

<400> 351

40 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

334

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val
35 40

5 <210> 352
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 352
25
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 35 40

<210> 353
<211> 40
40 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
45

~~233~~
335

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN
10
<400> 353

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15
15

Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30
20
Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
35 40

25 <210> 354
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN
.
40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 354
45
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

334

336

1 5 10 15

5 Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

10 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 355
<211> 40
<212> PRT
15 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 355

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

35 Met Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

40 Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

45 <210> 356
<211> 39

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220> .
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

<400> 356

15 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

20 Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

25 Arg Ile Leu Ala Arg Val Met
35

30 <210> 357
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

45 <400> 357

—

237
339

<210> 359
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
5 <220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 359

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Glu
1 5 10 15

25 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

35 <210> 360
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 5 <223> AMIDACIÓN

 <400> 360

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Leu
 10 1 5 10 15

 Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30
 15
 Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
 35 40
 20
 <210> 361
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Artificial

 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

 40 <400> 361

 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Val
 1 5 10 15
 45
 Leu Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn

~~331~~
341

..

<223> Artificial

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 363

15

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20

Ala Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr
20 25 30

25

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Arg Val
35 40

<210> 364

<211> 40

30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

40

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

45

<223> AMIDACIÓN

341
343

<400> 364

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 . 5 10 15

5

Ala Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

10

Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
35 40

15

<210> 365
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

20

<220>
<223> Artificial

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

35

<400> 365
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 . 5 10 15 ..

40

Ala Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

45

Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

342
344

<210> 366
<211> 38
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 366

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
20 1 5 10 15

Glu Lys Ala Ala Ala Glu Ala Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Glu
25 20 25 30

25
Gln Ile Leu Ala His Val
35

30
<210> 367
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

35
<220>
<223> Artificial

40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

45
<400> 367

~~343~~
345

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

5 Glu Gln Ala Arg His Ala Ala Ala His Ala Ala Ala His Ala Gln Ala
20 25 30

10 His Ile Leu Ala His Val
35

<210> 368
<211> 39
15 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 368

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
30 1 5 10 15

Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

35

Arg Ile Leu Ala Arg Val Met
35 ..

40

<210> 369
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>

344
346

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 369

10 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

15 Glu Gln Ala Arg His Ala His Ala His Ala His Ala Gln Ala
20 25 30

20 His Ile Leu Ala His Val
35

<210> 370
<211> 38
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
30 <223> Artificial

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 370 ..

40 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Ser Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

45 Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

~~345~~
347

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

5 <210> 371
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Artificial

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

<400> 371
20 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile His Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

25 Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
30 35

<210> 372
<211> 40
35 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
45 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

~~346~~
348

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5
<400> 372

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

10
Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

15
Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

20
<210> 373
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

25
<220>
<223> Artificial

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

40
<400> 373

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Trp Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45
Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

~~347~~
349

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

5

<210> 374
<211> 40
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25

<400> 374

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

30

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

35

Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

40

<210> 375
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45

<220>
<223> Artificial

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 375

15 Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Gln Leu Leu Arg Lys
 1 5 10 15

20 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
 20 25 30

25 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
 35 40

<210> 376
 <211> 40
 <212> PRT
 30 <213> Artificial

<220>
 <223> Artificial

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 376

230
352

<210> 378
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
5
<220>
<223> Artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 378

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Tyr Tyr Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

25 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

30 Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

35 <210> 379
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

351
353

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 379

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Ile Tyr Leu Leu Arg Lys
10 1 5 10 15

Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
15 20 25 30

Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
35 40

20
<210> 380
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial
25
<220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

40 <400> 380

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Leu Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

45
Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn

~~382~~
354

►►

253
355

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 382
15
Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Val Pro Phe Gln Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

20 Val Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25 Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 383
<211> 40
30 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Artificial

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5

10

15

20

25

30

35

40

45

<210>	385
<211>	40
<212>	PRT
<213>	Artificial

355
357

<220>
<223> Artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 385

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Phe Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

15
Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

20
Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
35 40

25 <210> 386
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Artificial

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 386

40
Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Phe Phe Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

45
Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

5 <210> 389
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial

 10 <220>
 <223> artificial

 <400> 389

 Asp Asn Pro Ser Leu
 1 5
 15

 <210> 390
 <211> 5
 <212> PRT
 20 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial

 25 <400> 390

 Asp Asp Pro Pro Leu
 1 5
 30
 <210> 391
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial
 35
 <220>
 <223> artificial

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

 45 <400> 391

5 <210> 392
<211> 6
<212> PRT
<213> artificial

15 Ser Gln Glu Pro Pro Ile
1 5

25 <220>
 <223> artificial
 <400> 393

Ser Glu Glu Pro Pro Ile
30 1 5

35 **<210> 394**
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial

40

<220>
<223> artificial
<400> 394

Thr Lys Phe Thr Leu
1 5
45

~~359~~
361

	<210>	395
	<211>	6
	<212>	PRT
	<213>	artificial
5	<220>	
	<223>	artificial
	<400>	395
10	Ser Gln Glu Ile Val Leu	
	1	5
15	<210>	396
	<211>	6
	<212>	PRT
	<213>	artificial
20	<220>	
	<223>	artificial
	<400>	396
25	Ser Glu Glu Ile Val Leu	
	1	5
30	<210>	397
	<211>	6
	<212>	PRT
	<213>	artificial
	<220>	
35	<223>	artificial
	<400>	397
	Asp Asn Pro Ile Val Leu	
40	1	5
45	<210>	398
	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	artificial

260
362

<220>
 <223> artificial
 5 <400> 398
 Thr Lys Ile Val Leu
 1 5
 10
 <210> 399
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial
 15
 <220>
 <223> artificial
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
 25 <400> 399
 Glx Gly Ile Val Leu
 1 5
 30
 <210> 400
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> artificial
 35
 <220>
 <223> artificial
 ..
 <400> 400
 40
 His His His His His His
 1 5
 45 <210> 401
 <211> 6

361
363

<212> PRT
<213> artificial

<220>
5 <223> artificial

<400> 401

Ser Asp Asn Pro Ser Leu
10 1 5

<210> 402
<211> 6
15 <212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> artificial
20
<400> 402

Ser Thr Lys Phe Thr Leu
25 1 5

<210> 403
<211> 6
30 <212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> artificial

35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2) ..
<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO
40
<400> 403

Ser Glx Gly Pro Pro Ile
45 1 5

	<210>	404
	<211>	6
	<212>	PRT
	<213>	artificial
5	<220>	
	<223>	artificial
	<400>	404
10	Asn Asp Asp Pro Pro Ile	
	1	5
15	<210>	405
	<211>	4
	<212>	PRT
	<213>	artificial
20	<220>	
	<223>	artificial
	<400>	405
25	Ser Ile Asp Leu	
	1	
30	<210>	406
	<211>	4
	<212>	PRT
	<213>	artificial
	<220>	
35	<223>	artificial
	<400>	406
	Ser Leu Asp Val	
40	1	
45	<210>	407
	<211>	4
	<212>	PRT
	<213>	artificial

263
365

<220>
<223> artificial

5 <400> 407

Ser Leu Asp Leu
1

10
<210> 408
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

15
<220>
<223> artificial

<400> 408

20
Ser Ile Asp Ile
1

25 <210> 409
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

30 <220>
<223> artificial

<400> 409

35 Ser Ile Asp Val
1

<210> 410
40 <211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
45 <223> artificial

364
366

<400> 410

Val Leu Ile Asp Leu
1 5

5

<210> 411
<211> 5
<212> PRT
10 <213> artificial

<220>
<223> artificial

15 <400> 411

Val Leu Phe Asp Val
1 5

20

<210> 412
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

25

<220>
<223> artificial

<400> 412

30

Val Leu Ile Glu Ile
1 5

35 <210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

40 <220>
<223> artificial

<400> 413

45 Ile Leu Phe Asn Ile
1 5

366
368

	<212>	PRT
	<213>	artificial
	<220>	
5	<223>	artificial
	<400>	417
10	Ile Leu Ile Glu Ile	
	1	5
	<210>	418
	<211>	5
15	<212>	PRT
	<213>	artificial
	<220>	
	<223>	artificial
20	<400>	418
	Ile Leu Leu Glu Ile	
	1	5
25		
	<210>	419
	<211>	5
	<212>	PRT
30	<213>	artificial
	<220>	
	<223>	artificial
35	<400>	419
	Thr Leu Leu Glu Leu	
	1	5
40		
	<210>	420
	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	artificial
45	<220>	

~~267~~
369

<223> artificial

<400> 420

5 Lys Met Ile Glu Ile
1 5

<210> 421
10 <211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
15 <223> artificial

<400> 421

Lys Val Ile Glu Ile
20 1 5

<210> 422
25 <211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
30 <223> artificial

<400> 422

Glu Val Leu Glu Met
35 1 5

<210> 423
40 <211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> artificial

45 <400> 423

~~368~~
370

Glu Met Ile Glu Ile
1 5

5 <210> 424
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

10 <220>
<223> artificial

<400> 424

15 Glu Val Ile Glu Ile
1 5

20 <210> 425
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

25 <220>
<223> artificial

<400> 425

30 Glu Ala Ile Glu Ile
1 5

35 <210> 426
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

40 <220>
<223> artificial

<400> 426

45 Glu Thr Ile Glu Ile
1 5

269
371

5 <210> 427
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial

10 <400> 427
 Glu Ile Ile Glu Ile
 1 5

15 <210> 428
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial

20 <220>
 <223> artificial

 <400> 428

25 Glu Leu Ile Glu Ile
 1 5

30 <210> 429
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
35 <223> artificial

 <400> 429

 Asn Met Ile Glu Met
40 1 5

45 <210> 430
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> artificial

--

270
372

<220>
<223> artificial

5 <400> 430

Asn Met Ile His Arg
1 5

10 <210> 431
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

15 <220>
<223> artificial

<400> 431

20 Asn Met Ile His Met
1 5

25 <210> 432
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

30 <220>
<223> artificial

<400> 432

35 Gln Met Met Glu Met
1 5

40 <210> 433
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

45 <220>
<223> artificial

~~271~~
313

<400> 433

Leu Leu Phe Asn Ile
1 5

5

<210> 434
<211> 4
<212> PRT
10 <213> artificial

<220>
<223> artificial

15 <400> 434

Ser Arg Ala Glu
1

20

<210> 435
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

25

<220>
<223> artificial

<400> 435

30

Glu Lys Ala Arg
1

35

<210> 436
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

40

<220>
<223> artificial

<400> 436

45

Glu Arg Ala Arg
1

5 <210> 437
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial
10 <400> 437

 Glu Lys Gln Glu
 1
15

 <210> 438
 <211> 4
 <212> PRT
20 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial

25 <400> 438

 Thr Lys Asp Arg
 1
30

 <210> 439
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> artificial
35

 <220>
 <223> artificial

 <400> 439
40 Thr Lys Ala Asp
 1

45 <210> 440
 <211> 4

273
375

<212> PRT
<213> artificial

<220>
5 <223> artificial

<400> 440

Ala Lys Ala Arg
10 1

<210> 441
<211> 4
15 <212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> artificial
20 <400> 441

Ala Lys Gln Arg
25 1

<210> 442
<211> 4
30 <212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> artificial
35 <400> 442

Glu Arg Gln Arg
1

40 <210> 443
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

45 <220>

<223> artificial
<400> 443
5 Ala Lys Ala Glu
1

10 <210> 444
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

15 <220>
<223> artificial

<400> 444

20 Glu Arg Ala Glu
1

25 <210> 445
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

30 <220>
<223> artificial

<400> 445

35 Ala Arg Gln Arg
1

40 <210> 446
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

45 <220>
<223> artificial

<400> 446

..

375
377

1 Glu Lys Gln Arg
1

5 <210> 447
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> artificial

10 <220>
 <223> artificial

 <400> 447

15 Thr Lys Ala Asn
1

20 <210> 448
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> artificial

25 <220>
 <223> artificial

 <400> 448

30 Thr Lys Ala Arg
1

35 <210> 449
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> artificial

40 <220>
 <223> artificial

 <400> 449

45 Glu Ala Ala Arg
1

376
378

	<210> 450
	<211> 4
	<212> PRT
	<213> artificial
5	
	<220>
	<223> artificial
	<400> 450
10	Glu Arg Gln Glu
	1
15	<210> 451
	<211> 4
	<212> PRT
	<213> artificial
20	
	<220>
	<223> artificial
	<400> 451
25	Ala Arg Ala Asp
	1
	<210> 452
30	<211> 4
	<212> PRT
	<213> artificial
	<220>
35	<223> artificial
	<400> 452
	Glu Lys Thr Gln
40	1
	<210> 453
	<211> 4
45	<212> PRT
	<213> artificial

~~377~~
379

<220>
<223> artificial

5 <400> 453

Ala Arg Ala Arg
1

10 <210> 454
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

15 <220>
<223> artificial

<400> 454

20 Ala Arg Ala Glu
1

25 <210> 455
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

30 <220>
<223> artificial

<400> 455

35 Ala Arg Gln Glu
1

40 <210> 456
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

45 <220>
<223> artificial

--

~~376~~
380

<400> 456
Ala Lys Gln Glu
1
5
<210> 457
<211> 4
<212> PRT
10 <213> artificial
<220>
<223> artificial
15 <400> 457
Thr Arg Ala Asp
1
20
<210> 458
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial
25
<220>
<223> artificial
<400> 458
30
Ala Lys Ala Asp
1
35 <210> 459
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial
40 <220>
<223> artificial
<400> 459
45 Thr Arg Ala Arg
1

--

—

~~380~~
382

<212> PRT
<213> artificial

<220>
5 <223> artificial

<400> 463

Lys Glu Lys Gln Gln Ala
10 1 5

<210> 464
<211> 6
15 <212> PRT
<213> artificial

<220>
20 <223> artificial

<400> 464

Gln Leu Ala Gln Gln Ala
25 1 5

<210> 465
<211> 10
30 <212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> artificial

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

40 <400> 465

Ala Ala Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val
45 1 5 10

381
383

<210> 466
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial
5
<220>
<223> artificial

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 466

Ala Ala Gln Glu Gln Ile Leu Ala His Val
1 5 10

20
<210> 467
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial
25
<220>
<223> artificial

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

35
<400> 467

Ala Asn Asn Ala Glu Leu Leu Ala Glu Ile
1 5 10

40
<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial
45
<220>

382
389

<223> Artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 468
10
Ala Asn Asn Ala His Leu Leu Ala His Ile
1 5 10

<210> 469
15 <211> 10
<212> PRT
<213> artificial

20 <220>
<223> artificial

<220>
25 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 469
30
Ala Asn Asn Ala Lys Leu Leu Ala Lys Ile
1 5 10

<210> 470
35 <211> 10
<212> PRT
<213> artificial

40 <220>
<223> artificial

<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)

~~383~~
385

<223> AMIDACIÓN

<400> 470

5 Ala Asn Asn Ala Leu Leu Leu Ala Thr Ile
1 5 10

<210> 471

10 <211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220>

15 <223> artificial

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

<400> 471

25 Ala Asn Asn Ala Leu Leu Leu Asp Thr Ile
1 5 10

<210> 472

30 <211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220>

35 <223> artificial

<220>

<221> MOD_RES

40 <222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

<400> 472

45 Ala Asn Asn Ala Asn Leu Leu Ala Asn Ile
1 5 10

~~384~~
386

5 <210> 473
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial
10

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
15 <223> AMIDACIÓN

 <400> 473

20 Ala Asn Asn Ala Gln Leu Leu Ala His Ile
 1 5 10

 <210> 474
 <211> 10
25 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial
30

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
35 <223> AMIDACIÓN

 <400> 474

40 Ala Asn Asn Ala Gln Leu Leu Ala Gln Ile
 1 5 10

 <210> 475
 <211> 10
45 <212> PRT
 <213> artificial

385
387

<220>
<223> artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 475

Ala Asn Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
1 5 10

15
<210> 476
<211> 10
<212> PRT
20 <213> artificial

<220>
<223> artificial

25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

30
<400> 476

Ala Asn Asn Ala Arg Leu Leu Ala Arg Ile
1 5 10

35
<210> 477
<211> 10
<212> PRT
40 <213> artificial

<220>
<223> artificial

45
<220>

~~386~~
388

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 477

Ala Asn Asn Ala Arg Leu Leu Asp Thr Ile
1 5 10

10

<210> 478
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

15

<220>
<223> artificial

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

25

<400> 478

Ala Asn Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Ile
1 5 10

30

<210> 479
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

35

<220>
<223> artificial

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

45

<400> 479

~~387~~
389

Ala Asn Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
1 5 10

5 <210> 480
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

10 <220>
<223> artificial

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 480
20
Glu Gln Asn Ala His Ile Phe Ala His Val
1 5 10

25 <210> 481
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

30 <220>
<223> artificial

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

--

<400> 481
40
Glu Gln Asn Ala Gln Ile Phe Ala His Val
1 5 10

45 <210> 482
<211> 10

~~285~~
390

<212> PRT
<213> artificial

<220>
5 <223> artificial

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 482

15 Glu Gln Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
1 5 10

<210> 483
20 <211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
25 <223> artificial

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 483

35 Glu Gln Asn Arg Ile Ile Phe Asp Ser Val
1 5 10

<210> 484
40 <211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
45 <223> artificial

~~389~~
391

*
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 5 <223> AMIDACIÓN

 <400> 484

 Glu Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
 10 1 5 10

 <210> 485
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial
 20

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 25 <223> AMIDACIÓN

 <400> 485

 His Ala Gln Ala His Ile Leu Ala His Val
 30 1 5 10

 <210> 486
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> artificial
 40

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 45 <223> AMIDACIÓN

--

~~390~~
392

<400> 486

His Ser Asn Arg Lys Ile Ile Asp Ile Ala
1 5 10

5

<210> 487

<211> 10

<212> PRT

10 <213> artificial

<220>

<223> Artificial

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

20

<400> 487

His Ser Asn Arg Lys Leu Leu Asp Ile Ala
1 5 10

25

<210> 488

<211> 10

<212> PRT

30 <213> artificial

<220>

<223> artificial

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

40

<400> 488

His Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
1 5 10

45

391
393

<210> 489
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial
5
<220>
<223> artificial

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 489

His Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
1 5 10

20
<210> 490
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial
25
<220>
<223> artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 490

Thr Asn Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val
1 5 10

40
<210> 491
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial
45
<220>

372
394

<223> artificial

<220>
5 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 491
10 Thr Asn Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
1 5 10

15 <210> 492
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

20 <220>
<223> artificial

<220>
25 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 492
30 Thr Ser Asn Arg Lys Leu Met Glu Ile Ile
1 5 10

35 <210> 493
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

40 <220>
<223> artificial

<220>
45 <221> MOD_RES
<222> (10)..(10)

~~393~~
395

<223> AMIDACIÓN

<400> 493

5 Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Asn
1 5 10

<210> 494
10 <211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
15 <223> artificial

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 494

25 Thr Thr Asn Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
1 5 10

<210> 495
30 <211> 10
<212> PRT
<213> artificial

<220>
35 <223> artificial

<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

<400> 495

45 Thr Thr Asn Ala Arg Leu Leu Ala Thr Val
1 5 10

()

•

1

1

•

	<210>	498
	<211>	10
45	<212>	PRT
	<213>	artificial

375
397

<220>
<223> artificial

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

10
<400> 498

Thr Thr Asn Arg Leu Leu Leu Ala Arg Val
1 5 10

15
<210> 499
<211> 10
<212> PRT
20 <213> artificial

<220>
<223> artificial

25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

30
<400> 499

Thr Thr Asn Arg Leu Leu Leu Ala Thr Val
1 5 10

35
<210> 500
<211> 10
<212> PRT
40 <213> artificial

<220>
<223> artificial

45
<220>

396

398

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 500

Thr Thr Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Val
1 5 10

10

<210> 501
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

15

<220>
<223> artificial

20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

25 <400> 501

Thr Thr Gln Ala Arg Ile Leu Ala Arg Val
1 5 10

30

<210> 502
<211> 10
<212> PRT
<213> artificial

35

<220>
<223> artificial

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

45 <400> 502

297
399

	Thr	Thr	Val	Ala	Arg	Ile	Leu	Ala	Arg	Val
	1				5				10	

5	<210>	503
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	artificial

10	<220>	
	<223>	artificial

	<220>	
15	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	ACIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

	<400>	503
--	-------	-----

20	Glx	Gly	Pro	Pro	Ile	Ser	Ile	Asp	Leu	Pro
	1				5				10	

25	<210>	504
	<211>	4
	<212>	PRT
	<213>	artificial

30	<220>	
	<223>	artificial

	<400>	504
--	-------	-----

35	Leu	Leu	Arg	Lys
	1			

..

	<210>	505
40	<211>	13
	<212>	PRT
	<213>	artificial

	<220>	
45	<223>	artificial

<400> 505

Ile Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala
 1 5 10

5

<210> 506

<211> 6

<212> PRT

10 <213> artificial

<220>

<223> artificial

15 <400> 506

Pro Ser Leu Ser Ile Asp
 1 5

20

<210> 507

<211> 22

<212> PRT

<213> artificial

25

<220>

<223> artificial

<400> 507

30

Leu Leu Arg Thr Leu Leu Glu Leu Glu Lys Thr Gln Ser Gln Arg Glu
 1 5 10 15

35 Arg Ala Glu Gln Asn Ala
 20

40 <210> 508

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

45 <223> Artificial

~~379~~
401

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
5 <223> AMIDACIÓN

<400> 508

Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu Glu
10 1 5 10 15

Ile Glu Lys Gln Glu Ala Ala Arg Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala Arg
20 25 30
15

Ile Leu Ala Arg Val
35
20

<210> 509
<211> 38
<212> PRT
<213> Artificial
25

<220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 509

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

40 Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Ala Arg Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

45 Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

~~400~~
402

5 <210> 510
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Artificial

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> AMIDACIÓN

20 <400> 510
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
 1 5 10 15

25 Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Arg Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala
 20 25 30

30 Arg Ile Leu Ala Arg Val
 35

35 <210> 511
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 511

~~401~~
403

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

5 Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Asn Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
10 35

<210> 512
<211> 38
15 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 512

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
30 1 5 10 15

Glu Ile Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

35

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

40

<210> 513
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>

~~402~~
409

<223> Artificial

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ÁCIDO PIRROLIDONACARBOXÍLICO

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> AMIDACIÓN

<400> 513

15

Glx Gly Pro Pro Ile Ser Ile Asp Leu Ser Leu Glu Leu Leu Arg Ile
1 5 10 15

20

Leu Leu Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Asn Gln Ala Ala Asn
20 25 30

25

Asn Arg Leu Leu Leu Asp Thr Ile
35 40

<210> 514

<211> 40

30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Artificial

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

40

<223> AMIDACIÓN

<400> 514

45

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

~~403~~
405

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Gln Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

5 Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
35 40

10 <210> 515
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Artificial

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

25 <400> 515

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

30 Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Ser Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

35 Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
35 40

40 <210> 516
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial

45

~~404~~
406

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

5
<400> 516

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15

10
Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Lys Gln Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

15
Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
35 40

20 <210> 517
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Artificial

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 517

35
Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15 ..

40
Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Lys Glu Arg Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

45
Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
35 40

405
407

<210> 518
<211> 40
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

10
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

15
<400> 518

Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr
1 5 10 15
20

Leu Leu Glu Leu Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Gln
20 25 30

25
Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val
35 40

30 <210> 519
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Artificial

.
--

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> AMIDACIÓN

<400> 519
45
Asp Asn Pro Ser Leu Ser Ile Asp Val Pro Leu Leu Leu Leu Arg Thr

406
408

404

	1	5	10	15
5	Leu	Leu Glu	Leu Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Arg Ala Glu Gln	
		20	25	30
10	Asn Ala Arg Ile Phe Ala Arg Val			
		35	40	
15	<210> 520			
	<211> 4			
	<212> PRT			
	<213> Artificial			
	<220>			
	<223> Artificial			
20	<400> 520			
	Glu Lys Gln Gln			
	1			
25	<210> 521			
	<211> 6			
	<212> PRT			
	<213> Artificial			
30	<220>			
	<223> Artificial			
	<400> 521			
35	Ala Ala Arg Asn Gln Ala			
	1	5		
40	<210> 522			
	<211> 6			
	<212> PRT			
	<213> Artificial			
45	<220>			
	<223> Artificial			

407
409

<400> 522

5 Lys Glu Arg Asn Gln Ala
1 5

<210> 523
<211> 6
10 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial
15

<400> 523

Lys Glu Lys Asn Gln Ala
1 5
20

<210> 524
<211> 6
<212> PRT
25 <213> Artificial

<220>
<223> Artificial

30 <400> 524

Lys Gln Arg Glu Arg Ala
1 5

35 <210> 525
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Artificial

<400> 525
45

Lys Glu Arg Glu Arg Ala

~~408~~
410

	1		5
5	<210>	526	
	<211>	6	
	<212>	PRT	
	<213>	Artificial	
	<220>		
10	<223>	Artificial	
	<400>	526	
15	Lys Glu Lys Glu Arg Ala		
	1		5
	<210>	527	
	<211>	6	
20	<212>	PRT	
	<213>	Artificial	
	<220>		
	<223>	Artificial	
25	<400>	527	
	Lys Glu Lys Gln Arg Ala		
30	1		5
	<210>	528	
	<211>	6	
	<212>	PRT	
35	<213>	Artificial	
	<220>		
	<223>	Artificial	--
40	<400>	528	
	Ala Glu Ala Ala Ala Lys		
	1		5
45	<210>	529	

407

411

<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Artificial

<400> 529

10 Ala Ala His Ala Ala Ala
1 5

15 <210> 530
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Artificial

<400> 530

25 His Ala His Ala His Ala
1 5

N VEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1. Un péptido no nativo que comprende la secuencia:

-X₂X₃PSLSIDX₁₀PX₁₂X₁₃X₁₄LLRTLLELEKTQSQRRERAEQNAX₃₆IFAX₄₀V

caracterizado porque;

X₂ se selecciona a partir de nada y D;

X₃ se selecciona a partir de nada y N;

10 X₁₀ se selecciona a partir de L y V;

X₁₂ se selecciona a partir de L y F;

X₁₃ se selecciona a partir de L, F y Y;

X₁₄ a X₃₅ tienen la secuencia

X₃₆ se selecciona a partir de R, H y Q;

15 X₄₀ se selecciona a partir de H y R;

y variantes de los mismos.

1. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque;

X₂X₃ se selecciona a partir del grupo formado por DN y --

20 2. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque;

X₁₂X₁₃ se seleccionan a partir del grupo formado por LL, LF, FF y LY.

411
413

3. El péptido de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque:

$X_{12}X_{13}$ se seleccionan a partir del grupo formado por LL, LF, FF y LY.

5 4. El péptido de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque:

X_{10} se selecciona a partir del grupo formado por L y V.

5. El péptido de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque;

10 X_{36} se selecciona a partir del grupo formado por R, H y Q.

6. El péptido de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque:

X_{40} se selecciona a partir del grupo formado por H y R.

7. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, 15 seleccionado a partir del grupo formado por SEQ ID núm.:

8. Un método para prevenir o tratar un trastorno modulado por el CRF₂R, que consiste en administrar a un hospedero que necesita el tratamiento, una cantidad segura y eficaz de un péptido según la reivindicación 1.

20 9. Un ácido nucleico aislado que codifica para un péptido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

10. Un anticuerpo aislado específico para un péptido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

412

A14

11. Una composición farmacéutica constituida por:

- a. una cantidad segura y eficaz de un péptido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y
- b. un portador farmacéuticamente aceptable

5 12. Un estuche para la prevención o tratamiento de un trastorno modulado por el CRF₂R, que contiene:

- a. un péptido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en forma de dosis unitaria; e
- b. instrucciones de uso.

260919

LET 3

413

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. June 22, 2004

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 178087

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

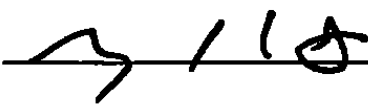
416

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON }

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that
JUDITH LYNNE BOZILE Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at

the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 11TH day of JUNE, 20 04

 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

P&G

I, Judith Lynne Bozile, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF OHIO)

COUNTY OF HAMILTON)

The 27 day of May 2004.



JUDITH LYNNE BOZILE
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES
APRIL 28, 2009



JUDITH LYNNE BOZILE
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 04-28-09

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled **CORTICOTROPIN RELEASING FACT R 2 RECEPTOR AGONISTS**, Attorney's Docket No. 8847P3 and filed in the United States Patent Office as Number 61/588,875 on June 14, 2002 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Robert Joseph Isfort of 2395 Resor Road, Fairfield, OH 45014;
Wieslaw Adam Mazur of 3680 Emery Lake Lane, Mason, OH 45040;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Ciarol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number _____ (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Robert Joseph Isfort
Robert Joseph Isfort

6/17/02
Date

State of Ohio

County of Warren

88

On this 17th day of June, 2002, before me personally appeared Robert Joseph Isfort, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

416

419

Wieslaw Adam Mazur
Wieslaw Adam Mazur

6-18-02

Date

State of Ohio

ss

County of Warren

On this 18th day of June, 2002, before me personally appeared Wieslaw Adam Mazur, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 18, 2004

REVISED: April 3, 2002

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR 2 RECEPTOR AG NISTS, Attorney's Docket No. 8847P4 and filed in the United States Patent Office as Number 69/411,988 on September 19, 2002 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Robert Joseph Isfort of 2385 Resor Road, Fairfield, OH 45014;
Wislaw Adam Mazurof 3680 Emery Lake Lane, Mason, OH 45040;

I/we made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Clairel, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/we further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/we request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 69/411,988 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Robert Joseph Isfort
Robert Joseph Isfort

9/23/02
Date

State of Ohio

County of Warren

} ss

On this 23rd day of September, 2002, before me personally appeared Robert Joseph Isfort, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

421

Wieslaw Adam Mazur
Wieslaw Adam Mazur

9-23-02
Date

State of Ohio

County of Warren

SS

On this 23rd day of September, 2002, before me personally appeared Wieslaw Adam Mazur, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



REVISED: April 3, 2002

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR 2 RECEPTOR AGONISTS, Attorney's Docket No. 8847P2 and filed in the United States Patent Office as Number 60/376,337 on April 29, 2002 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Robert Joseph Isfort of 2395 Resor Road, Fairfield, OH 45014;
Wieslaw Adam Mazur of 3680 Emery Lake Lane, Mason, OH 45040;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Cirol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 60/376,337 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Robert Joseph Isfort

State of Ohio

County of Warren

} ss

My 2, 2002
Date

On this 2nd day of May, 2002, before me personally appeared Robert Joseph Isfort, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

420

Wieslaw Adam Mazur
Wieslaw Adam Mazur

4-30-02
Date

423

State of Ohio

ss

County of Warren

On this 30th day of April, 2002, before me personally appeared Wieslaw Adam Mazur, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

REVISED: April 3, 2002

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned Inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled Peptides Selective at the Corticotropin Releasing Factor 2-Receptor, Attorney's Docket No. 8847P and filed in the United States Patent Office as Number 69/342,117, on January 16, 2002 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Robert Joseph Isfort of Fairfield, County of Butler, State of Ohio;
Adam Wieslaw Mazur of Mason, County of Warren, State of Ohio;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; and Procter & Gamble de Venezuela) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 69/342,117 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Robert Joseph Isfort

State of Ohio

County of Warren

2/6/02

Date

On this 6th day of February, 2002, before me personally appeared Robert Joseph Isfort, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

✓22

425

Adam Wieslaw Mazur
Adam Wieslaw Mazur

2/06/02
Date

State of Ohio }
County of Warren } 88

On this 1st day of February, 2002, before me personally appeared Adam Wieslaw Mazur, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 16, 2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 July 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/062268 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07K 14/00

(21) International Application Number: PCT/US03/01451

(22) International Filing Date: 16 January 2003 (16.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/349,117	16 January 2002 (16.01.2002)	US
60/376,337	29 April 2002 (29.04.2002)	US
60/388,895	14 June 2002 (14.06.2002)	US
60/411,988	19 September 2002 (19.09.2002)	US

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH
45202 (US).

(72) Inventors: ISFORT, Robert, Joseph; 2395 Resor Road,
Fairfield, OH 45014 (US). MAZUR, Wieslaw, Adam;
3680 Emery Lake Lane, Mason, OH 45040 (US).

(74) Agents: REED, David, T. et al.; The Procter & Gam-
ble Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224
(US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GH,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SI, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CR, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR 2 RECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract: Isolated corticotropin releasing factor derivatives, and nucleic acids encoding the same, are effective for treating corticotropin releasing factor 2 receptor modulated disorders such as muscular dystrophy.

WO 03/062268 A2

JUL 01 2003

P & G Patent Division
International ITC

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

/NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Reed, T. David
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICAH. Gayle
O. CloudDate of mailing
(day/month/year)

27/06/2003

Applicant's or agent's file reference

8847N3/CA

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/01451

International filing date
(day/month/year)

16/01/2003

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lorena Díaz-Carralero Murcian

425

428

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 262(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 18 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 16, 18 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8847M3/CA	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/01451	International filing date (day/month/year) 16/01/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/01/2002
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☒ contained in the international application in written form.

☒ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR RECEPTOR 2 AGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8847M3/CA	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 6 below.	
International application No. PCT/US 03/01451	International filing date (day/month/year) 16/01/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/01/2002
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☒ contained in the international application in written form.

☒ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR RECEPTOR 2 AGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/575

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, SEQUENCE SEARCH, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 97 00063 A (DONALDSON CYNTHIA J ;LEWIS KATHY A (US); RIVIER JEAN E F (US); SAW) 3 January 1997 (1997-01-03) page 5; claims 1,2; example VII	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *d* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2003

Date of mailing of the international search report

27/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Steffen, P

430
433**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 8 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

The International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

#31
434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9700063	A	03-01-1997	
		AU 6277796 A	15-01-1997
		CA 2223792 A1	03-01-1997
		EP 0845035 A2	03-06-1998
		JP 2002504802 T	12-02-2002
		WO 9700063 A2	03-01-1997
		US 2003032587 A1	13-02-2003
		US 6214797 B1	10-04-2001

432
435

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04662913 C8358639 Folios: 431.
Fecha (RAD): 2004-07-01 15:50:44
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	(/)
MODELO DE UTILIDAD	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: Claudia M Neiva

Fecha:

433

436



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 15698

Fecha : 24/01/1995

Conferido: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Ciudad : 20 CINCINNATI, OHIO

Represent: S Sustituir : S Desistir : S

No. Radicacion : Clase: Seev: Seac:

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO
3	267	A	PATINO LEYVA LUIS

Encontrados (1/1) registro(s)

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE.
Apoderado(a)
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

REFERENCIA:	Radicación N°	04-62913
	Solicitud internacional	PCT/US03/01451
	Fecha inicio fase nacional	16/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1317
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

30 AGO. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044